

DIABETES EN AUTO-ANTISTOFFEN

M.R. Batstra, medisch immunoloog

Diabetes mellitus is een syndroom van verstoorde glucoseregulatie dat wordt gekenmerkt door hyperglycemie. Er liggen verschillende pathogenetische processen ten grondslag aan het ontstaan van diabetes. De American Diabetes Association hanteert sinds jaar en dag een etiologische classificering van diabetes, waarin type 1 en type 2 veruit de belangrijkste vormen zijn (1). Deze vormen van diabetes hebben een verschillende pathogenese, maar kunnen zich, met name bij volwassenen, klinisch vrijwel op gelijke wijze manifesteren. In deze presentatie wordt beschreven hoe het bepalen van auto-antistoffen het onderscheid tussen beide kan ondersteunen.

Veruit de meest prevalentie vorm van diabetes is type 2 diabetes. Dit wordt gekenmerkt door een insulineresistentie in de perifere weefsels, vaak gecombineerd met een insuline secretiedefect van de β -cellen. De toename van de ernst van het secretiedefect met langere ziekte duur, maakt dat op de lange duur patiënten insulineafhankelijk worden. Hierbij speelt het immuunsysteem geen rol. Type 2 diabetes werd voorheen bestempeld als ouderdomsdiabetes, maar kan zich, zeker met de toenemende obesitas, ook bij (jonge) kinderen manifesteren.

Biochemisch wordt type 1 diabetes gekarakteriseerd door lage of ondetecteerbare insuline spiegels (of nuchtere of gestimuleerde C-peptide spiegels). Type 1 werd historisch gezien als een kinderziekte. Niets is echter minder waar: meer dan de helft van de gevallen van type 1 diabetes manifesteert zich op volwassen leeftijd (2). Type 1 diabetes is een klassieke endocriene auto-immuunziekte. Algemeen wordt aangenomen dat de klinische manifestatie van type-1 diabetes het resultaat is van een langzaam verlopend immuungemedieerd proces van β -cel destructie. De periode van β -cel destructie kan variëren in duur van maanden tot meer dan 15 jaar. Het afbraakproces is T-cel gemedieerd. Als bijverschijnsel van de immuunactivatie zijn gedurende het proces van β -cel afbraak en bij klinische manifestatie bij het merendeel van de patiënten (>80%) auto-antistoffen tegen de β -cellen aanwezig. De bekendste zijn auto-antistoffen tegen eilandjes van Langerhans (islet cel antistoffen: ICA), insuline (IAA), glutamaat decarboxylase (GADA) en insulinoma antigeen 2 (IA2A) (tabel 1). Deze auto-antistoffen vormen een handig hulpmiddel bij de differentiaaldiagnostiek van diabetes.

Tabel 1: Prevalentie van diabetes gerelateerde antistoffen bij kinderen met diabetes, volwassenen met diabetes en in de gezonde (Nederlandse) bevolking (3,4,5,6,7)

| Antistof | Patiënten | | Gezonden |
|----------|-----------|-------------|----------|
| | Kinderen | Volwassenen | |
| ICA | 80 -90% | 60% | <1% |
| IAA | 40-69% | 20-40% | <2% |
| GADA | 60-80% | 80-85% | <1% |
| IA2A | 40-70% | 35-60% | <1% |

Bij de presentatie van een klassieke type 1 diabetes is de aanwezigheid van antistoffen geen voorwaarde, wel een bevestiging van de diagnose. Lastiger wordt het bij de obese tiener of een slanke oudere. Omdat antistoffen bij type 2 diabetes niet tot nauwelijks voorkomen vormen ze een handig differentiaal diagnostisch hulpmiddel.

Tussen de 4 - 30% van de volwassenen waarbij in eerste instantie aan de diagnose type 2 diabetes wordt gedacht heeft een langzaam progressieve vorm van type 1 diabetes (latent autoimmune diabetes of adults: LADA). LADA patiënten ontwikkelen binnen 2 jaar na diagnose een absolute insuline deficiënte en worden derhalve sneller insuline afhankelijk dan een klassieke patiënt met type 2 diabetes. LADA en type 2 diabetes zijn niet of nauwelijks te onderscheiden op basis van klinische parameters (BMI, leeftijd, familieanamnese) of biochemische kenmerken (HbA1c, C-peptide, insuline spiegels) bij diagnose. Wel heeft het merendeel van deze patiënten antistoffen tegen GAD of een van de andere diabetes gerelateerde antistoffen (tabel 3) (8). Deze antistoffen kunnen derhalve van nut zijn bij het maken van een vroeg onderscheid tussen type 1 en type 2 diabetes.

Tabel 3: Prevalentie van verschillende van patiënten met LADA en type 2 diabetes kenmerken bij diagnose – Antistoffen als differentiaal diagnostisch hulpmiddel (9).

| Kenmerk bij diagnose | LADA | T2DM |
|----------------------|------|------|
| n | 70 | 27 |
| M/V | 50 | 48 |
| Leeftijd | 28.4 | 28.6 |
| BMI | 25.8 | 27.8 |
| ICA | 59% | 4% |
| GADA | 60% | 7% |
| ICA of GADA | 74% | 12% |
| ICA en GADA | 46% | 0% |

Verskillende studies suggereren dat vroeg starten met insulinetherapie bij patiënten met een type 1 diabetes of LADA kan helpen om het afbraakproces van de β -cellen af te remmen. Hierdoor zou gedurende een langere periode een beter glucose-metabolisme kunnen worden gehandhaafd (lager HbA1c) - het ultieme doel van (insuline)therapie bij diabetes. Daarnaast vormt de groep van LADA patiënten een interessante doelgroep voor diabetes preventietrials.

Literatuurlijst

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: S43-S48.
2. Vandewalle CL, Falorni A, Svanholm S, Lernmark A, Pipeleers DG, Gorus FK. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. *The Belgian Diabetes Registry. J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 846-851.
3. Kulmala P, Savola K, Petersen JS, Vahasalo P, Karjalainen J, Loppinen T, Dyrberg T, Akerblom HK, Knip M. Prediction of insulin-dependent diabetes mellitus in siblings of children with diabetes. A population-based study. *The Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Invest.* 1998;101: 327-336.
4. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes.* 1996; 45: 926-933.
5. Aanstoot HJ, Sigurdsson E, Jaffe M, Shi Y, Christgau S, Grobbee D, Bruining GJ, Molenaar JL, Hofman A, Baekkeskov S Value of antibodies to GAD65 combined with islet cell cytoplasmic antibodies for predicting IDDM in a childhood population. *Diabetologia* 1994; 37: 917-24.
6. Batstra MR, van Driel A, Petersen JS, van Donselaar CA, van Tol MJ, Bruining GJ, Grobbee DE, Dyrberg T, Aanstoot HJ. Glutamic acid decarboxylase antibodies in screening for autoimmune diabetes: influence of comorbidity, age, and sex on specificity and threshold values. *Clin Chem.* 1999; 45: 2269-2272.
7. Batstra MR, Petersen JS, Bruining GJ, Grobbee DE, de Man SA, Molenaar JL, Dyrberg T, Aanstoot HJ. Low prevalence of GAD and IA2 antibodies in schoolchildren from a village in the southwestern section of the Netherlands. *Hum Immunol.* 2001; 62: 1106-1110.
8. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia.* 2005; 48: 2195-2199.
9. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Eriksson JW, Lithner F, Schersten B, Wibell L. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. A cohort study in young adults whose disease was initially labeled as type 2 or unclassifiable diabetes. *Diabetes Care.* 1999; 22: 409-12.