

Zusammenfassung

Bei 95% der Typ 2 Diabetiker resultiert die Erkrankung aus einem Zusammenspiel von genetischer Prädisposition und nichtgenetischen Faktoren (hochkalorische Ernährung, wenig körperliche Aktivität). Die genetische Prädisposition wird durch viele einzelne Polymorphismen determiniert, von denen ein einzelner die Erkrankung nicht verursachen kann. Für diese klassische Form des Typ 2 Diabetes gibt es bisher keine genetischen Marker, für die eine genetische Diagnostik sinnvoll wäre. 2-5% der Typ 2 Diabetes-Fälle sind auf einzelne Gendefekte zurückzuführen. Am bedeutendsten ist hierbei der Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). 50% der klinischen MODY-Verdachtsfälle sind 6 Untertypen zuzuordnen. Die verbleibenden 50% sind unbekannter Herkunft. Bei mindestens drei der bekannte MODY-Formen (MODY1, 3, 5) sollten die entsprechenden Gene bei Verdacht sequenziert werden, da diese Diabetesformen schwer verlaufen und durch frühzeitige Intervention gut behandelbar sind.

Schlüsselwörter

Typ 2 Diabetes mellitus, genetische Prädisposition, Maturity-Onset Diabetes of the Young

Summary

In 95% of the cases type 2 diabetes results from an interplay between genetic predisposition and non-genetic factors (high-calory diet, little physical activity). Genetic predisposition is determined by many single polymorphisms of which one alone cannot cause the disease. For this classical form of type 2 diabetes there are no genetic markers for which genetic diagnostics would make sense. 2-5% of all type 2 diabetic patients are based on single gene defects. The Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is most important. 50% of all clinically suspected MODY cases can be attributed to 6 subforms. The remaining 50% are of unknown origin. In at least three known MODY forms (MODY1, 3, 5) the appropriate genes should be sequenced if the clinical suspicion is given. Those forms demonstrate a severe course and can be treated successfully if detected at an early stage.

Keywords

Type 2 diabetes mellitus, genetic predisposition, Maturity-Onset Diabetes of the Young

Einleitung

Die zwei Hauptformen des Diabetes mellitus, Typ-1- und Typ 2 Diabetes, wurden bereits vor 2000 Jahren von den beiden Hinduärzten Charaka und Sushruta beschrieben: 1. eine mit Dehydratation und Polyurie assoziierte Form (heute Typ-1-Diabetes) und 2. eine Form, die besonders durch das Auftreten von Adipositas und Müdigkeit gekennzeichnet war (heute Typ 2 Diabetes). Zwei Ursachen des süßen Urins wurden postuliert: 1. genetisch (im Sinne einer Weitergabe von Generation zu Generation über „den Samen“) und 2. umgebungsbedingt (im Sinne von „unvernünftiger Ernährung“). Diese Sicht hat sich bis heute nicht geändert: Die Entwicklung des Typ 2 Diabetes beruht auf einer individuellen genetischen Prädisposition (mono- und polygene Faktoren), die in ihrer phänotypischen Ausprägung durch Umweltfaktoren (körperliche Betätigung, Ernährung, Übergewicht, klimatische Bedingungen, Güte der Stoffwechseleinstellung) modifiziert wird.

Seit dem Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die genetische Prädisposition systematisch erforscht und auf eine wissenschaftliche Grundlage gestellt. Studien zur familiären Häufung zeigten, dass der Diabetes in 10 bis 30% der erstgradigen Verwandten von Diabetikern, aber nur in 1-6% der Verwandten von Nichtdiabetikern auftritt. Eine positive Familienanamnese wurde bei etwa 25 bis 50% der Diabetiker beobachtet. In Zwillingsstudien weisen die signifikant höheren Konkordanzraten bei eineiigen Zwill-

lingen (45-96%) gegenüber etwa 3-37% bei zweieiigen Zwillingen auf eine genetische (Mit-)Beteiligung bei der Entstehung des Typ 2 Diabetes hin.

Nichtgenetische Faktoren beeinflussen die Manifestation und den Verlauf der Erkrankung. Japanische Emigranten in Hawaii und den USA zeigten nach Anpassung ihrer Lebensweise an die dortigen Bedingungen eine Erhöhung der Prävalenz von 0-2% auf 5%. Hochkalorische Ernährung und entsprechendes Übergewicht verursachen bei 40-50% der Pima-Indianer einen Typ 2 Diabetes, wohingegen er bei den Eskimos, die sich fast ausschließlich von Fisch ernähren und kaum Übergewicht zeigen, fast nicht zu finden ist.

