



Diabetes mellitus Typ I

Nachweis krankheitsrelevanter Autoantikörper

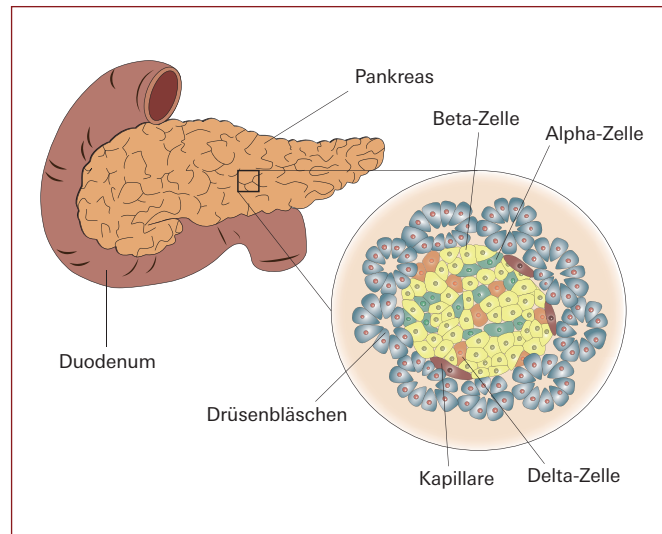


- Unterstützung der Diagnose des Diabetes mellitus Typ I inklusive LADA
- Wichtig zur Abgrenzung von anderen Diabetesformen wie Typ II
- Autoantikörper als prädiktive und frühdiagnostische Marker beschrieben

Verlauf und Formen des Diabetes mellitus Typ I

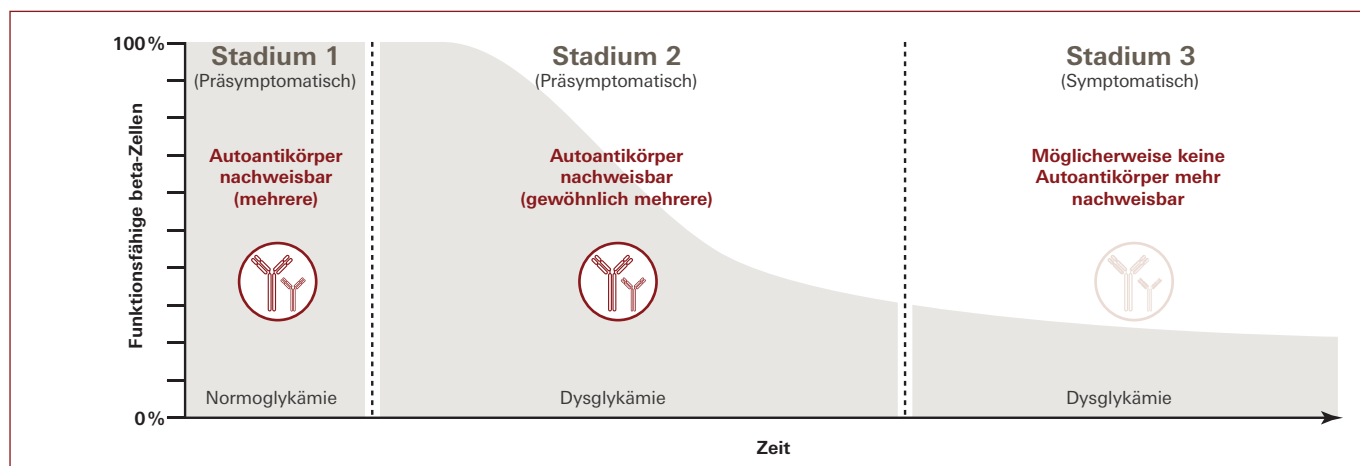
Der **Diabetes mellitus Typ I (insulinpflichtiger Diabetes mellitus, T1DM)** ist eine chronische Autoimmunerkrankung, bei der die beta-Zellen der pankreatischen Langerhans'schen Inseln – vermittelt durch T-Lymphozyten und spezifische Autoantikörper (Aak) gegen beta-Zellen – selektiv zerstört werden. Infolgedessen kann das Pankreas kein Insulin mehr produzieren, und der Blutzuckerspiegel ist nicht mehr regulierbar.

