

La cause du diabète dicte le traitement

Le spectre de la diabétologie pédiatrique (0–16 ans) est plus vaste qu'il ne paraît. Le diabète sucré regroupe plusieurs maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un déficit de la sécrétion d'insuline et/ou de son action. Chez plus de 90 pour-cent des patients diabétiques il s'agit d'un diabète de type 1 (DT1) et dans moins de 10 pour-cent des cas d'un diabète de type 2 (DT2) (1). Mais il existe aussi des diabètes monogéniques, comme les diabètes MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) ou les diabètes néonataux, liés le plus fréquemment à une dysfonction de la cellule bêta pancréatique. Le but de cet article est de décrire ces diabètes «non classiques» et les situations dans lesquelles ils doivent être suspectés.

*Dr méd. Mirjam Dirlewanger, Dr méd. Philippe Klee, Dr méd. Valérie M. Schwitzgebel**

Les diverses formes de diabètes

Le diabète est défini par une glycémie à jeun \geq à 7 mmol/l ou une glycémie $>$ 11,1 mmol/l à n'importe quel moment de la journée mesurée au moins à 2 reprises. Selon l'American Diabetes Association, les diabètes peuvent être classés en 4 catégories (*tableau 1*). Soit en DT1 lié à une destruction des cellules β par un processus autoimmunitaire (type 1A) ou idiopathique (type 1B), en DT2 induit par une résistance périphérique à l'insuline et par une perte des cellules β fonctionnelles, en diabète gestationnel et finalement les formes liées à des déficits génétiques ou des lésions pancréatiques secondaires. Le DT1 et le DT2 ont une origine polygénique.

Il est important de faire la différence entre ces diverses formes de diabètes (*tableau 2*), car les implications thérapeutiques et l'évolution à long terme sont très différentes. L'origine génétique peut avoir des implications pour d'autres membres de la famille et nécessiter un conseil génétique (2).

Cependant, tout enfant qui se présente avec une hyperglycémie à jeun, une cétose et des troubles métaboliques devra être traité initialement par de l'insuline. Un diabète autre que le DT1 devra être évoqué, si l'anamnèse familiale est fortement positive avec un pattern de transmission autosomique dominante, si le diabète se déclare avant l'âge de 6 mois, si

les autoanticorps anti-insuline, anti-îlots, anti-Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) et anti-Islet Antigen-2 (IA2) sont négatifs ou si d'autres pathologies sont associées. Une surdité, une atrophie du nerf optique doivent faire penser à un diabète d'origine mitochondriale de transmission maternelle. En cas de résistance marquée à l'insuline, ou en cas de besoin minime voir nul en dehors de la période de rémission partielle ($>$ 3 ans) avec un C-peptide résiduel, ou dans le cas d'exposition à des médicaments connus pour être toxiques pour la cellule β (cyclosporine, tacrolimus, L-asparaginase), le diagnostic de DT1 doit être revu.

Diabète de type 1

Le DT1 se manifeste typiquement avec une polyurie et polydipsie de manière aiguë (*tableau 2*). Pour le DT1, l'association génétique la plus puissante a été faite avec les molécules HLA DR (HLA DR3–DQ2 et DR4–DQ8), codée par des gènes du chromosome 6. Au Colorado, 2 pour-cent des nouveaux-nés sont hétérozygotes DR3/DR4, alors que chez les enfants avec un DT1 ce chiffre augmente à 30 pour-cent. Les autres principaux gènes décrits et associés au DT1 sont actuellement au-delà de 7 (1).

Dans la population générale le risque moyen de développer un diabète est de 0,5 pour-cent, si la mère est atteinte le risque pour l'enfant augmente à 1–4 pour-cent et si le père est atteint le risque augmente à 4–8 pour cent. Pour les jumeaux monozygotes le risque est de l'ordre de 30–50 pour-cent (3). L'insulinothérapie est le seul traitement pour le DT1.

*Unité d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatriques
Département de l'enfant et de l'adolescent
Hôpital des Enfants
Hôpitaux Universitaires de Genève

Diabète de type 2

De forts liens entre la susceptibilité au DT2 et 11 régions génomiques ont été démontrés (4). Le gène TCF7L2 (Transcription factor 7 like 2), le gène PPAR-γ (Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor-γ) et le gène KCNJ11 codant pour la sous unité Kir6.2 du canal potassique régulant la sécrétion d'insuline ont été le plus fréquemment décrits (Figure 1). Le gène TCF7L2 est exprimé dans les cellules β et la sécrétion d'insuline est diminuée chez les patients porteurs des allèles à risque. De récentes données montrent que ces patients répondent mieux au traitement antidiabétique oral par sulfonylurée que par metformine (5). Des variantes génomiques peuvent donc altérer la réponse au traitement et la pharmacogénétique a beaucoup misé sur le développement de ces traitements. Les deux autres gènes sont déjà la cible de deux classes de médicaments connus, les thiazolidinediones et les sulfonylurées.