95% aller Diabetiker sind Typ-2-Diabetiker, die anderen 5% gehören zur Gruppe der Typ-1-Diabetiker und weiteren selteneren Formen. Mit einer Prävalenz von 4 bis 8% in den entwickelten Ländern und weltweit 151 Millionen Erkrankten (Jahr 2000) erreicht der Typ 2 Diabetes pandemische Ausmaße. Bis 2025 wird eine Verdopplung der Zahl der Diabetiker erwartet. Der Typ 2 Diabetes korreliert eindeutig mit Übergewicht und mangelnder körperlicher Aktivität sowie unausgewogener, fettreicher Ernährung. Die Lebenserwartung sinkt bei den Betroffenen um etwa 15 Jahre und führt durch Spätschäden zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Die Erkrankung mündet in Erblindung, Hämodialyse, Amputation, Herzinfarkt und Schlaganfall. 30-40% aller koronaren Sterbefälle sind Typ-2-Diabetiker! 50% aller Amputationen werden an Typ-2-Diabetikern durchgeführt, 80% aller Diabetiker weisen eine Hypertonie auf und bis zu 50% der terminal-niereninsuffizienten Patienten müssen aufgrund eines Typ 2 Diabetes dialysiert werden.

Diese beeindruckenden und vor allem beunruhigenden Zahlen verdeutlichen die Bedeutung der Identifikation von Risikopersonen. Die Hoffnung liegt in einer frühzeitigen Intervention, um die Folgeerkrankungen zu verhindern und letzten Endes auch die enormen Kosten zu senken. Genetische Tests

scheinen eine Variante zu sein, Risikopatienten vor dem Krankheitsausbruch zu entdecken. Möglichkeiten eines laborparameterbasierten Massenscreenings gibt es nicht. Erste Tests können für monogene Formen eingeführt werden, der weitaus größte Teil der Typ-2-Diabetiker mit multifaktorieller Diabetesgenese ist vorerst keiner genetischen Diagnostik zuführbar. Im Folgenden werden die dafür zuständigen Gründe erläutert und die Möglichkeiten und Grenzen der genetischen Diagnostik aufgezeigt.

Phänotypische Besonderheiten des Typ 2 Diabetes erschweren die genetische Diagnostik

Die genetische Diagnostik setzt voraus, dass man die verschiedenen Diabetes-Subphänotypen klinisch relativ sicher definieren kann. Im Falle des klassischen Typ 2 Diabetes mit multifaktorieller Genese ist das klinische Bild so variabel, dass eine sinnvolle und sichere Unterteilung in Diabetes-Untergruppen in den meisten Fällen unmöglich ist. Man sieht Patienten mit Übergewicht, Hyperinsulinämie und dezenter Hyperglykämie neben Patienten mit dekompensiertem Stoffwechsel. Diabetiker können lebenslang mit Diät auskommen, ohne wesentliche Spätfolgen zu entwickeln. Der gleiche Typ Patient kann auch Spätfolgen entwickeln oder benötigt Insulin. Mitunter hat man Schwierigkeiten, sich auf die Diagnose Typ-1-oder Typ 2 Diabetes festzulegen. Zusätzlich ist der Blick auf den Stammbaum solcher Fälle trotz der eindrucksvoll belegten genetischen Prädisposition meist unergiebig. Selbst innerhalb der Familien der Diabetiker treten Spätfolgen in unterschiedlicher Ausprägung auf. Die Einbeziehung mehrerer Organsysteme (Leber, Fettgewebe, Pankreas) in die Pathogenese zeigt, dass mögliche genetische Defekte sehr komplexer Natur sein können und demzufolge mehrere Gene bzw. bestimmte Genkombinationen betreffen. Hinzu kommt, dass der Typ 2 Diabetes in der Bevölkerung so häufig auftritt, dass mehrere Formen in einer Familie möglich sind, die auf einer völlig verschiedenen genetischen Grundlage basieren.