Die genaue Ursache ist noch unklar, als Risikofaktoren gelten genetische Prädisposition sowie Infektionen. Obwohl die Erkrankung zumeist im Kindesalter oder zu Beginn der Pubertät auftritt, kann sie sich auch bei Erwachsenen manifestieren. Die weltweite jährliche Inzidenz wird auf etwa 130.000 neue Fälle von T1DM bei Personen unter 20 Jahren geschätzt,¹ und man geht für Länder mit hohem Lebensstandard aktuell von einem jährlichen Anstieg der Inzidenz um 3 bis 4% bei Kindern aus.² Die Patienten müssen in der Regel ihr Leben lang mit exogenem Insulin therapiert werden. Je früher der T1DM diagnostiziert und eine Therapie begonnen wird, desto günstiger ist die Prognose.



1 Langerhans'sche Insel mit beta-Zellen im Pankreas

Eine Sonderform des T1DM ist der **LADA** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Dieser tritt ungefähr ab dem 25. Lebensjahr auf und ist durch einen milden Verlauf gekennzeichnet, während dessen sich langsam eine Insulinpflicht entwickelt. Häufig wird der LADA zunächst als ein (nicht autoimmun bedingter) Diabetes mellitus Typ II fehldiagnostiziert. Daher ist der Nachweis krankheitsspezifischer Aak eine wichtige Unterstützung, um die Diagnose eines T1DM bestätigen und die Krankheit von anderen Diabetesformen abgrenzen zu können.²⁻⁵

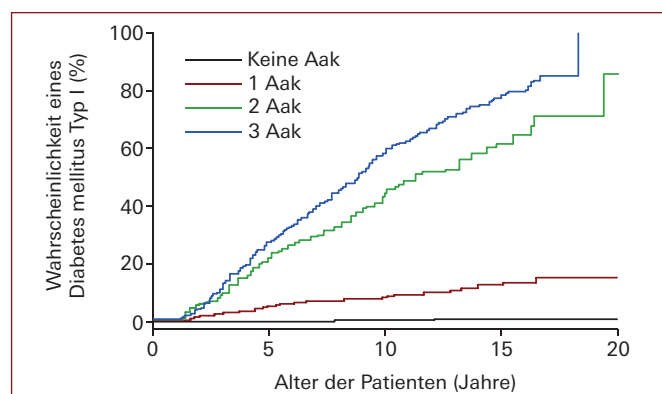


2 Stadien des T1DM (adaptiert nach Insel et al.⁶ und ElSayed et al.⁴)

Vorkommen krankheitsassoziierter Autoantikörper

Ergebnisse vieler internationaler Studien haben gezeigt, dass mit T1DM mehrere spezifische gegen unterschiedliche Antigene der pankreatischen Inselzellen gerichtete Aak (ICA) assoziiert sind (▷ S. 3). Diese treten häufig schon einige Monate bis Jahre vor Manifestation der Krankheit auf, woraus sich eine aktuelle Einteilung des T1DM in Stadien (Staging) ableitet (▷ Abb. 2).^{6,4} Die Prävalenzen der einzelnen ICA sind stark altersabhängig (häufig im Kleinkindalter am höchsten, mit steigendem Alter abnehmend). Zum Zeitpunkt der Diagnose bei Manifestation des T1DM ist bei 85–90% der Patienten mindestens ein ICA nachweisbar.³

Die Anzahl der vorliegenden Antikörperspezifitäten korreliert mit der Wahrscheinlichkeit, an T1DM zu erkranken (▷ Abb. 3)⁷. Weil Aak damit wichtige prädiktive Frühmarker darstellen,^{3,4,8} beschreiben Leitlinien das Antikörperscreening z. B. bei Personen mit erhöhtem Erkrankungsrisiko als sinnvoll, um einen präsymptomatischen T1DM identifizieren zu können.⁴



3 Zunehmende Wahrscheinlichkeit einer T1DM-Erkrankung mit steigender Anzahl unterschiedlicher spezifischer Aak (adaptiert nach Ziegler et al.⁷)



Diabetes-mellitus-Typ-I-assoziierte Autoantikörper

Anti-Glutamat-Decarboxylase-Antikörper (GADA)

- Gegen die Glutamat-Decarboxylase (GAD) gerichtet, die die Umwandlung von Glutaminsäure zu gamma-Aminobuttersäure katalysiert, einem inhibitorischen Neurotransmitter, der die Produktion von Proinsulin stimuliert
- Auftreten: oft in sehr hohen Konzentrationen und mit langer Persistenz
- Prävalenz: 65–80% bei neu diagnostizierten Patienten³
- Sensitivster Marker bei LADA-Patienten⁹
- GADA kommen u. a. auch beim Stiff-Person-Syndrom vor, einer neurologischen Autoimmunerkrankung, die mit Muskelsteifheit und Spasmen einhergeht.¹⁰

