

Genetische und immunologische Untersuchungen beim Diabetes mellitus

W. A. Scherbaum, Ulm



Genetische Grundlagen

Sowohl für den insulinpflichtigen (Typ I) als auch beim nicht-insulinpflichtigen (Typ II) Diabetes mellitus gibt es eindeutige Hinweise für eine genetische Disposition. Fast jeder eineiige Zwilling eines Patienten mit Typ II Diabetes bekommt im Laufe seines Lebens ebenso einen Typ II Diabetes. Für den Diabetes mellitus Typ I beträgt dagegen das Risiko für eineiige Zwillinge nur 50%. Dies weist schon darauf hin, daß nicht nur genetische Faktoren, sondern auch äußere Faktoren an der Entstehung des Diabetes beteiligt sind.

HLA-Gene und Diabetes

Für die Vererbung des nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus konnten noch keine bestimmten Gene verantwortlich gemacht werden. Dagegen sind beim Typ I Diabetes schon eine ganze Reihe von Daten bekannt, die auf eine Assoziation des Krankheitsbildes mit bestimmten genetischen Markern, den Histokompatibilitätsantigenen der HLA-Region hinweisen. Die Gene der HLA-Gen-Region befinden sich beim Menschen auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6. Ihre Genprodukte sind insbesondere die HLA-Antigene der Klasse 1 (HLA-A, HLA-B und HLA-C), der Klasse 2 (HLA-DR, -DP und -DQ) sowie die Komplementfaktoren C2, C4 und Bf (Klasse 3 - Antigene), Abb. 1. Insbesondere wegen ihrer herausragenden Rolle im Immunsystem können diese Antigene zur Untersuchung der Im-

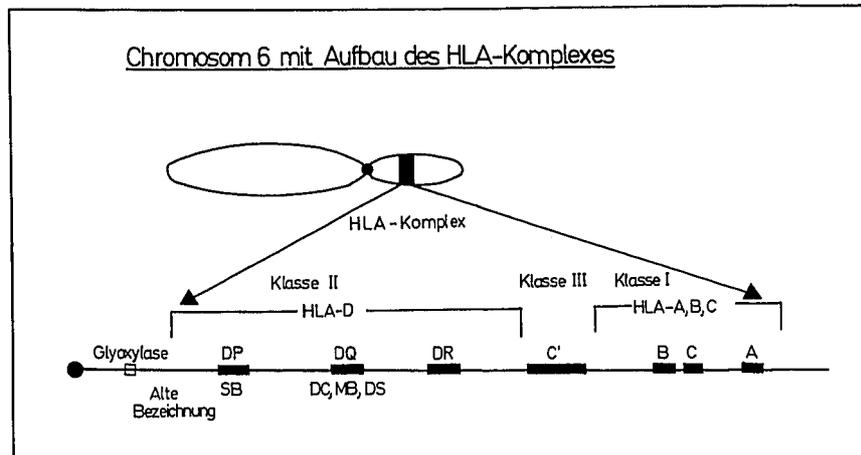


Abb. 1: Chromosom 6 mit Aufbau des HLA-Komplexes.

mungenetik von Autoimmunerkrankungen herangezogen werden. Im Immunsystem spielen die Genprodukte des HLA-Komplexes eine entscheidende Rolle als Erkennungs- und Differenzierungsmerkmale von »selbst« und »fremd«.

In ersten Untersuchungsreihen fand sich bei insulinpflichtigen Diabetikern eine Häufung von HLA-B 8. Diese Assoziation ist jedoch sekundärer Natur, da HLA-B 8 gehäuft mit HLA-DR 3 zusammen auftritt. Über 90% der Typ I Diabetiker tragen die HLA-Merkmale DR 3, DR 4 oder beide. Leider sind diese HLA-Merkmale nicht diabetesspezifisch, sondern sie finden sich auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen. HLA-DR 3 und DR 4 kommen schon in der Normalbevölkerung in 22 - 29% vor (Abb. 2, 3).

HLA-Untersuchungen zur Abschätzung des Erkrankungsrisikos

HLA-Untersuchungen sind sehr aufwendig, sie eignen sich aber dazu, mit wissenschaftlichen Mitteln Einblick in die Vererbung des Typ I Diabetes zu gewinnen. Diese Untersuchungen bringen uns in die Lage, gezielte genetische Beratungen durchzuführen. Etwa 20% der Typ I Diabetiker stammen aus Familien, in denen ein weiteres Mitglied einen Typ I Diabetes aufweist. Ist ein Elternteil erkrankt, so beträgt das Erkrankungsrisiko für ein Kind 2 - 4%. Haben beide Eltern einen Typ I Diabetes, dann steigt das Risiko für einen direkten Nachkommen auf 20%. Ist eines der Geschwister

Diabetiker, so ist das Risiko für ein HLA-identisches Geschwister 50% (Abb. 4).