Sicher ist, dass genetisch prädisponierte Individuen ihr Erkrankungsrisiko durch Übergewicht, fettreiche Ernährung und wenig körperliche Aktivität vervielfachen. Das heißt aber nicht, dass diese Personen auch erkranken müssen. Klinisch neumanifestierte Typ-2-Diabetiker können alle Zeichen der Erkrankung verlieren, wenn sie ihr Körpergewicht rechtzeitig normalisieren. Aus eigener Erfahrung weiß jeder praktischer Arzt, wie schwer es ist, einen Typ-2-Diabetiker oder übergewichtigen Nichtdiabetiker zur Änderung seiner Lebensweise zu bewegen.

Der Typ 2 Diabetes scheint besonders häufig in den älteren Jahrgängen ab dem 55. Lebensjahr aufzutreten. Diese Beobachtung beruht im Wesentlichen auf Studien nach dem 2. Weltkrieg. Da in den letzten 20 Jahren immer mehr jüngere Menschen und sogar Kinder erkranken, muss man diese Beobachtung in Frage stellen. Es ist durchaus möglich, dass die Zeit um den 2. Weltkrieg, die vor allem durch lange Hungerperioden gekennzeichnet war, das Manifestationsalter des Diabetes um Jahrzehnte hinausgeschoben hat. Was wir heute erleben, zeigt vielleicht das echte, durch den westlichen Lebensstil geprägte Bild der Erkrankung: Der Typ 2 Diabetes kann sich bei Risikoträgern während des gesamten Lebens manifestieren oder auch nicht. Eine entsprechende diabetogene Umwelt scheint dafür verantwortlich zu sein. Wie lange diese wirken muss, um zum Diabetes zu führen, könnte von der individuellen genetischen Konstellation abhängen.

Die beschriebene Variabilität des Krankheitsbildes des klassischen Typ 2 Diabetes, der uns im Alltag fast ausschließlich begegnet, gilt nicht für die seltenen monogenen Sonderformen des Typ 2 Diabetes. Diese können genetisch diagnostiziert werden.

Genetische Tests bei monogenen Sonderformen: Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

Die monogenen Diabetesformen betreffen 2-5% aller Typ-2-Diabetiker und beruhen auf Defekten der Insulinsekretion oder -wirkung. Die häufig-

Tab 1 Charakteristika der bekannten MODY-Formen

Typ	Gen	Lokalisation	Exons	Klinik	Verlauf
MODY1	HNF-4 α	20q12-q13.1	Exon 1a, 1b, 1c + 9	Schlanke Patienten, ausgeprägte Retinopathie, Fettstoffwechselstörungen	Schwer verlaufend, selten
MODY2	GCK	7p15-p13	10	Schlanke Patienten, Nüchternblutzucker 5-12 mM, gehäuft bei Gestationsdiabetikern, reduziertes Geburtsgewicht	Keine Spätschäden, wahrscheinlich häufig
MODY3	HNF-1 α	12q24.2	10	Schlanke Patienten, herabgesetzte Nierenschwelle für Glukose	Schwer verlaufend, häufigste Form
MODY4	IPF-1	13q12.1	2	Pankreasagenesie bei homozygotem präterminalem Transkriptionsabbruch, leichter Typ 2 Diabetes bei Heterozygoten	Selten
MODY5	HNF-1 β	17cen-q21.3	9	Variables Bild: leichter Typ 2 Diabetes bis Insulinpflichtigkeit, Müllersche Aplasie, nichtdiabetische Nephropathie bis terminales Nierenversagen, hypoplastische glomerulozystische Nierenerkrankung	Unterschiedliche Verlaufsformen selten
MODY6	NeuroD1/ Beta2	2q32	2; nur Exon 2 kodierend	Variables Bild: schlanke und dicke Patienten, fehlendes Insulin bis Hyperinsulinämie, eigentlich kein typischer MODY	Limitierte Datenlage, selten

ste monogene Sonderform ist der Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), der einen klaren autosomal-dominanten Erbgang zeigt und sich meist vor dem 25. Lebensjahr manifestiert. Zur Zeit sind 6 MODY-Formen bekannt, die auf Mutationen in den Genen hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 α (MODY1) (Yamagata et al., 1996), Glukokinase (MODY2) (Froguel et al., 1992), HNF-1 α (MODY3) (Yamagata et al., 1996), insulin promoter factor (IPF)-1 (MODY4) (Stoffers et al., 1997), HNF-1 β (MODY5) (Horikawa et al., 1997), NeuroD1/BETA2 (MODY6) (Malecki et al., 1999) zurückzuführen sind. Es gibt weitere monogene Diabetesformen, unter ihnen das Maternally-Inherited Diabetes and Deafness Syndrome (MIDD), welches aus Mutationen in der mitochondrialen DNA resultiert (van den Ouweland et al., 1994).

