

# Diabetes mellitus – Erbkrankheit oder Frage des Lebensstils?

Dr. Simone Sauter, Abteilung Humangenetik

## Zur Genetik der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus)

In Deutschland leben derzeit etwa vier Millionen Zuckerkranken. Das entspricht fünf Prozent der Bevölkerung. Die Häufigkeit des Diabetes ist nicht in allen Lebensabschnitten gleich. Sie nimmt nach dem sechsten und insbesondere nach dem siebten Lebensjahrzehnt stark zu. In dieser Altersgruppe sind bis zu 20 Prozent der Bevölkerung an Diabetes erkrankt. Bei der Zuckerkrankheit unterscheidet man die beiden Haupttypen Diabetes mellitus Typ 1 (früher als jugendlicher Diabetes bezeichnet) und Typ 2 (früher als Altersdiabetes bezeichnet). Diese beiden Typen kann man wiederum in mehrere Unterformen unterteilen. Nur etwa fünf Prozent der Diabetiker (etwa 200.000 Menschen) leiden an einem Typ 1-Diabetes, 95 Prozent (3,8 Millionen Menschen) dagegen an einem Typ 2-Diabetes.

### Typ 1-Diabetes

Beim Typ 1-Diabetes handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung. Der Körper bekämpft also körpereigene Zellen, in diesem Fall die für die Insulinproduktion zuständigen Zellen der Bauchspeicheldrüse. Die Veranlagung für einen Typ 1-Diabetes geht mit bestimmten Oberflächenmerkmalen der weißen Blutkörperchen einher, den so genannten HLA-Typen. Auch verschiedene andere Gene können eine Rolle spielen.

HLA-Typ	Risiko	Fast alle Menschen mit Typ 1-Diabetes haben einen HLA-Typ DR3 oder DR4. Etwa die Hälfte haben die Kombination DR3/DR4, wobei von jedem Elternteil jeweils ein DR-Merkmal stammt.
DR3	↑↑	Das Risiko für Kinder mit einem an Typ 1-Diabetes erkrankten Elternteil, bis zum 18. Lebensjahr ebenfalls einen Typ 1-Diabetes zu bekommen, liegt zwischen einem und vier Prozent. Das Risiko ist größer, wenn der Vater erkrankt ist.
DR4	↑↑	
DR3/DR4	↑↑↑	
DR2	↓	

Abb. 1: Abhängigkeit des Risikos für Typ 1-Diabetes vom HLA-Typ

### Typ 2-Diabetes

Der Typ 2-Diabetes hat ein höheres genetisches Risiko als der Typ 1-Diabetes, wird also zu einem höheren Prozentsatz vererbt. In den meisten Fällen ist einer der Eltern und/oder Großeltern ebenfalls von der Erkrankung betroffen. Wenn im Falle eines eineiigen Zwillingspaars ein Zwilling einen Typ 2-Diabetes entwickelt hat, wird der andere Zwilling mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 Prozent ebenfalls an einem Typ 2-Diabetes erkranken. Geschwister eines Typ 2-Diabetikers erkranken in 20 bis 40 Prozent, Kinder eines Typ 2-Diabetikers in 25 bis 50 Prozent im Laufe ihres Lebens an einem Typ 2-Diabetes.

Gruppe	Prozent (%)
<b>Typ 2-Diabetes</b>	
Bevölkerung	5
Verwandte I.Grades	10-15
<b>Typ 1-Diabetes</b>	
Bevölkerung	0,2
1 Hochrisikoallel (DR3 oder DR4)	0,25
HLA DR3/DR3 oder HLA DR4/DR4	0,75
HLA DR3/DR4	2,5
Verwandte	
Geschwister	7
keine gemeinsamen HLA-Antigene	1
1 gemeinsames HLA-Antigen	5
2 gemeinsame Antigene	16
2 gemeinsame Antigene: DR3/DR4	20-25
Kinder	4
Kinder betroffener Väter	2-2,5
Kinder betroffener Mütter	5