HÄUFIGKEITEN DER DR-GENE

	Diabetes Typ 1		Kontrollen
	n = 137		n = 170
DR1	8.0		8.6
DR2	1.8	●	13.6
DR3	37.2	○	15.6
DR4	41.6	○	18.5
DR5	0.4	●	7.3
DRW6	3.6		8.6
DR7	4.0	●	18.8
DRW8	1.1		2.9
DRW9	2.2		0.6
DRW10	0.0		0.9
DR-X	0.0		11.9

● } = $2p > 1.0 \times 10^{-5}$
○ }

Abb. 2: Häufigkeit der HLA-DR-Antigene beim Typ I Diabetes und bei Kontrollpersonen.

GEMEINSAMES VORKOMMEN VON DR-GENEN

	Diabetes Typ 1	Kontrollen
	n = 137	n = 170
DR3, DR4	48.9 ○	5.3
DR3, DR3	6.6	6.5
DR4, DR4	5.1	17.5
DR3, DR*	12.4	7.1
DR4, DR*	24.1	21.2
DR*, DR*	2.9 ●	42.9

DR* = DR1, DR2, DR5, DRW6, DR7, DRW8,
DRW9, DRW10, DR-X

○ } = $2p > 1.0 \times 10^{-5}$
●

Abb. 3: Gemeinsames Vorkommen von HLA-DR-Antigenen beim Typ I Diabetes und bei Kontrollpersonen.

Immunpathogenese des Typ I Diabetes

Histopathologische sowie immunologische Untersuchungen und Tiermodelle zeigen uns, daß der Diabetes mellitus Typ I eine Autoimmunerkrankung darstellt. Im Blut der Patienten können eine Reihe von Immunphänomenen nachgewiesen werden, die auf eine autoimmune Entzündung der Inselzellen hinweisen (Abb. 5). Die wichtigsten serologischen Marker des Typ I Diabetes sind die Inselzell-Antikörper.

Inselzell-Antikörper (ICA)

Inselzell-Antikörper sind Immunglobuline vom IgG-Typ, die mit einem gemeinsamen Inselzell-Antigen, also mit Alpha-, Beta-, Delta- und pp-Zel-

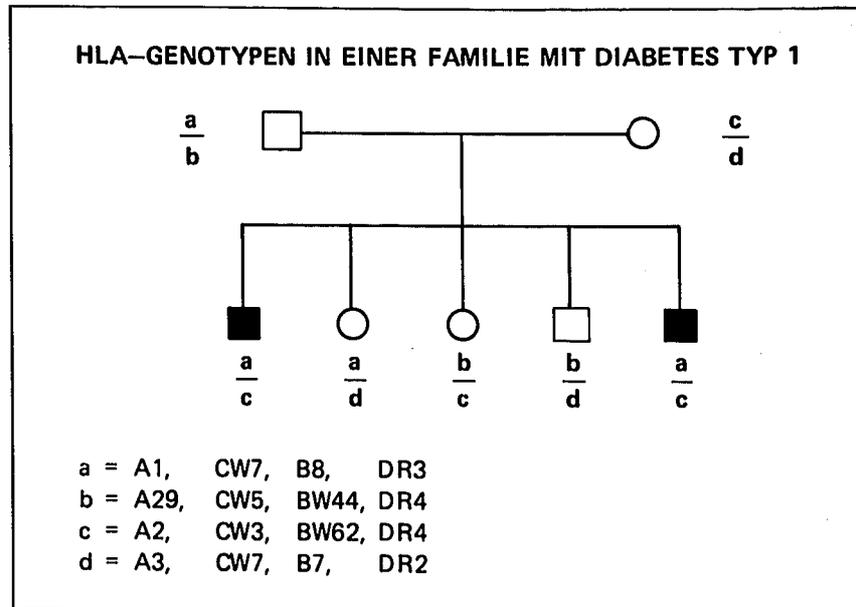


Abb. 4: HLA-Genotypen in einer Familie mit Diabetes mellitus Typ I. Die beiden erkrankten Geschwister sind HLA-identisch, beide tragen die HLA-Antigene DR 3 und DR 4.

