



Insulin-Autoantikörper

Akronym	IAA
Material	Serum , <u>EDTA-</u> oder <u>Heparin-Plasma</u> , 1 mL
Referenzbereich	< 110 nU/mL Grauzone 110 - 250
Methode	RIA (Testdurchführung nach den Richtlinien der <u>JDF</u>)
Qualitätskontrolle	<u>Zertifikat</u>
Siehe auch	<ul style="list-style-type: none">▶ <u>IDDM-Autoantikörper</u>▶ <u>Klassifikation des Diabetes mellitus</u>▶ <u>Autoantikörper</u> (Übersicht)
Anforderungsschein	<u>Download</u> und <u>Analysenposition</u>
Auskünfte	<u>Immunpathologie</u>
Analysenkosten	EBM, GOÄ
Indikationen	<ul style="list-style-type: none">▶ Risikobeurteilung eines Diabetes mellitus insbesondere im frühen Kindesalter▶ V. a. autoimmunes Insulin-Syndrom (postprandiale Hypoglykämie, anomale Insulinkinetik nach Glucosestimulation).
Immunpathologie	Antikörper gegen Insulin können im Gefolge einer Insulintherapie mit exogenem Insulin (Insulin-Antikörper, IA) oder auf bisher ungeklärte Weise ohne vorherigen Kontakt mit exogenem Insulin als Folge eines Autoimmunprozesses (Insulin-Autoantikörper, IAA) entstehen. Die Insulin-Autoantikörper sind im Wesentlichen mit zwei Krankheitsbildern, dem autoimmunen Insulin-Syndrom (AIS) und dem Diabetes mellitus Typ 1 vergesellschaftet.
Insulinantikörper	Antikörper gegen Insulin wurden erstmals 1960 bei insulinpflichtigen Diabetikern nachgewiesen. Die Antikörper entstehen nicht nur durch eine Immunisierung mit Rinder- oder Schweineinsulin sondern auch nach kurzdauernder Gabe von Humaninsulin, das in rekombinanter und als solches insbesondere in Depotform eine starke zelluläre und humorale Immunantwort auslösen kann. Insulin-Autoantikörper können auch nach kurzfristiger Humaninsulingabe bei 40 - 100 % der insulinbehandelten Patienten auftreten. Humaninsulin unterscheidet sich von Schweineinsulin durch eine Substitution in B30, der Schnittstelle des C-Peptids, von Rinderinsulin ebenfalls durch eine Substitution in B30 und zwei Substitutionen in A8 und A10. Viele Antikörper zeigen Kreuzreaktionen mit allen drei Insulinformen, sodass mit konventionellen Testmethoden nicht zwischen induzierten Insulin-Antikörpern und autoimmunen Insulin-Autoantikörpern unterschieden werden kann. Die durch Insulintherapie hervorgerufenen Insulin-Antikörper sind in der Regel polyklonal, vom Isotyp IgG und von hoher Affinität und niedriger Bindungskapazität oder niedriger Affinität und hoher Bindungskapazität (hochaffine Antikörper gehen schnelle, aber nicht starke Bindungen ein [niedere Bindungskapazität] während niederaffine Antikörper mit hoher Bindungskapazität langsame, dafür aber sehr starke Bindungen mit dem Antigen eingehen). In der Regel sind Insulin-Antikörper klinisch unbedeutend, sie sind selten mit einer Hypoglykämie assoziiert. Sie stören die Insulintherapie nicht. Antikörper von Schwangeren können diaplazentar übertragen werden, beeinträchtigen aber nicht die Entwicklung des Feten. Sie können teilweise noch bis zu über einem Jahr nach der Geburt nachgewiesen werden. Insulin-Antikörper können mit einer immunologischen Insulin-Resistenz, Lipodystrophie (Lipoatrophie, Lipohyperthrophie) an der Injektionsstelle oder verzögerter postprandialer Hypoglykämie einhergehen.
Insulinautoantikörper	Autoimmunes Insulin- Syndrom: 1970 wurden von Hirata et al. Insulinautoantikörper bei Patienten ohne vorausgehenden Kontakt mit exogenem Insulin gefunden. Das Syndrom wurde



Insulin-Autoantikörper

autoimmunes Insulin-Syndrom (AIS) oder Hirata-Krankheit genannt. Anfänglich bestanden Zweifel an dem spontanen Auftreten der Insulinantikörper, sie wurden auf die Immunisierung nach heimlichen Insulininjektionen zurückgeführt (eine immer noch geltende Verdachtsdiagnose bei hypoglykämischen Patienten mit Insulinantikörpern). Eine normale oder erhöhte C-Peptidkonzentration unterscheidet diese Patienten von solchen mit einer Hypoglycaemia factitia.

