

**AUTO-ANTIKÖRPER BEIM DIABETES:
GAD-AK ALS NEUER MARKER FÜR RISIKOABSCHÄTZUNG BEI FAMILIÄRER TYP-I-DIABETES-BELASTUNG
UND KLASSIFIZIERUNG DES DIABETES BEIM ERWACHSENEN**

Insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ I, IDDM) ist eine Autoimmunerkrankung, die sich auf der Basis einer genetischen Prädisposition entwickelt. Der Autoimmunprozeß zerstört schrittweise die Insulin-produzierenden beta-Zellen des Pankreas. Diese Insulitis bleibt lange Zeit klinisch stumm, bis etwa 90 % der beta-Zellen zerstört sind und der symptomatische Insulinmangel klinisch als IDDM evident wird, der den klinischen Endpunkt des chronischen Autoimmun-Prozesses darstellt. Die Autoantikörper beim Diabetes sind teils direkt an cytotoxischen Prozessen im Inselorgan beteiligt, teils als Epiphänomene der beta-Zell-Destruktion aufzufassen.

Auto-Antikörper beim Diabetes mellitus (Auswahl):

IAA	AK gegen (humanes) Insulin	Prävalenz nimmt mit Alter ab
ICA, ICSA	AK gegen Inselzellen	nachweisbar mit Immunfluoreszenz am Pankreas-Schnitt
ICA-512	AK gegen Tyrosin-Phosphatase	Wertigkeit noch nicht hinreichend untersucht
GAD-AK	AK gegen Glutamat-Decarboxylase	hohe diagnostische Effizienz (s.u.)

Bisher standen uns Methoden zum Nachweis von AK gegen Insulin (RIA) sowie ICA/ICSA (Immunfluoreszenz) zur Verfügung. Seit kurzem sind evaluierte Testkits zur quantitativen Bestimmung von AK gegen GAD (Glutamat-Decarboxylase) auf dem Markt und liegen klinische Studien über deren diagnostische Wertigkeit vor.

Prävalenz und diagnostische Effizienz der Autoantikörper beim Diabetes

Die Autoantikörper beim Diabetes weisen eine altersabhängige Prävalenz auf, wobei die IAA in der Gruppe bis unter 10 Jahren, die ICA in der Gruppe unter 20 Jahren die höchste Prävalenz zeigen, um danach deutlich abzufallen. Die Prävalenz der GAD-AK beträgt in der Gruppe von 10-19 Jahren 80 %, zwischen 20 und 40 Jahren 78 % (1).

- Die beste Marker-Kombination zwischen 20 und 40 Jahren ist die Kombination aus ICA und GAD-AK, mit der über 90 % der Typ-I-Diabetiker erfaßt werden (2).

Diagnostische Effizienz der GAD-Antikörper beim IDDM

Für die Progression bei Diabetes-mellitus-Therapie wurden folgende Vorhersagewerte (PV) ermittelt (3):

Parameter	PPV	NPV	
Alter < 35	0.56	0.84	GAD-AK und ICA zeigen einen besseren positiven und einen hohen negativen prädiktiven Wert und sind besser als alle anderen Parameter geeignet als Prädiktoren für den klinischen Verlauf nach der Diagnosestellung „Diabetes mellitus“ (3)
BMI < 25	0.39	0.87	
fam.Häufung IDDM	0.04	0.78	
C-Peptid < 35	0.50	0.93	
ICA	0.67	0.92	
GAD-AK	0.65	0.92	

Erhöhungen der GAD-AK sind bereits viele Jahre vor dem Auftreten eines insulinpflichtigen Diabetes nachweisbar und haben somit einen Stellenwert als früher Risikomarker für den Typ I -Diabetes (4). Andererseits ist das Fehlen solcher Autoantikörper das wichtigste Differenzierungskriterium für einen „nicht-immunen“ Diabetes (5).

- Im Vergleich zu den konventionellen prognostischen Parametern haben Antikörper gegen GAD und Inselzellen deutlich höhere prädiktive Werte und sind bereits lange vor dem Auftreten des IDDM nachweisbar.
- Für die Therapie kann es richtungsweisend sein, Patienten mit hohem Risiko für IDDM früh zu identifizieren (s.u.).

Latenter Autoimmuner Diabetes mellitus bei Erwachsenen (LADA)

Manifestiert sich ein IDDM bei Erwachsenen, sind die Symptome oft weniger akut als bei jungen Patienten, was nicht selten zur Einstufung als Diabetes mellitus Typ II (NIDDM) führt. In der Tat leiden 10-20 % der Patienten, die nach dem dreißigsten Lebensjahr an Diabetes erkranken, an einem langsam fortschreitenden Typ des autoimmunen

- 1 van de Walle, CL, CJE&M, 1995, Vol. 80 No.3
- 2 Lampeter, EF, in preparation (Diabetes-Forschungsinstitut Düsseldorf)
- 3 Hagopian, WA, J.clin. Invest. Jan.1993
- 4 Tuomilehto, J et al.: Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 343 (1994), 1383-1385
- 5 Verge, CF et al.: Number of autoantibodies (against insulin, GAD or ICA512/IA) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type I diabetes. *J.Autoimmun.* 9 (1996), 379-83
- 6 Zimmet, P.Z. et al.: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Medicine* 11 (1994), 299-303
- 7 Aaen, K. et al.: Dependence of antigen expression on functional state of β -cells. *Diabetes* 39 (1990), 697-701
- 8 Scherbaum, W.A., personal communication, University of Leipzig
- 9 Beischer, N.A. et al.: Prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in women who have had gestational diabetes. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 173 (1995), 1563-9
- 10 Tillil, H. & Köbberling, J.: Age corrected empirical risk estimates for first degree relatives of IDDM patients; *Diabetes* 36 (1987), 93-99
- 11 Verge, C.F. et al.: Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 45 (1996), 926-33
- 12 Kobayashi, T. et al.: Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 45 (1996), 622-6
- 13 Pozzilli, P. et al.: Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III Study). *Diabetologia* 38 (1995), 848-52