



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Klinische Auswirkungen des INS-VNTR-Locus bei Typ-1-Diabetikern**

Autor: Philip Ellerbrock  
Institut / Klinik: Kinderklinik  
Doktorvater: Prof. Dr. W. Scheurlen

Die Inzidenz des Typ-1-Diabetes nimmt weltweit zu. Als multifaktorielle Erkrankung sind hierfür sowohl genetische als auch Umweltfaktoren verantwortlich. Als genetische Prädispositions-Genorte sind neben dem HLA-Locus auch der VNTR-Locus innerhalb der TH-INS-IGF2-Region auf Chromosom 11p15 bekannt. Der VNTR-Locus besteht aus 2 unterschiedlichen Klassen: Die Klasse I ist positiv mit einem Diabetes assoziiert, das Klasse-III-Allel hingegen wirkt protektiv. Des Weiteren ist das Erkrankungsrisiko von Unterschieden innerhalb der Klasse-I-Allele (unterschiedliche Allel-Länge) abhängig.

Die vorliegende Genotyp-/Phänotyp-Studie untersucht, ob bei Typ-1-Diabetikern ein Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus des INS-VNTR-Locus und klinischen Parametern (Manifestationsalter der Diabeteserkrankung, Autoimmun-thyreoiditis, BMI, Remissionsverhalten, Ketoazidose) besteht.

Die Arbeit gliedert sich in 2 Teile. Zum einen wurden die Patienten in Abhängigkeit ihrer Zygote am VNTR-Locus in 2 Gruppen unterteilt. Patienten mit mindestens einem Klasse-III-Allel kamen in die eine (Gm-III), Klasse-I-homozygote Patienten in die andere Gruppe (Go-III). Im zweiten Teil wurden die Klasse-I-Allele hinsichtlich ihrer Allel-Längen untersucht. Bei den Klasse-I/III-heterozygoten Patienten musste nur ein Klasse-I-Allel berücksichtigt werden, bei den Klasse-I-Homozygoten jedoch beide. Die Auswertung des zweiten Teils verlief explorativ, Teil 1 konfirmativ.

Unabhängig vom Genotyp wurde der Einfluss des Geschlechts auf die klinischen Parameter bestimmt. Dabei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede beim Manifestationsalter, der Remissionswahrscheinlichkeit und dem Auftreten einer Adipositas. Eine Ketoazidose war bei den Mädchen mit 43% gut 10% häufiger als bei den Knaben (nicht signifikant). Auch Patienten, die jünger als 2-jährig und älter als 10-jährig erkrankten, wiesen mit 44,2% gut 10% häufiger eine Ketoazidose auf. Das relative Risiko an einer Autoimmunthyreoiditis zu erkranken betrug für das Mädchen 2,8 (hoch signifikant) und lag deutlich niedriger als das relative Risiko im gesunden Kollektiv, was verdeutlicht, dass das Risiko für diabeteskranke Knaben unverhältnismäßig zu steigen scheint. Auch der HbA1c-Wert zeigte einen geschlechtsabhängigen signifikanten Unterschied. Knaben wiesen einen niedrigeren HbA1c-Wert auf als Mädchen.

Bei der Zygotiebetrachtung in Teil 1 wiesen Patienten der Gruppe Gm-III ein um 2,2 höheres relatives Risiko auf, an einer Adipositas zu erkranken, als Patienten ohne Klasse-III-Allel (hoch signifikant). Zudem erkrankten sie 8 Monate später an Diabetes (nicht signifikant) und wiesen mit 29% 10% seltener eine Ketoazidose auf als die Gruppe Go-III (nicht signifikant). In den weiteren untersuchten Parametern fanden sich keine nennenswerten Unterschiede.

Bei der Betrachtung des Klasse-I-Allels der Klasse-I/III-heterozygoten Patienten in Teil 2 zeigte sich, dass alle Patienten mit einer Autoimmunthyreoiditis ein Klasse-I-Allel  $\geq 43$  RU aufwiesen (grenzwertig signifikant), die Remission bei einer Allel-Länge von  $\geq 45$  RU signifikant anstieg und gewisse Allel-Längen unterschiedlicher Größe eine Ketoazidose zu begünstigen scheinen (signifikant).

Bei der Untersuchung der Klasse-I-homozygoten Patienten stellte sich heraus, dass das Manifestationsalter von der Allel-Länge abhängt. Pro RU-Erhöhung stieg das Erkrankungsalter um 1,5 Monate. Dies beschreibt die vorliegende Studie zum ersten Mal. Zudem zeigte sich bei gewissen Allel-Längen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Autoimmunthyreoiditis bzw. eine Ketoazidose. Für die Remission ließ sich dies zumindest als Trend feststellen.

Hierbei scheint das Allel mit 45 RU eine besondere Rolle einzunehmen, da dieses Allel an allen signifikanten klinischen Auffälligkeiten in Teil 2 beteiligt war.

Durch die vorliegende Studie wurde gezeigt, dass der VNTR-Locus neben seiner Beteiligung bei der Diabetesmanifestation auch an der Variabilität klinischer Parameter bei Typ-1-Diabetikern mitwirkt und deshalb in Zukunft noch häufiger ins Blickfeld bei der Erforschung des Typ-1-Diabetes rücken sollte.