Klinisch sollte man an MODY denken, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (siehe auch Tabelle 1):

1. Mindestens zwei Personen einer Familie zeigen eine Manifestation des Typ 2 Diabetes vor dem 25. Lebensjahr.
2. Der Typ 2 Diabetes tritt in mindestens zwei aufeinander folgenden Generationen auf (autosomal-dominanter Erbgang).
3. Die Betroffenen brauchen innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung kein Insulin. In der Regel ist ein signifikantes C-Peptid nachweisbar.

In der genetischen Diagnostik eignen sich zunächst Kosegregationsanalysen von Mikrosatellitenmarkern, die mit den bekannten MODY-Regionen gekoppelt auftreten. Wenn die DNA vieler Familienangehöriger verfügbar ist, lassen sich einige der in Frage kommenden Regionen bereits vor den weiteren diagnostischen Schritten ausschließen. Die in den nicht-ausgeschlossenen Regionen liegenden MODY-Gene müssen immer sequenziert werden. Fast jede Familie zeigt ihre „eigene Mutation“. Aus der zeitaufwendigen und teuren Genotypisierung und Sequenzierung oder nur Sequenzierung ergibt sich, dass die Verdachtsdiagnose MODY und die daraus resultierende Indikation zur genetischen Diagnostik gut begründet sein sollte.

Klinisch können die einzelnen MODY-Formen anhand von Besonderheiten unterschieden werden, deren Auftreten jedoch variabel und nicht obligat ist. Unter Umständen kann sich aus der genauen klinischen Untersuchung bereits ein sicherer Hinweis auf das zu sequenzierende Gen ergeben.

MODY1 (HNF-4 α). MODY1 tritt sehr selten auf. Die Penetranz ist nicht komplett: 0-20% der Fälle weisen eine normale Glukosetoleranz auf. Das klinische Bild zeigt wie bei MODY3 schwere diabetische Spätkomplikationen (vorwiegend diabetische Retinopathie). In einigen Fällen findet man ausgeprägte Fettstoffwechselstörungen. Eine Identifizierung von Risikoträgern (symptomlose Mutationsträger) ist wichtig, da mit

beginnender diabetischer Stoffwechsellaage mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin nach dem Basis-Bolus-Konzept therapiert werden sollte, um die Spätkomplikationen hinauszuzögern. Sulfonylharnstoffe können die Glukosetoleranz sogar über Jahrzehnte erhalten. Die Mutationen sind über das ganze Gen verteilt und verursachen ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild.

MODY2 (GCK). Mutationen im Glukokinase-Gen verursachen nur selten diabetische Spätkomplikationen. Man beobachtet lediglich eine Nüchternhyperglykämie von 5-12 mM, die keine klinischen Beschwerden macht. So wissen die Betroffenen meistens nichts von ihrer Krankheit. Die Prävalenz von MODY2 ist aufgrund der geringen klinischen Relevanz nicht exakt zu ermitteln, könnte aber unter allen MODY-Formen am höchsten sein. In Familien mit MODY2 findet man mitunter Fälle von fehldiagnostiziertem Typ-1-Diabetes und Gestationsdiabetes. Hin und wieder wurden Patienten nach der genetischen Diagnose Glukokinasediabetes von einer Insulintherapie auf Diät umgestellt. Allerdings war die ursprüngliche Indikation zur Insulintherapie meist nicht ausreichend geprüft.

MODY2-Patienten kommen in der Regel lebenslang mit einer Diät zurecht. Lediglich während der Schwangerschaft werden einige Glukokinasediabetiker mit Insulin therapiert. Unter den Gestationsdiabetikern ist ein signifikanter Teil dem MODY2 zuzuordnen. Bis heute sind über 100 Mutatio-

nen im Glukokinasegen bekannt. Die Mutationen verteilen sich über das gesamte Gen.