Das Krankheitsbild tritt vorwiegend bei Japanern (90 %) auf, in der westlichen Hemisphäre wurden nur wenige Fälle bekannt. Charakteristische Zeichen der Patienten im mittleren Lebensalter, seltener bei Kindern oder Greisen, sind Nüchternhypoglykämien vergesellschaftet mit Insulin-Autoantikörpern und dem in Japan 10- bis 30-mal häufiger vorkommenden genetischen Marker HLA-DR4 (DRB1*0406, DQA1*0301, DQB1*0302). Die Patienten können neurologische Symptome einer Hypoglykämie wie Konfusion, Bewusstlosigkeit, Koma oder rekurrende Episoden adrenerger oder neurohypoglykämischer Symptome bieten. Im Plasma finden sich hohe Konzentrationen an immunreaktivem Insulin (= freies Insulin und antikörpergebundenes Insulin), die das freie Insulin 10- bis 100-fach übersteigen können. Differentialdiagnostisch muss ein Insulinom ausgeschlossen werden (eine Koexistenz von Insulinom und Insulin-Antikörpern wurde beschrieben). Einige Patienten wurden wegen dieser Verdachtsdiagnose einer partiellen Pankreatektomie unterzogen. Histologisch fanden sich diffuse β -Zellhyperplasien der Pankreasinseln und nicht die für den Diabetes mellitus Typ 1 charakteristische Insulinitis. Der klinische Verlauf des AIS ist eher benigne und oft in wenigen Wochen selbstlimitierend, sodass möglicherweise das Krankheitsbild auch häufiger übersehen wird. Die hypoglykämischen Attacken können aber auch ein Jahr und länger bestehen. Therapeutisch genügen oft häufige kleinere Mahlzeiten mit niedrigem Zuckergehalt, oder das Absetzen der als Verursacher angesehenen Medikamente (siehe unten). Mehrere Therapieformen wurden mit unterschiedlichem Erfolg ebenfalls erprobt. Die Antikörper sind wie die durch Immunisierung entstandenen Insulin-Antikörper meist polyklonal. Einige wenige Berichte über mit HLA-DRB1*0401 assoziierte monoklonale Antikörper, auch in Europa (DRB1*0403), liegen vor.

Der Nachweis von Autoantikörpern gegen Insulin ist für die Diagnose eines AIS notwendig. Hinweise auf die Diagnose können andere assoziierte Autoimmunerkrankungen geben. Die Ursache der Autoantikörperbildung ist unbekannt, ein Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Sulfhydrylgruppen-haltiger Medikamente wie Methimazol, Penicillamin u. a. (44 % der japanischen Patienten) oder mit den für einen medikamentösen LE verantwortlichen Substanzen wie Hydralazin und Procainamid wurde diskutiert. Eine direkte chemische Beeinflussung von Insulin durch solche Medikamente konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Die Antikörper können bei der radioimmunologischen Bestimmung von Insulin je nach der verwendeten Methode zu falsch hohen oder falsch niedrigen Werten führen. Bei der Bestimmung mit Doppelantikörpermethoden ergeben sich falsch hohe Werte des immunreaktiven Insulins, da die Autoantikörper mit den Tracer-bindenden Antikörpern (^{125}I -Insulin) des Testsystems kompetieren. Bei dem AIS ist die Halbwertszeit des zirkulierenden Insulins aufgrund seiner Bindung an die Antikörper signifikant verlängert. Es handelt sich meist um polyklonale Antikörper vom Isotyp IgG, die sowohl vom Typ hochaffin / niedrige Bindungskapazität als auch niederaffin / hohe Bindungskapazität sein können (wie auch die durch Insulingabe induzierten Antikörper). Letztere Gruppe dürfte für die Entstehung der Hypoglykämie von größerer Bedeutung sein. Sie zeigen in der Regel Kreuzreaktionen mit Human-, Rinder- und Schweineinsulin; humaninsulinspezifische Antikörper wurden auch gefunden. Der Puffereffekt der Insulin-Autoantikörper führt zu einer Glucoseintoleranz (Hyperglykämie) nach oraler Glucosegabe und zu einer verzögert (nach 3 bis 5 Stunden) einsetzenden reaktiven Hypoglykämie. Die Verfügbarkeit von Insulin für die Insulinrezeptoren in der Leber und in peripheren Geweben ist während der stimulierten Insulinsekretion vermindert. Auch eine prompt einsetzende Hypoglykämie



Insulin-Autoantikörper

nach Insulingabe bleibt aus. Das am Antikörper gebundene Insulin steht im Gleichgewicht mit dem freien Insulin im Plasma. Sinkt die Konzentration an freiem Insulin, dissoziiert gebundenes Insulin vom Antikörper ab und verhindert die physiologische Absenkung des Plasmaspiegels an freiem Insulin. Es kommt zu einer verlängerten Insulinwirkung mit reaktiver Hypoglykämie. Die Patienten zeigen eine verzögert einsetzende Hypoglykämie nach Kohlenhydrataufnahme oder nach Insulingabe, nicht aber nach verlängertem Fasten, einem Zustand bei dem die Sekretion von endogenem Insulin supprimiert ist. Hypoglykämien bei Fasten (bis zu 15 Stunden) wurden jedoch auch beschrieben. Weitere Pathomechanismen der Antikörper wurden diskutiert. So die Vernetzung von Insulin-Insulinrezeptorkomplexen durch die IAA, was zu einer Verstärkung und Potenzierung der Insulinwirkung führen soll, die Entstehung anti-idiotypischer Antikörper gegen IAA, die dann direkt Insulinrezeptoren aktivieren könnten oder eine direkte Stimulierung der Insulinsekretion durch die IAA.

