



## Genetische Veranlagung zum Diabetes mellitus Typ1 (IDDM): Früherkennung und Risikoeinschätzung durch Sequenzierung der HLA-Allele

Etwa 7 Millionen Menschen in Deutschland sind von Diabetes mellitus betroffen. Man unterscheidet grob den Insulin-abhängigen Diabetes mellitus Typ 1 (IDDM, früher als juveniler Diabetes bezeichnet) mit autoimmunologisch bedingter Zerstörung der Betazellen des Pankreas und den sich aus Erschöpfung der Hormonproduktion in den Inselzellen bei peripherer Insulinresistenz ergebenden Diabetes mellitus Typ 2 (häufig Spätfolge des metabolischen Syndroms, früher als Altersdiabetes bezeichnet). Auf den genetisch determinierten IDDM (Typ 1) entfallen ca. 10%, auf Typ 2 ca. 90% der Fälle. Durch molekulargenetische Untersuchungen mittels PCR und Sequenzierung ist es möglich die Hochrisiko-HLA-Genotypen mit hoher Sensitivität und Spezifität nachzuweisen ob eine genetische Prädisposition vorhanden ist.

### IDDM, Typ-1-Diabetes

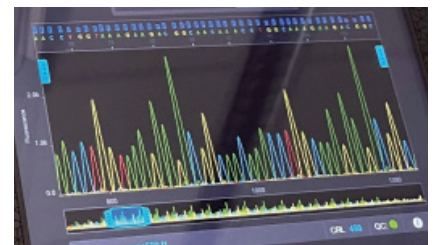
Der Typ-1-Diabetes (IDDM) ist eine organspezifische Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer Zerstörung der Insulin-produzierenden Betazellen der Bauchspeicheldrüse kommt. Die Häufigkeit der Erkrankung liegt in Deutschland bei ca. 0,6 %. Fast die Hälfte der Patienten entwickelt die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr. Der IDDM ist damit eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Sehr häufig beginnt die Erkrankung mit erheblichen Stoffwechsellerscheinungen, wie Ketoazidose, Hyperglykämie bis hin zum Koma und massiver Glukosurie. Die Symptome sind bedingt durch die Manifestation des Insulinmangels, wenn mehr als 90% der Betazellen zerstört sind. Oft sind bereits vor diesem Zeitpunkt spezifische Autoantikörper (Inselzell-Ak, GAD-Ak, IA2-Ak) im Blut der Patienten nachweisbar. Der IDDM kann in 3 Phasen eingeteilt werden: einer genetischen Prädisposition (familiäre Belastung), einer selektiven Zerstörung der Insulin produzierenden Betazellen der Langerhans-Inseln (Insel-Autoimmunität) und der Phase der klinischen Erkrankung. In jeder der 3 Phasen ist ein Risiko-Screening möglich. Bereits vor dem Auftreten des Autoimmunprozesses können Kinder mit erhöhtem IDDM-Risiko durch Familienanamnese, Bestimmung der Autoantikörper und eine genetische Untersuchung identifiziert werden. Eine familiäre Belastung stellt einen starken Risikofaktor für die

Entwicklung der IDDM dar. So stammen 10-13% aller neu diagnostizierten Kinder aus Familien mit mindestens einem erstgradig Verwandten mit Typ-1-Diabetes. Insgesamt entwickeln 3 bis 8% der erstgradig Verwandten von Typ-1-Diabetes-Patienten im Laufe ihres Lebens selbst einen IDDM. Personen ohne familiäre Belastung weisen dagegen ein ca. zehnfach niedrigeres Risiko auf. Innerhalb der Gruppe der erstgradig Verwandten steigt das Risiko nach folgender Faustregel an: Mutter mit IDDM, Vater mit IDDM, Bruder oder Schwester mit IDDM und eineiiger Zwilling mit IDDM. Der wichtigste genetische Vorhersagemarker für IDDM sind bestimmte HLA-Gene.

### HLA-Gene als Risikofaktoren

Das HLA-System (humanes Leukozyten-Antigen-System) spielt eine zentrale Rolle bei der Immunantwort in der Erkennung von Selbst und Fremd. Die eigentliche Aufgabe der HLA-Moleküle besteht darin, Peptidfragmente zu binden und diese auf der Zelloberfläche zu präsentieren, damit sie von geeigneten T-Zellen erkannt werden, wodurch die Immunreaktion aktiviert wird. Die Haplotypen HLA DR3 - DQA1\*0501 - DQB1\*0201 (DR3-DQ2.5) und HLA DR4 - DQA1\*0301 - DQB1\*0302 (DR4-DQ8) sind in ihrer homozygoten oder gemischt heterozygoten Form (DR3-DQ2.5/DR4-DQ8) mit dem höchsten Diabetesrisiko assoziiert. Bei Kindern, die noch keine durch Autoantikörper messbare Insel-Autoimmunität

entwickelt haben, bietet die Kombination aus Familienanamnese und HLA-Genotypisierung die derzeit genaueste Einschätzung des Diabetesrisikos. So trägt das Risiko von gesunden HLA DR3-DQ2.5/DR4-DQ8 positiven Kindern, an IDDM zu erkranken, etwa 4% und ist damit im Vergleich zu Kindern ohne diesen Genotyp mehr als zehnfach erhöht.