MODY3 (HNF-1 α). Der MODY3 tritt am häufigsten in allen bislang untersuchten Populationen auf (36% aller MODY-Fälle in Deutschland; 2-5% aller Typ-2-Diabetiker). Die Penetranz erreicht etwa 95% in einem Alter von 55 Jahren. Die meisten MODY3-Patienten zeigen mit Beginn der Pubertät eine gestörte β -Zellfunktion und damit pathologischen oralen Glukosetoleranztest. Die Diagnosen werden meist um das 20. Lebensjahr gestellt, wobei die Patienten durch Polyurie und Polydipsie auffallen. Das gehäufte Auftreten osmotischer Symptome kann darauf zurückzuführen sein, dass die Nierenschwelle für Glukose bei MODY3-Patienten niedriger liegt. Insulinresistenz findet man bei den meist schlanken Patienten nicht. Aufgrund eines kontinuierlichen Inselzell-tods kommt es früher oder später zum absoluten Insulinmangel. Die Identifizierung dieses Typs sollte unter Umständen eine sofortige Insulinisierung nach dem Basis-Bolus-Konzept nach sich ziehen. Wie beim gewöhnlichen Typ 2 Diabetes treten bei MODY3 schwere Spätfolgen auf. Noch nicht erkrankte Träger von HNF-1 α -Mutationen zeigen normale Basalwerte für Insulin. Sie sind aber nicht in der Lage, ihre Insulinsekretion nach Nahrungszufuhr zu steigern. Einige MODY3-Fälle wurden auch fälschlich als Typ-1-Diabetiker eingestuft.

Mehr als 100 Mutationen sind bis jetzt bekannt. Auch hier verteilen sich die Mutationen über das gesamte Gen, ohne signifikante Unterschiede im Phänotyp zu erzeugen.

MODY4 (IPF-1). Weltweit gibt es nur wenige Fälle, auf denen die Beschreibung des Phänotyps basiert. Es ist ein Fall bekannt, bei dem eine Homozygotie für eine 1-Basendeletion mit folgendem präterminalem Transkriptionsabbruch zu einer Pankreas-Agenesie mit neonatalem Diabetes und exokriner Pankreasinsuffizienz führte. Die klinische Diagnose der homozygoten Konstellation kann eindeutig durch Sequenzierung bestätigt werden. Auch die Heterozygoten zeigen

einen, wenn auch leichten Typ 2 Diabetes mit eingeschränkter Glukose-induzierter Insulinsekretion. Das mittlere Diagnosealter liegt hier bei 35 Jahren (von 17-68 Jahren).

MODY5 (HNF-1 β). Der Typ 2 Diabetes tritt hier zusammen mit einer nichtdiabetischen chronischen Niereninsuffizienz auf, die relativ schnell zur Dialysepflichtigkeit führt. Beide Erscheinungen können so variabel ausgeprägt sein, dass sogar schon die Diagnosen Typ-1-Diabetes und diabetische Nephropathie gestellt wurden. Die Niereninsuffizienz detektiert man relativ frühzeitig (Creatinin-erhöhung mit metabolischer Azidose schon zur Geburt möglich) und in verschiedenen Progressionsstufen (von jahrelanger leichter Proteinurie ohne Hypertonie bis zur terminalen Niereninsuffizienz). Hinzu kommen in einigen Fällen eine Müllersche Aplasie (Fehlen der Gebärmutter, der Cervix und des oberen Teils der Vagina) sowie hypoplastische Nieren mit Zysten (nicht zu verwechseln mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD)). In der Elektronen- und Lichtmikroskopie sieht man das Bild eines chronischen Nierenversagens mit einer verminderten Anzahl und zusätzlich vergrößerten Glomeruli (Oligomeganephronie). Die Mutationen sind über das ganze Gen verteilt.

MODY6. Diese Form passt nicht in das übliche Bild der schlanken MODY-Patienten mit stark eingeschränkter Insulinsekretion und fehlender Insulinresistenz. Es wurden eine Familie mit schlanken Patienten und praktisch fehlender Insulineigenproduktion (wie bei Typ-1-Diabetes) sowie eine Familie übergewichtiger Patienten mit erhöhtem Nüchterninsulin Spiegel (wie bei klassischem Typ 2 Diabetes) identifiziert.

Die beschriebenen MODY-Formen sind für 50% aller klinischen MODY-Verdachtsfälle verantwortlich. Dies impliziert, dass weitere, bisher unbekannte Gene einen autosomal-dominanten Typ 2 Diabetes verursachen können. Neben MODY gibt es noch eine weitere Diabetesform mit maternalem Erbgang und Schwerhörigkeit/Taubheit, das Maternally-Inher-

ited Diabetes and Deafness Syndrome (MIDD). Der MIDD ist allerdings eine Rarität. In einem Teil der Fälle wurden neben diabetischer Retinopathie auch ophthalmologische Befunde wie abnorme bis fehlende Retinapigmentierung mit Blindheit, Visuseinschränkung und Photophobie beschrieben.