Immunphänomene	Häufigkeit bei Beginn des Typ-I-Diabetes
Insulitis	100%
Inselzell-Antikörper (IZA)	80- 90%
Oberflächen-IZA	70- 80%
Immunpräzipitierende Antikörper	80%
Andere organspezifische AK	30%
Erhöhte Immunkomplexpiegel	50%
Leukozyten-Migrationshemmung	50%
Aktivierte T-Lymphozyten im Blut	90%
Hemmung der Insulinsekretion in vitro	
Hemmung durch Patientenlymphozyten	90%
Hemmung durch Serum + Komplement	50%

Abb. 5: Liste und Häufigkeit von Immunphänomen bei Beginn des Typ I Diabetes..

len der Langerhans'schen Inseln reagieren. Die Reaktion ist gegen Zytoplasmabestandteile gerichtet. Die am besten standardisierte und am besten vergleichbare Methode zum Nachweis dieser Antikörper ist der indirekte Immunfluoreszenztest auf unfixiertem menschlichen Pankreasgewebe (Abb. 6).



Abb. 6: Inselzellantikörper nachgewiesen mit der indirekten Immunfluoreszenz an einem unfixiertem Kryostatschnitt von menschlichem Pankreas. Es handelt sich um zytoplasmatische Antikörper, alle Inselzellen sind gefärbt, die Zellkerne sind ausgespart.

Häufigkeit der ICA

Die Inselzell-Antikörper sind beim Beginn des Diabetes in 80 - 90% der Fälle positiv. Die Häufigkeit sinkt nach 1 Jahr Diabetesdauer auf 50% ab und bei langjährigem Typ I Diabetes sind nur noch 10 - 15% der Fälle positiv. Neben den klassischen Inselzell-Antikörper gibt es auch die komplementbindenden Inselzell-Antikörper, die zum Teil ausschließlich mit Beta-zellen der Langerhans'schen Inseln reagieren. Etwa die Hälfte der Seren mit Inselzell-Antikörpern binden auch Komplement. An Zellkulturen von Pankreasinseln können auch Inselzell-Oberflächen-Antikörper nachgewiesen werden. Diese Bestimmungsmethode ist sehr aufwendig und für Routi-

in Laboratorien nicht geeignet. Die Existenz dieser Antikörper zeigt aber, daß das Immunsystem direkt mit Antigenen auf der Oberfläche der Pankreasinseln reagieren kann.

Zelluläre Autoimmunität beim Typ I Diabetes

Bei der Pathogenese des Diabetes sind auch zelluläre Mechanismen beteiligt. Mit verschiedenen Methoden lassen sich Lymphozyten nachweisen, die gegen Pankreas-Antigene sensibilisiert sind. Bei frisch manifestierten Typ I Diabetikern ist auch die Zahl der aktivierten T-Lymphozyten im Blut erhöht. Diese aktivierten Lymphozyten können durch die Anwesenheit von HLA-DR-Antigenen an ihrer Oberfläche erkannt werden. Entsprechende vermehrte Aktivitäten von T-Lymphozyten sind auch bei anderen Autoimmunerkrankungen wie z. B. dem Morbus Basedow nachgewiesen worden.

Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen

Der Diabetes mellitus Typ I ist überzufällig häufig mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert. In unserem Krankengut fanden sich bei 3,5% der Fälle assoziierte autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, in 1% ein Morbus Addison und in 3% der Fälle andere Autoimmunerkrankungen. Daher wird empfohlen, bei Patienten mit Typ I Diabetes eine serologische Screening-Untersuchung auf Schilddrüsen-Antikörper, Parietalzell-Antikörper und Nebennierenrinden-Antikörper durchzuführen und bei einem positiven Befund die entsprechenden Funktionstest anzuschließen.

Äußere Ursachen bei der Entstehung des Typ I Diabetes

Es gibt zahlreiche Hinweise dafür, daß Virusinfekte die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ I induzieren können. Nach den heutigen Kenntnissen scheinen die genetische Disposition, Autoimmunmechanismen und Virusinfekte an der Entstehung der Erkrankung beteiligt zu sein. Zusätzlich werden Ernährungsfaktoren, möglicherweise auch toxische Prozesse vermutet (Abb. 7).

Die prädiabetische Phase

Es war eine wesentliche Erkenntnis der letzten Jahre, daß der Manifestation des Typ I Diabetes eine prädiabetische Phase vorausgeht, in der die Zeichen einer autoimmunen Insulinitis und eventuell auch eine einge-