Abb. 2: Bevölkerungsrisiko für Diabetes mellitus und Wiederholungsrisiken für Verwandte von Diabetikern

Bei der Vererbung des Typ 2-Diabetes spielt das HLA-System keine Rolle, genetische Faktoren sind jedoch an der Entwicklung des Typ 2-Diabetes in starkem Maße beteiligt. Aber auch die Lebensweise (Übergewicht, mangelnde körperliche Betätigung) trägt entscheidend zum Krankheitsausbruch bei. Die Lebensweise beeinflusst also wesentlich, ob sich bei genetischer Disposition (Typ 2-Diabetiker in der näheren Verwandtschaft) tatsächlich ein Typ 2-Diabetes entwickelt.

### Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

Beim MODY handelt es sich um eine Sonderform des Typ 2-Diabetes mit autosomal dominantem Erbgang und Krankheitsbeginn vor dem 25. Lebensjahr. Was bedeutet das? Jede unserer Erbanlagen (Gene) (mit Ausnahme derjenigen auf den Geschlechtschromosomen) liegt in zwei Kopien (Allelen) vor. Ein Allel stammt von der Mutter, das andere vom Vater. Bei einer autosomal dominanten Erkrankung genügt es, dass eines der beiden Allele des entsprechenden Gens krankheitsverursachend verändert (mutiert) ist, damit die Krankheit ausbricht. Ein Mensch, der an MODY erkrankt ist, vererbt also entweder das mutierte Allel oder das gesunde. Seine Kinder haben also ein Risiko von 50 Prozent ebenfalls an MODY zu erkranken.

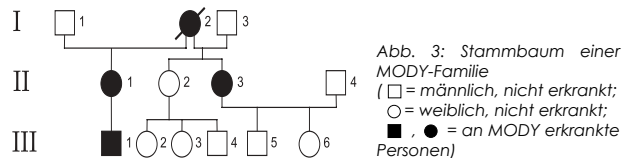


Abb. 3: Stammbaum einer MODY-Familie (□ = männlich, nicht erkrankt; ○ = weiblich, nicht erkrankt; ■, ● = an MODY erkrankte Personen)

### Diabetes in der Schwangerschaft

Bei Diabeticerinnen sollte bereits vor und während der Schwangerschaft auf eine optimale Blutzuckereinstellung geachtet werden. Bei Kindern schlecht eingestellter Diabeticerinnen ist die Fehlgebildungsrate etwa drei- bis viermal höher als in der Durchschnittsbevölkerung. Im Vordergrund stehen dabei Fehlbildungen des Herzens, des Urogenitaltrakts und des Skelettsystems. Charakteristisch ist das so genannte kaudale Regressionssyndrom mit Fehlen oder Unterentwicklung (Hypoplasie) von Lendenwirbeln und unteren Extremitäten.



Abb. 4: Frühgeborenes Kind einer diabetischen Mutter mit Klumpfüßen bei Fehlen der Speiche, kaudaler Dysplasie ab Lendenwirbel 2, Gelenkkontrakturen der Beine und behaartem Ohrmuschelrand (aus: Wiedemann und Kunze: Atlas der klinischen Syndrome, Schattauer, 5. Auflage).

Bei optimal eingestelltem Blutzucker in der Schwangerschaft scheint das Fehlbildungsrisiko nicht erhöht zu sein. In manchen Fällen treten während einer Schwangerschaft erstmalig erhöhte Blutzuckerwerte auf, die sich nach der Geburt meist wieder normalisieren. Dies bezeichnet man als Schwangerschaftsdiabetes. Studien zur Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus nach einem Schwangerschaftsdiabetes haben gezeigt, dass das Risiko, in den kommenden fünf Jahren nach der Geburt einen Diabetes mellitus zu entwickeln, rund 17 Prozent beträgt.

# Typ 2-Diabetes: auf der Suche nach den beteiligten Genen

Prof. Dr. Heike Bickeböller / Karola Köhler / Tom H. Lindner, Abteilung Genetische Epidemiologie

## Was ist Typ 2-Diabetes?

Menschen, die Diabetes entwickeln, haben einen zu hohen Blutzuckerspiegel.