Zusammenfassend ist auszuführen, dass die genetische Identifizierung der monogenen Formen des Typ 2 Diabetes möglich aber aufwendig ist. Die Sequenzierung sollte deswegen nur bei eindeutiger Verdachtslage durchgeführt werden. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich besonders für MODY1, MODY3, MODY5. Diese Formen verlaufen am schwersten und profitieren eindeutig von einer frühzeitigen Therapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin. Bei einem MODY2-Befund ist die letztere Behandlung nicht erforderlich und kann gegebenenfalls sogar abgesetzt werden. Bei MODY4 steht neben dem Insulinmangel der Ersatz der exokrinen Pankreasfunktion im Vordergrund (bei fehlendem Pankreas). Allerdings würde hier die Identifizierung von MODY4 keine Therapieanpassung zur Folge haben. Alle MODY-Formen sollten von Fachärzten für Humangenetik beraten werden.

Genetische Tests bei polygenen Diabetesformen: Klassischer Typ 2 Diabetes

Der Typ 2 Diabetes ist Bestandteil von mehr als 60 genetischen Syndromen. Am häufigsten tritt er als eigenständige Erkrankung mit unterschiedlich stark ausgeprägten Merkmalen des Metabolischen Syndroms auf (Diabetes, Hypertonie, Adipositas, Hypertriglyceridämie oder low-HDL, Mikroalbuminurie, Hyperurikämie, Hyperkoagulabilität, Hyperleptinämie, Insulinresistenz). Im Gegensatz zu monogenen Erkrankungen, bei denen ein einziger Defekt für die Krankheitsmanifestation ausreicht, ist die Situation beim Typ 2 Diabetes völlig anders. Hier sind es viele solcher Defekte, die im Einzelnen betrachtet, die Krankheit nicht auslösen können. Erst im Verbund mit anderen, derartig „prädisponierenden“ Allelen, wird die Manifestation begünstigt. Jedes Allel für sich

wird natürlich nach Mendel vererbt. Da es jedoch viele sind, die eine Rolle bei der Krankheitsentwicklung spielen, ist ein klares Vererbungsmodell nicht ersichtlich (polygener Erbgang). Hinzu kommt noch eine weitere Tatsache, die die Penetranz der Erkrankung entscheidend determiniert: Erst eine begünstigende Umwelt (im Fall des Diabetes z.B. Übergewicht, Stress, wenig Bewegung, Klima) erhöht das Risiko, zu erkranken, signifikant. Ist dieser Faktor minimiert, kann die Erkrankung ein Leben lang ausbleiben.

Der Anteil eines jeden prädisponierenden Allels am Gesamtrisiko kann sehr unterschiedlich sein. Exogene Einflüsse determinieren auch hier, mit welcher Penetranz sich diese Allele verschiedenen Einflüssen gegenüber durchsetzen. Der Verbund der prädisponierenden Allele bestimmt letzten Endes die Toleranz des Organismus gegenüber einer „diabetogenen“ Umwelt.

Es kommt hinzu, dass trotz Vorhandensein eines oder mehrerer prädisponierender Allele ein klinisch manifester Typ 2 Diabetes auf einer ganz anderen genetischen Grundlage beruhen kann (Phänokopie). Außerdem könnten Mutationen in sehr verschiedenen Genen einen identischen Phänotyp nur aus der Tatsache heraus verursachen, dass die beteiligten Gene Proteine des gleichen Stoffwechselweges kodieren (genetische Heterogenität).

Genetische Varianten, die für den polygenen Typ 2 Diabetes prädisponieren, können im Gegensatz zu den monogenen Formen in der Normalbevölkerung sehr häufig vorkommen. Wahrscheinlich müssen sie es sogar, da es im Falle des Typ 2 Diabetes einen klaren evolutionären Bezug zu geben scheint: Träger von Risikovarianten aus einer Gruppe von gesunden Pima-Indianern zeigten eine deutlich verminderte 24h-Stoffwechselaktivität sowie ein erhöhtes Nüchterninsulin. In Zeiten des Nahrungsmangels würde eine solche genetische Konstellation für den Typ 2 Diabetes von Vorteil für das Überleben sein, da es diejenigen betrifft, die mit