Anti-Tyrosin-Phosphatase-Antikörper (IA2A)

- Gegen Insulinom-assoziiertes Antigen 2 (IA2) gerichtet, eine enzymatisch inaktive Tyrosin-Phosphatase, die in den beta-Zellen und neuroendokrinen Geweben exprimiert wird und an der Regulation der Insulinsekretion beteiligt ist
- Auftreten: oft zusammen mit anderen krankheitsspezifischen Autoantikörpern
- Prävalenz: 65–80% bei neu diagnostizierten Patienten³
- Hohe diagnostische Sensitivität bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich einer raschen Progression zum manifesten Diabetes mellitus Typ I

Anti-Zinktransporter-8-Antikörper (ZnT8A)

- Gegen den Zinktransporter 8 (ZnT8) gerichtet, einen Transmembran-Kationentransporter, der auf der Zellmembran sekretorischer Granula in den beta-Zellen exprimiert wird
- Auftreten: bei 26% der Diabetes-mellitus-Typ-I-Patienten, bei denen keine Autoantikörper gegen GAD, IA2 oder Insulin nachgewiesen werden können¹¹
- Prävalenz: 60–80% bei Patienten zu Beginn der Erkrankung¹¹

Anti-Inselzell-Antikörper (ICA)

- Sämtliche gegen endokrine Zellen des Pankreas gerichtete Antikörper
- Mithilfe eines indirekten Immunfluoreszenztests (IIFT) nachweisbar
- Prävalenz bei Erkrankung: 80–90%¹²
- Die meisten ICA binden die Antigene GAD, IA2 und/oder ZnT8.

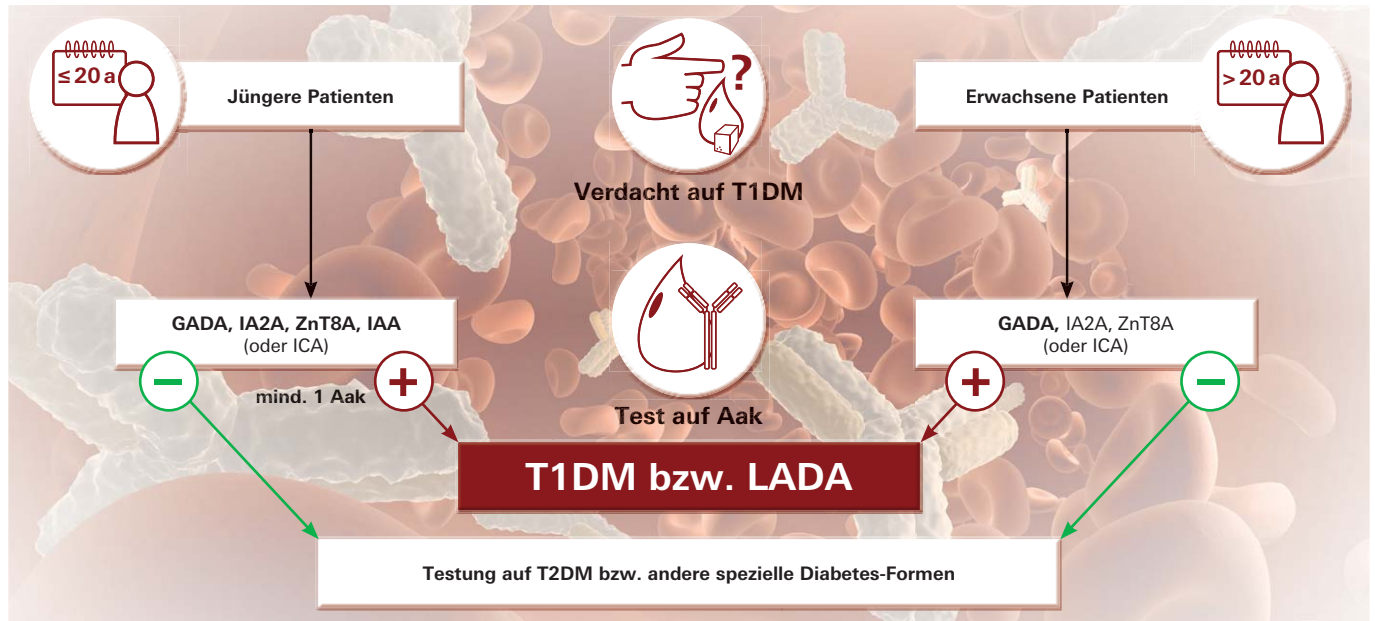
Anti-Insulin-Antikörper (IAA)

- Auftreten: bei der Mehrheit der pädiatrischen Patienten, mit zunehmendem Alter jedoch immer seltener
- Eine Bestimmung unter Insulintherapie ist nicht angeraten, da durch exogenes Insulin induzierte IAA nicht von IAA gegen körpereigenes Insulin zu unterscheiden sind.