Diabetes mellitus

Insulin-Autoantikörper (IAA) wurden 1983 bei noch nicht mit Insulin behandelten Kindern mit frisch diagnostiziertem Diabetes mellitus nachgewiesen (Palmer et al.) und als Autoimmunmarker der β -Zellschädigung angesehen (Insulin ist das einzig bisher bekannte β -Zell-spezifische Antigen). Seit dieser Zeit wurden Insulin-Autoantikörper vor der Manifestation eines Diabetes bei Zwillingsgeschwistern von Diabetikern, Verwandten ersten Grades von Diabetespatienten, Inselzell-(ICA)-Autoantikörper-positiven Patienten mit autoimmunem polyendokrinem Syndrom (APS) und in großen Studien bei Schulkindern nachgewiesen. Sie finden sich bei über 50 % der Kleinkinder (< 5 Jahre) zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes. Die Prävalenz der IAA ist invers mit dem Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnose des Diabetes korreliert. Wesentlich seltener finden sich IAA bei der Manifestation des Diabetes im späten jugendlichen und Erwachsenenalter.

Die Antikörper gehören meist der Immunglobulinklasse IgG, an. Die Ursachen ihrer Entstehung sind bisher nicht bekannt. Ein molekulares Mimikry wird diskutiert. IAA von Patienten mit Diabetes mellitus zeigten Kreuzreaktionen mit einem bei Mäusen vorkommenden Retrovirus-Antigen p73. Ob IAA mit bestimmten HLA-Merkmalen assoziiert sind, ist noch nicht eindeutig geklärt. Die bei Kaukasiern beschriebene Assoziation mit HLA-DR4 wurde von anderen Autoren nicht bestätigt.

IAA spielen eine wichtige Rolle für die Einschätzung des Risikos der Entwicklung eines Diabetes bei Kleinkindern. Sie sind meist die ersten Autoantikörper, die sich oft schon mehrere Jahre vor der klinischen Manifestation eines Prädiabetes oder Diabetes mellitus Typ 1 nachweisen lassen. Manchmal treten sie auch zusammen mit GAD- und IA2-Autoantikörpern auf. Sie können bei Kleinkindern, die später auch einen Diabetes entwickeln, bereits ab einem Alter von 9 Monaten nachweisbar werden, wobei zu diesem frühen Zeitpunkt die Abgrenzung gegenüber noch persistierenden, diaplazentar übertragenen Antikörpern bei Kindern diabetischer Mütter schwierig ist. Bei Kindern diabetischer Mütter wurden 9 Monate nach der Geburt häufiger Insulin-Antikörper (4,5 %) gefunden als bei Kindern diabetischer Väter (1,5 %). Es handelte sich um einen nicht unerheblichen Anteil passiv übertragener passagerer Antikörper, da nur bei 1,8 % der Kinder diabetischer Mütter die Antikörper persistierten. Die Persistenz der Antikörper war mit dem erhöhten Risiko eines Diabetes verbunden, während Kinder mit passageren Antikörpern nicht gefährdet waren. Aus diesem Grunde ist die korrekte Diagnose der de novo synthetisierten Autoantikörper von Bedeutung. Demgegenüber stammen Glutamatdecarboxylase-Autoantikörper, die innerhalb des ersten Lebensjahres nachgewiesen werden fast immer von der Mutter.

Vorkommen

Exogene Insulinzufuhr (tierische, humane Insuline), autoimmunes Insulin-Syndrom, Diabetes mellitus Typ 1, Kinder mit erhöhtem Diabetes-Risiko, Morbus Basedow, Kollagenosen (systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Polymyositis), vereinzelt bei zystischer



Insulin-Autoantikörper

Fibrose, autoimmunem polyendokrinem Syndrom (APS), anderen organspezifischen Autoimmunerkrankungen, Zöliakie, nach Pankreastransplantation, nach Interferontherapie bei Hepatitis C, nach Verabreichung Sulfhydrylgruppen-haltiger Medikamente (Methimazol, Tiopronin, Glutathion, Captopril, D-Penicillamin, Gold-Thioglucose). Nach Absetzen der Medikamente kann es in einigen Fällen zur Besserung der Symptome kommen, die nach wiederholter Einnahme rekurren.

Plasmazell dysplasien (multiples Myelom). Alkoholtoxischer Leberschaden. Insulin-Antikörper wurden bei 30 % nicht diabetischer Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen (Autoimmunthyreoiditis) und bei 13 % der mit α -Interferon behandelten Patienten mit Hepatitis C ange-troffen. Bei Gesunden wurden sie in 1 - 8 % beschrieben. Mit sehr empfindlichen Methoden wurden die Antikörper sogar bei 88 % nicht diabetischer Personen gefunden, sodass niedrig-titrierte Antikörper als normal angesehen werden können (natürliche Autoantikörper).