ihren Energiereserven sparsamer umgehen können (verminderte Stoffwechselaktivität, gute „Futtermittelnutzung“). Die letzten 7 Millionen Jahre der Menschheitsgeschichte waren durch Hungerperioden gekennzeichnet. Daher ist es wahrscheinlich, dass genetische Konstellationen, die für maximale Nahrungsverwertung prädisponieren, durch die Evolution selektiert wurden. Sicher trifft dies nicht nur für den Menschen, sondern für viele Spezies zu. Heutzutage kehrt sich dieser einstige Überlebensvorteil in den Wohlstandsländern in das Gegenteil um, da nun ein über lange Zeit auf Sparsamkeit getrimmter und selektierter Organismus unter Nahrungsüberfluss / hochkalorischer Ernährung mit wenig Bewegung völlig überfordert wird. Es wird nun auch klar, dass die einstige Selektion eine genetische Prädisposition bei allen Menschen „angereichert“ hat, weswegen der Diabetes unter Wohlstandbedingungen so häufig auftritt und in Kriegszeiten und Entwicklungsländern tendenziell verschwindet.

In der Literatur findet man eine große Anzahl von genetischen Assoziationsstudien bzw. genomweiten Kopplungsstudien mit nachfolgendem Assoziationsansatz, die Assoziationen des Typ 2 Diabetes mit genetischen Varianten beschreiben. Die erste und bisher bedeutendste Studie dieser Art identifizierte einen Diabetes-Haplogentypen aus 3 SNPs im Intron 3 des Calpain-10-Gens, der in einer mexiko-amerikanischen Population ein 3–4fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes bedingt. Weitere Kopplungsstudien in anderen Populationen ergaben Regionen auf den Chromosomen 20q12–13 und 1q21–24, für die sogar Replikationsbefunde beschrieben werden. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass der Status der Replikation nicht erhoben werden kann, da die initial beschreibenden Studien keine signifikanten Befunde im Sinne der Richtlinien nach Lander und Kruglyak erbrachten.

Neben den Genomscans werden immer wieder Kandidatengene im Assoziationsansatz untersucht, die für die Insulinsekretion, die Insulinwirkung,

den Fettstoffwechsel und andere Stoffwechselwege eine Rolle spielen. Über 60 solcher Gene lassen sich leicht eruieren, jedoch haben nur sehr wenige Assoziationen mit Typ 2 Diabetes gezeigt. Unter ihnen befinden sich solche Kandidaten wie Leptinrezeptor, Leptin, Lamin A/C, Insulinrezeptor, GIP-Rezeptor, Glykogensynthase, HGH, β_3 -adrenerger Rezeptor, PPAR γ , Kir6.2/SUR1, Glukagonrezeptor und weitere. Beim Versuch, einige der schwach-positiven Assoziationen zu replizieren, ergaben sich genauso widersprüchliche Befunde wie für die Kopplungsstudien.

In der Gesamtheit betrachtet, ist die Situation der Kopplungs- und Assoziationsstudien in komplexen Erkrankungen wie dem klassischen Typ 2 Diabetes aufgrund der widersprüchlichen Befunde sehr unbefriedigend. Natürlich ist es unter Berücksichtigung der Menschheitsgeschichte denkbar, dass jede Population einen „eigenen“ Typ 2 Diabetes aufweist. Es ist aber schon schwerer zu interpretieren, wenn die gleiche Population divergierende Befunde zeigt. Oftmals fehlt der Nachweis funktioneller Effekte, ohne die eine Rolle assoziierter Varianten schon grundsätzlich fragwürdig ist. Die Studien sind meist von geringer statistischer Power sowie geringer Spezifität und Sensitivität. So gibt es trotz aller ernsthaften Bemühungen keine genetischen Marker, für die eine genetische Diagnostik hinsichtlich Typ 2 Diabetes sinnvoll wäre. Genetische Untersuchungen in dieser Hauptgruppe der diabetischen Patienten haben zurzeit ausschließlich wissenschaftliche Bedeutung.

Der Stand dieser Forschung verleitet möglicherweise zur Annahme, dass der falsche Weg eingeschlagen wurde. Dies ist grundsätzlich zu verneinen, da es kleine Erfolge gibt. Mit der Protease Calpain-10 ist man auf einen Stoffwechselweg aufmerksam geworden, der sonst nicht in den Blickpunkt des Interesses gelangt wäre. Es gibt auch Hinweise, dass HIV-Patienten, die mit Proteaseinhibitoren behandelt werden, z.T. einen Typ 2 Diabetes entwickeln.