Typ 2-Diabetes wird im Allgemeinen als „Alterszucker“ verstanden, betrifft aber mehr und mehr auch jüngere Patienten. In der Regel ist genügend Insulin vorhanden, aber aufgrund von Übergewicht, Fehlernährung oder wenig Sport wirkt es nicht mehr richtig. In Deutschland gibt es zwischen fünf und zehn Millionen Diabetiker, weltweit 150 Millionen (Jahr 2000).

## Hat Typ 2-Diabetes einen genetischen Hintergrund?

Zwillingsstudien zeigen eindeutig, dass bei Typ 2-Diabetes genetische Faktoren und Umweltfaktoren eine Rolle spielen:

Wenn ein Zwilling Typ 2-Diabetiker ist, so hat

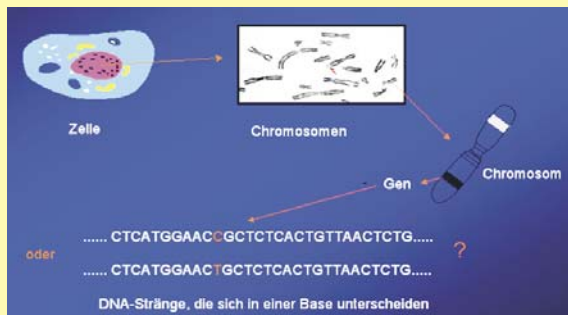
- der andere **eineiige** Zwilling ein Risiko von 60 bis 90 Prozent für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes,
- der andere **zweieiige** Zwilling ein Risiko von 25 bis 40 Prozent für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes

## Was folgt daraus?

- Typ 2-Diabetes hat eine starke **genetische Komponente**, da eineiige und damit genetisch identische Zwillinge in einem deutlich höheren Prozentsatz als zweieiige Zwillinge den Typ 2-Diabetes „gemeinsam“ bekommen.
- Typ 2-Diabetes wird auch durch **Umweltfaktoren** beeinflusst, da die eineiigen Zwillinge nicht in jedem Fall den Typ 2-Diabetes „gemeinsam“ bekommen.

### Exkurs: Genetische Erbinformation

- Jede Körperzelle besteht aus **22 Chromosomenpaaren plus 2 Geschlechtschromosomen**.
- Jedes Chromosom besteht aus zwei sehr langen miteinander verschlungenen **DNA-Strängen**.
- Die genetische Erbinformation ist in der Abfolge der vier Basen A, G, C, T innerhalb dieser DNA enthalten.
- Ein **Gen** ist ein Segment der DNA, das die Erbinformation für ein bestimmtes Protein enthält.
- Die Erbanlagen aller Menschen sind zu 99,9 % identisch. Besonders interessant ist es aber, die Unterschiede herauszufinden.



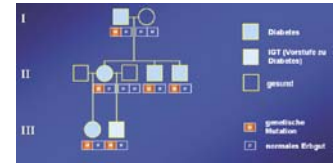
### Exkurs: Was ist Genetische Epidemiologie?

Die Epidemiologie befasst sich mit **Verbreitung** und Verlauf von **Krankheiten** in der Bevölkerung. Sie versucht, **Risikofaktoren** für die Krankheitsentwicklung aufzudecken.

Die **Genetische Epidemiologie** untersucht **genetische Risikofaktoren**. Darunter sind Veränderungen der Erbanlagen zu verstehen, die eine Krankheitsentwicklung begünstigen (z.B. Typ 2-Diabetes) oder sogar verursachen (z.B. Mukoviszidose).

Im Gegensatz zu anderen bekannten, schweren Erbkrankheiten wie etwa Mukoviszidose, bei denen eine einzige Veränderung der Erbanlagen die Erkrankung auslöst, sind für den Typ 2-Diabetes mehrere kleine Veränderungen verantwortlich, die einzeln nicht zum Diabetes führen würden. Dies belegen Familienstudien. Es gibt aber auch für den Typ 2-Diabetes seltene Sonderformen, die durch eine einzige Veränderung (Mutation) verursacht werden.

