

Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum



Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten

Seltene, monogenetische Diabetesformen

U. Plöckinger, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum, Charité, CVK, Berlin

Die Diagnose seltener Diabetesformen hat für die betroffenen erwachsenen Patienten therapeutische Konsequenzen und gehört damit in das differentialdiagnostische Wissen des behandelnden Diabetologen.

Angeborene Störungen der Insulinsekretion mit Manifestation im Kindesalter werden im Folgenden nicht diskutiert. Der Vortrag stellt Formen des **Maturity Onset of Diabetes of the Young (MODY)** vor, differenziert diese nach zugrunde liegender Mutation und daraus resultierender Pathophysiologie. Die häufigste MODY Form ist ein Defekt des HNF1A eines nukleären Transkriptionsfaktors in der Insulinsynthese (MODY 1) gefolgt von Mutationen der Glukokinase (MODY 2) und des HNF4A (MODY 3) alle weiteren 7 MODY Formen sind sehr selten. MODY Diabetesformen werden auf 1-2- (5)% aller Diabetesformen geschätzt. HNF1A ist gekennzeichnet durch eine niedrige Nierenschwelle für Glukose und einer hohen Empfindlichkeit gegenüber Sulfonylharnstoffen (SU). GCK Mutationen weisen einen erhöhten Nüchternzuckerwert auf, bei recht geringem postprandialem Glukoseanstieg. HNF4A ist charakterisiert durch eine normale Nierenschwelle, SU Empfindlichkeit, und Veränderungen des Fettstoffwechsels, wie erniedrigtes HDL Cholesterin und erhöhtes LDL Cholesterin. Allen Formen des MODY ist gemeinsam, dass eine positive Familienanamnese existiert, der Diabetes in der 2-5. Lebensdekade beginnt, primär keine Insulinabhängigkeit vorliegt und klinische Zeichen der Insulinresistenz fehlen. Ebenso lassen sich keine Hinweise auf β -Autoimmunität nachweisen. Die Diagnose wird bei klinischem Verdacht molekularbiologisch gestellt. GCK Mutationen erfordern in der Regel keine Therapie, das kardiovaskuläre Risiko ist nicht erhöht.

Maternally inherited Diabetes and Deafness (MIDD) ist eine Diabetesform die ausschließlich über die Mutter vererbt wird, da es sich um eine mitochondriale Mutation handelt. Alle Kinder einer betroffenen Mutter sind betroffen. Der klinische Phänotyp der Krankheitsmanifestation ist abhängig vom Grad der Heteroplasmie (Mischung von Wildtyp und mutierter DNA in einer Zelle), damit fehlt eine Genotyp/Phänotypkorrelation. Die Mutation A3243G der mtRNA des Leucin Gens ist identisch mit der dem MELAS Syndrom (Mitochondrial Encephalopathy, lactate acidosis and stroke like syndromes) zugrunde liegenden Mutation. Klinisches Kennzeichen des MIDD ist das Auftreten einer Hypakusis vor, mit oder nach der Diabetesmanifestation. Der Diabetes tritt in der 3. Lebensdekade erstmals auf. Neben der sensorischen Hypakusis kann es zu weiteren Organmanifestationen wie Kardiomyopathie, WPW-Syndrom, Vorhofflimmern, Sick Sinus Syndrom kommen. Neuronale Manifestationen sind eine mitochondriale Myopathie, zerebelläre Ataxie, Belastungsintoleranz, Augenmuskelparesen und Verkalkungen der Basalganglien. Es finden sich Makula Dystrophien, eine fokale segmentale Glomerulosklerose und Schwangerschaftskomplikationen. Die Patienten bedürfen einer engmaschigen Betreuung. Metformin ist wegen des Risikos der Laktatazidose kontraindiziert.