Mit dem Fortschritt in der Technologie wird die Zukunft in genomweiten Assoziationsstudien liegen, von denen man deutlich bessere Aussagen erwarten kann. Zurzeit ist man in der Lage, für € 1000 etwa 100.000 SNPs in einem einzigen Patienten zu untersuchen. Daraus ergibt sich allerdings keine Konsequenz in der Patientenversorgung, denn bei diesen Studien geht es nur um Grundlagenforschung. Die Mindestforderung für solche Studien liegt in 250 Fällen plus 250 Kontrollen, was einen Preis von etwa € 500.000 bedeuten würde. Hinzu kommt, dass man laut Simulationsstudien erst ab etwa 600.000 SNPs pro Patient einen wirklichen Durchbruch erwarten kann. Dann sind nach heutigen Maßstäben solche Studien nicht mehr finanzierbar.

Eines muss man sich klar vor Augen halten, wenn es um die Einführung genetischer Tests bei Typ 2 Diabetes geht: Aus der geringen Prävalenz in Entwicklungsländern, dem praktischen Fehlen der Erkrankung in Kriegszeiten, der eindeutigen Korrelation mit dem body mass index (BMI) wird ersichtlich, dass der klassische Typ 2 Diabetes samt seiner Folgeerkrankungen mit einer wirksamen Präventionsstrategie vollständig verhindert werden könnte. Die Entwicklung teurer Medikamente wäre nicht erforderlich, man würde zur Gesundheit der Bevölkerung beitragen und die gewaltigen Kosten der Behandlung der Spätschäden stark zurückdrängen können. Auf die gleiche Art und Weise, wie dann der Typ 2 Diabetes verschwindet, würde die Bedeutung von Herz-/Kreislaufkrankungen und anderer auf Arteriosklerose beruhender Erkrankungen hinsichtlich Kosten und Todesursachen stark reduziert werden. Es ist an der Zeit, dass sich die Vernunft durchsetzt und gesamtgesellschaftlich wirksame Präventionskonzepte bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes erstellt werden.

Fragen Patienten aus der Gruppe der klassischen Typ-2-Diabetiker oder Familienangehörige nach einer Risikoeinschätzung, so kann hier jeder Arzt auf die Verminderung von Risikofaktoren verweisen: Normalisierung des Körpergewichtes, Nichtrauchen, viel

Bewegung und ausgewogene Ernährung im Sinne einer primären Prävention. Bei Angehörigen von Diabetikern (wie auch bei der ebenfalls stark gefährdeten Allgemeinbevölkerung) ist eine regelmäßige, vielleicht jährliche Blutzuckeruntersuchung wünschenswert, um die Erkrankung gegebenenfalls im Frühstadium zu erfassen und zu behandeln. Bei bereits manifestiertem Typ 2 Diabetes kann eine gute Stoffwechseleinstellung sowie die gleichzeitige Senkung des Risikoprofils das Auftreten von Spätkomplikationen signifikant verringern.

Literaturliste

1. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, Fajans SS, Signorini S, Stoffel M, Bell GI (1996) Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 384:458-460.
2. Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, Lesage S, Vionnet N, Clement K, Fougerousse F, et al. (1992) Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 356:162-164.
3. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox RD, Lathrop GM, Boriraj VV, Chen X, Cox NJ, Oda Y, Yano H, Le Beau MM, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans SS, Hattersley AT, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky KS, Bell GI, et al. (1996) Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 384:455-458.
4. Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF (1997) Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 15:106-110.
5. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI (1997) Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 17:384-385.
6. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, Saad M, Warram JH, Montminy M, Krolewski AS (1999) Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 23:323-328.
7. van den Ouweland JM, Lemkes HH, Trembath RC, Ross R, Velho G, Cohen D, Froguel P, Maassen JA (1994) Maternally inherited diabetes and deafness is a distinct subtype of diabetes and associates with a single point mutation in the mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene. *Diabetes* 43:746-751.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Tom H. Lindner
Medizinische Universitätsklinik Würzburg
Schwerpunkt Nephrologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel. ++49 931 201 36331
Fax: ++49 931 201 36502
tom.lindner@mail.uni-wuerzburg.de