Angaben zu den Prävalenzen auf dieser Seite sind aufgrund heterogener Angaben in Studien unter Vorbehalt zu betrachten



Mögliche diagnostische Anwendung diabetesassoziierter Antikörper



- 4 **Beispielschema** (adaptiert nach Holt et al.⁸, Thaler et al.¹³ sowie internationalen Leitlinien): Die Aak-Bestimmung kann z. B. sequenziell erfolgen, mit Bestätigung des T1DM-Verdachts beim ersten positiven Test. Bis zum 20. Lebensjahr ist der kombinierte Nachweis aller Antikörper aufgrund der altersabhängigen Antikörperprävalenzen sinnvoll. Ab dem 20. Lebensjahr kann es dagegen ratsam sein, zunächst auf GADA zu testen und dann IA2A oder ZnT8A zu bestimmen. Der kombinierte Nachweis von Aak gegen alle vier Antigene ermöglicht eine maximal verlässliche T1DM-Erkennung bei Krankheitsbeginn (bis zu über 96 % der Fälle¹⁴). Die direkte, quantitative Bestimmung von Aak ist zu bevorzugen.^{8, 13}

EUROIMMUN bietet viele Testsysteme zur Bestimmung diabetesassoziierter Autoantikörper:

Testsystem	Testname	Antikörper gegen ...	Antigen/Substrat	Bestell-Nr.
ELISA	Anti-GAD-ELISA	Glutamat-Decarboxylase (GAD)	Antigen-beschichtete Mikrotitergefäße	EA 1022-9601 G
	Anti-IA2-ELISA	Tyrosin-Phosphatase (IA2)		EA 1023-9601 G
	Anti-GAD/IA2 Pool-ELISA	Glutamat-Decarboxylase (GAD) Tyrosin-Phosphatase (IA2)		EA 1022-9601-1 G
	Anti-Zinktransporter-8-ELISA	Zinktransporter 8 (ZnT8)		EA 1027-9601
IIFT	IIFT Pankreas (Affe)	Pankreasinseln (IC)	Primatenpankreas	FA/FC 1020-####

Bis zu 30% der T1DM-Patienten entwickeln weitere Autoimmunerkrankungen wie Autoimmunthyroiditis, Autoimmungastritis und Zöliakie, sodass eine weiterführende Diagnostik empfehlenswert ist.¹⁵

Referenzen

- Patterson CC et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157:107842 (2019).
- World Health Organization (WHO), Genf. Classification of Diabetes Mellitus. (2019).
- AWMF und Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes, 2. Auflage (2018), AWMF-Registernummer: 057-013. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/057-013> (aufgerufen am 20.06.2023)
- ElSayed NA et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1):19–40 (2023).
- Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and Pathogenesis in Type 1 Diabetes. *Immunity* 32(4):468–478 (2010).
- Insel RA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 38(10):1964–1974 (2015).
- Ziegler AG et al. Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA* 309(23):2473–2479 (2013).
- Holt RIG et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 64:2609–2652 (2021).
- Buzzetti R et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69(10):2037–2047 (2020).
- AWMF und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). S1-Leitlinie Stiff-Man-Syndrom (Stiff-Person-Syndrom) (2017), AWMF-Registernummer 030/080. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-080> (aufgerufen am 12.07.2023)
- Wenzlau JM et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(43):17040–17045 (2007)
- Seissler J, Scherbaum WA. Stellenwert der Autoimmunodiagnostik bei Diabetes mellitus. *J Lab Med* 29(4):246–250 (2005).
- Thaler M et al. Auto-Antikörper-Diagnostik in der Diabetologie – Aktueller Stand der Analytik und klinische Anwendung in Deutschland. *Diabetologie* 17:382–388 (2022).
- Wenzlau JM, Hutton JC. Novel Diabetes Autoantibodies and Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep* 13(5):608–615 (2013).
- Lechleitner M et al. Autoimmunerkrankungen bei Typ 1 Diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 128 (Suppl 2), 201–203 (2016).