Stammbaum einer Diabetes-Familie aus Dresden. Hier liegt eine Diabetes-Sonderform vor, die durch eine einzige Mutation (M) ausgelöst wird.



## Wie können Kopplungsstudien aus der Genetischen Epidemiologie helfen?

### Was ist das Ziel solcher Studien?

Es werden so genannte **Kopplungsregionen** auf den Chromosomen gesucht, in denen irgendwo Gene liegen, die Typ 2-Diabetes beeinflussen.

### Wie werden solche Studien durchgeführt?

Studienteilnehmer sind oft **Geschwisterpaare**, bei denen beide Geschwister an Diabetes erkrankt sind. Diese werden an so genannten **genetischen Markern** untersucht. Dabei handelt es sich um Positionen im Genom, die innerhalb der Bevölkerung unterschiedlich sind.

Die **DNA-Sequenzen** von rund 400 solcher genetischen Marker, die über das gesamte Genom verteilt sind, werden bestimmt. Regionen, in denen die Marker bei beiden Geschwistern häufig identische Sequenzen haben, kommen als Kopplungsregionen in Frage.

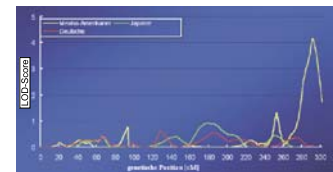
### Wieso geben solche Studien Informationen über Kopplungsregionen?

Die Idee solcher Studien ist, dass erkrankte Geschwister an einem potenziellen Diabetes-Gen in vielen Fällen die gleiche Erbinformation haben. Dies gilt aber nicht nur für das Diabetes-Gen selbst, sondern auch für benachbarte DNA-Sequenzen auf dem Chromosom – beispielsweise für genetische Marker! Denn die Wahrscheinlichkeit, dass Gene und Marker, die auf einem Chromosom nahe beieinander liegen, auch gemeinsam vererbt werden, ist sehr hoch. Man spricht dann von genetischer Kopplung.

Können also bei an Diabetes erkrankten Geschwisterpaaren Regionen identifiziert werden, in denen bekannte genetische Marker häufig eine identische DNA-Sequenz haben, ist es naheliegend, dass in dieser Region ein noch unbekanntes Gen liegt, das für Diabetes mit verantwortlich ist.

Zur statistischen Auswertung wird ein so genannter **LOD-Score** berechnet. Ein hoher LOD-Score ist ein Hinweis auf eine Kopplungsregion.

LOD-Score auf Chromosom 2 (Mexiko-Amerikaner, Deutsche, Japaner). Die Spitze bei 300 cM liefert bei den Mexiko-Amerikanern einen Hinweis auf Kopplung.



### Gibt es Kopplungsstudien für Typ-2-Diabetes?

Eine Kopplungsstudie für Typ 2-Diabetes wurde beispielsweise 1996 an 330 erkrankten mexikanisch-amerikanischen Geschwisterpaaren durchgeführt. In dieser Studie wurde auf Chromosom 2 ein Hinweis für eine Kopplungsregion gefunden.

### Können Kopplungsstudien erfolgreich sein?

Ja! Ein internationales Forscherteam hat in der vorher identifizierten Kopplungsregion für Typ 2-Diabetes auf Chromosom 2 durch Fein-Kartierung ein potenzielles Diabetes-Gen, das so genannte **Calpain-10**, gefunden.

## Was bringt den Diabetes-Patienten die genetische Forschung?

Wenn neue Gene entdeckt werden, die Diabetes beeinflussen, können neue Medikamente entwickelt werden, um deren Aktivität zu steuern. Ein weiterer Aspekt ist, dass individuellere Behandlung je nach eigenem Erbmateriale in der Zukunft möglich werden könnte. Bei Diabetes sollte man sich jedoch keinesfalls auf die Entwicklung besserer Medikamente verlassen. Viel wichtiger ist die Vorbeugung. Bei Normalgewicht und Sport sinkt das Erkrankungsrisiko auf nahezu Null.