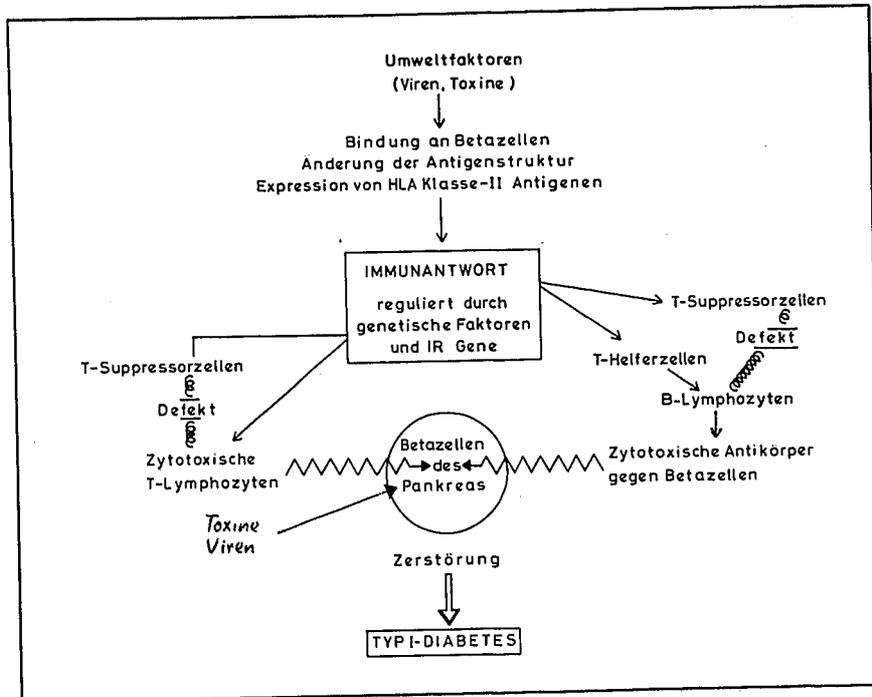


Abb. 7: Schematische Darstellung der Immunpathogenese des Typ I Diabetes.

schränkte Funktionsreserve der Betazellen im intravenösen Glukosetoleranztest gefunden werden können. Die prädiabetische Phase kann insbesondere durch gezielte Untersuchungen von Risikogruppen, also insbesondere Familienangehörigen von Typ I Diabetikern und Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen erkannt werden. Auffälligerweise haben Patienten mit Typ I Diabetes und auch solche in der prädiabetischen Phase Antikörper gegen Insulin, bevor ihnen exogenes Insulin zugeführt worden ist. Die Bedeutung dieser Autoimmunreaktion ist noch nicht klar.

Versuche einer Immuntherapie beim Typ I Diabetes

Aufgrund all der vorausgegangenen Befunde ist klar, daß der Diabetes Typ I eine Autoimmunerkrankung darstellt.

Daher sind schon eine Reihe von Ansätzen für eine immunsuppressive Therapie des Diabetes gemacht worden. Insbesondere durch eine Behandlung mit dem Immunsuppressivum Cyclosporin A kann in etwa der

Hälfte der Fälle eine Remission des Diabetes erzielt werden. Die Behandlung ist allerdings nicht unproblematisch, weil dadurch eine allgemeine Immunsuppression erfolgt und nosokomiale Infektionen oder langfristig auch Tumoren induziert werden können. Außerdem führt Cyclosporin in einigen Fällen zum Anstieg des Serumkreatininspiegels, zur Verschlechterung der Leberfunktion und des Blutbildes. Die Patienten müssen unter einer solchen Therapie sehr engmaschig kontrolliert werden, und insbesondere müssen regelmäßig die Cyclosporinspiegel im Blut und natürlich auch weiterhin die Blutzuckerspiegel kontrolliert werden. Der größte Nachteil dieser Therapie besteht allerdings darin, daß das Medikament wahrscheinlich lebenslang verabreicht werden muß und beim Absetzen der Diabetes wieder auftritt.

Die prädiabetische Phase kann bis zu 10 Jahre dauern. Bei Diagnose des Typ-I Diabetes sind dann aber schon 80% der Betazellen zerstört. Eine sinnvolle immunologische Therapie ist also langfristig nur in der prädiabetischen Phase angezeigt, solange noch genügend Beta-Zellen vorhanden sind. Für den Einsatz von Immunsuppressiva in der prädiabetischen Phase bedarf es jedoch noch fester Kriterien, die den Übergang von der prädiabetischen in die manifeste Diabetesphase sicher anzeigen.

Literatur:

1. B. O. Böhm, W. A. Scherbaum, E. F. Pfeiffer, K. Schöffling: Immungenetik des Typ-I (insulinpflichtigen) Diabetes mellitus. Med. Klinik 1987 (im Druck).
2. G. F. Bottazzo: β -cell damage in diabetic insulinitis: are we approaching a solution? Diabetologia **26** (1984),
3. W. A. Scherbaum, U. Hedderich, E. F. Pfeiffer: Immunologie des Typ-I-Diabetes. Erste Ansätze zu einer kausalen Therapie. Dtsch. Med. Wschr. **111** (1986), 593-596.
4. S. Srikanta et al.: Pre-Typ I (insulin-dependent) diabetes: common endocrinological course despite immunological heterogeneity. Diabetologia **27** (1984), 146-148.