Innerhalb der Gruppe der HLA DR3-DQ2.5/DR4-DQ8 positiven Kinder steigt das Diabetesrisiko bei Vorhandensein eines Verwandten ersten Grades mit IDDM noch einmal um den Faktor 10 auf 20 %, und kann bei mehreren bereits erkrankten erstgradig Verwandten oder bei Vorhandensein eines HLA-identischen Geschwisterkindes mit Typ-1-Diabetes bis auf 50% ansteigen. Ein dominanter Schutzfaktor vor IDDM ist der Typ HLA DR2/DQ6, der praktisch nie bei Typ-1-Diabetes Patienten gefunden wird. Durch die Kombination von genetischer HLA-Risikobestimmung und Familienanamnese ist es prinzipiell möglich, bereits bei der Geburt Kinder zu identifizieren, die sich in ihrem genetischen Risiko für Typ-1-Diabetes bis zu 1000-fach unterscheiden.

### Molekularbiologische Untersuchung mittels Sequenzierung

Laboruntersuchungen zur Bestimmung von HLA-Typen erfolgten früher vor allem immunologisch, z. B. in der Immunfluoreszenz oder mit lebenden Lymphozytenkulturen (Terasaki-Test). Inzwischen ist es aber zur Selbstverständlichkeit geworden, viel genauere, molekularbiologische Methoden einzusetzen. Die Durchführung einer hoch auflösenden PCR mit anschließender Sequenzierung der DNA-Bausteinfolge sowie eine typenspezifische Hybridisierungsreaktionen auf DNA-Basis (sog. SSP-Test) ergeben aussagekräftige Ergebnisse zur Bestimmung des genetischen Risikos zur Entwicklung eines IDDM.

### Indikation

IDDM-Risikoeinschätzung bei Kindern, die noch keine Diabetes-Autoantikörper aufweisen.

### Anforderung

HLA-DR, HLA-DQ bei Verdacht auf Diabetes mellitus

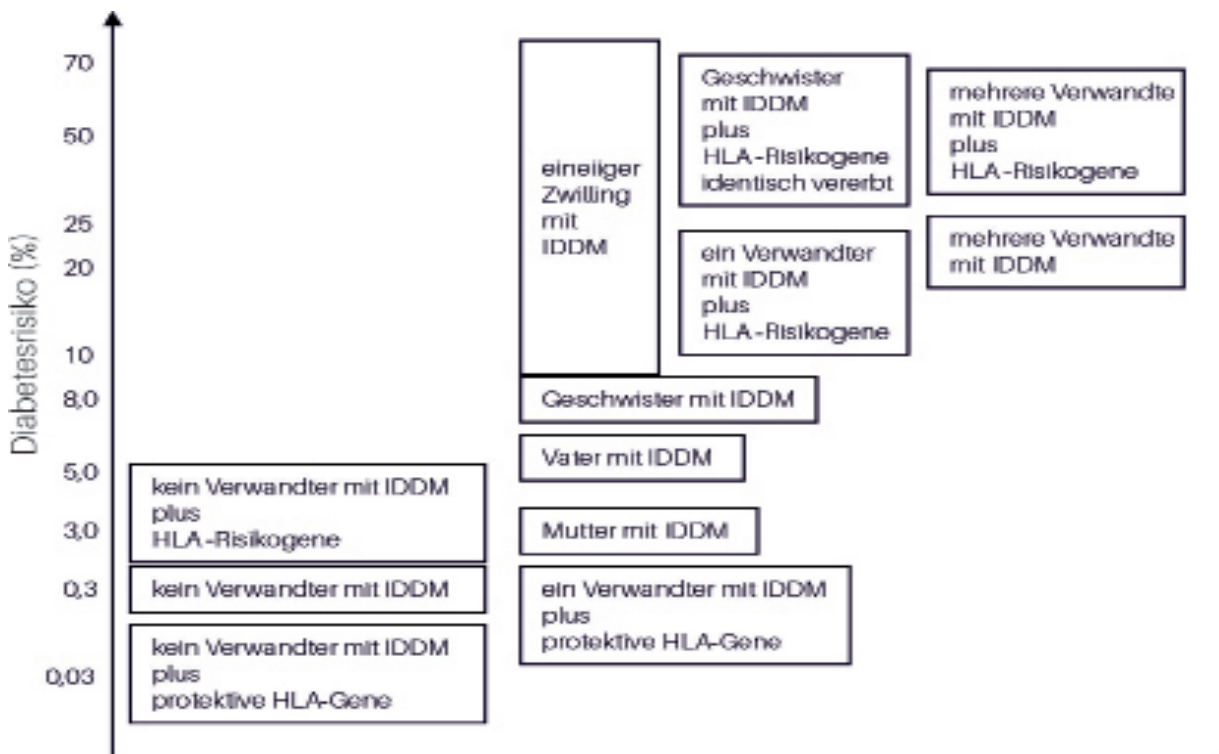
### Material

2 mL EDTA-Blut (separat nur für diese Analyse).

**Wichtig:** Einwilligungserklärung nach Gendiagnostikgesetz nicht vergessen!

### Literatur

1. Achenbach et al. Frühdiagnostik bei Typ-1-Diabetes. Diabetologie 2008 4:47-58
2. Barker et al. Two single nucleotide polymorphisms identify the highest risk diabetes HLA genotype. DIABETES,VOL.57,2008:3152-3155
3. Romanos et al. Comment on: Barker et al. (2008) Two single nucleotide polymorphisms identify the highest risk diabetes HLA genotype. DIABETES,VOL.58,2009:e1



IDDM Risikoeinschätzung durch HLA Genotypisierung und Familienanamnese (nach Achenbach et al., 2008)