Diabètes monogéniques

Les diabètes monogéniques regroupent les diabètes MODY et les diabètes néonataux. En cas de diabète familial avec des hyperglycémies modérées un MODY doit être évoqué et si le diabète se déclare avant l'âge de 6 mois, un diabète néonatal doit être recherché.

Les diabètes MODY

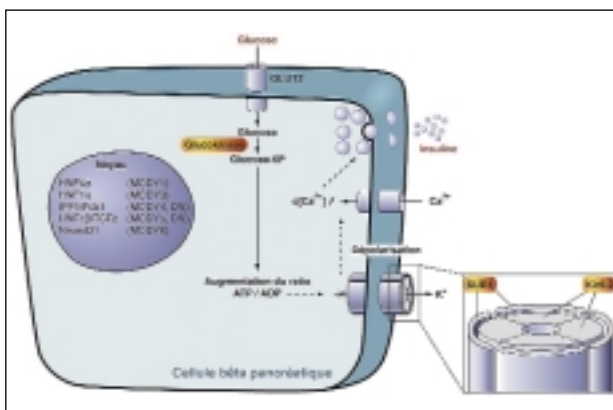
Les MODY sont un groupe hétérogène de diabètes non céto-siques (6) (tableau 3). Ces patients sont initialement souvent diagnostiqués comme ayant un DT2. Les critères diagnostiques pour un MODY sont une transmission autosomique dominante avec 2 à 3 générations atteintes, un diabète apparaissant avant l'âge de 25-30 ans et ayant une origine monogénique entraînant une dysfonction de la cellule β. Actuellement, sept formes de MODY avec un déficit génétique spécifique ont été identifiées. Ces gènes codent soit pour des facteurs de transcription, des protéines nécessaires pour l'initiation de la transcription, ou des enzymes (figure 1). En ordre de prévalence nous avons:

Le **MODY3** est la forme la plus fréquente et représente environ 58 pour-cent des cas (7). Il est causé par des mu-

Figure 1: Le couplage glycémie - sécrétion d'insuline

L'augmentation de la glycémie entraîne une entrée de glucose par le transporteur du glucose GLUT2. La glucokinase phosphoryle le glucose cytoplasmique et initie sa métabolisation, qui, par le biais de la mitochondrie, mène à une synthèse d'ATP. Le transfert de l'ATP de la mitochondrie vers le cytosol augmente le ratio ATP/ADP qui est responsable de la fermeture du canal potassique ATP-dépendant, qui lui-même est composé des protéines Kir6.2 et SUR1. Ceci induit une dépolarisation de la cellule bêta ce qui permet l'entrée de calcium dans le cytoplasme pour finalement induire l'exocytose des granules d'insuline. Tous les gènes impliqués dans les MODYs, hormis la glucokinase, sont des facteurs de transcription localisés au niveau du noyau de la cellule bêta.

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young. DN: Diabète néonatal. HNF: Hepatocyte Nuclear Factor. IPF1: Insulin P Factor 1/Pdx1: Pancreatic duodenal homeobox factor 1. TCF2: Transcription factor 2. SUR1: Sulfonylurea Receptor 1. Kir6.2: K+ inward rectifier 6.2.



tations du Hepatocyte Nuclear Factor1α (HNF1α), un facteur de transcription exprimé dans le foie, le pancréas et le système digestif. Ces mutations entraînent une dysfonction du métabolisme du glucose dans la cellule β. A jeun les glycémies sont souvent normales, mais au test d'hyperglycémie orale provoquée l'augmentation de la glycémie entre la valeur basale et le pic est importante et est souvent de plus de 5 mmol/L. Les mutations du HNF1α provoquent des

hyperglycémies progressives avec un diabète généralement diagnostiqué à l'adolescence ou chez le jeune adulte. Une glucosurie est souvent présente en raison d'un seuil rénal abaissé.

Un traitement pharmacologique doit souvent être introduit, d'autant plus que ces patients développent d'importantes complications micro- et macrovasculaires au long terme. Le premier traitement à proposer est un sulfonylurée, auquel ces patients sont très sensibles, probable-

Tableau 1: Classification des différentes formes de diabète

1. Diabète Type 1	
- Type 1A	Destruction cellules β auto-immune (A)
- Type 1B	Idiopathique (B)
2. Diabète Type 2	Résistance à l'insuline et/ou perte cellule β fonctionnelle
3. Diabète gestationnel	Apparition durant la grossesse
4. Autres types spécifiques	
- Déficit génétique de la fonction de la cellule β	Diabètes MODY Diabètes néonataux Diabètes mitochondriaux
- Déficit génétique dans l'action de l'insuline	Résistance à l'insuline type A, avec acanthosis nigricans Lépréchaunisme (mutation du récepteur à l'insuline) Diabète lipoatrophique
- Atteinte du pancréas exocrine	Mucoviscidose, pancréatite
- Endocrinopathies	S. de cushing, acromégalie, phéochromocytome
- Médicaments/Drogues	Cyclosporine, Tacrolimus, L-Asparaginase
- Infections	CMV, rubéole congénitale

Adapté selon M. E. Craig et al. ISPAD consensus guidelines 2006-2007 (3).

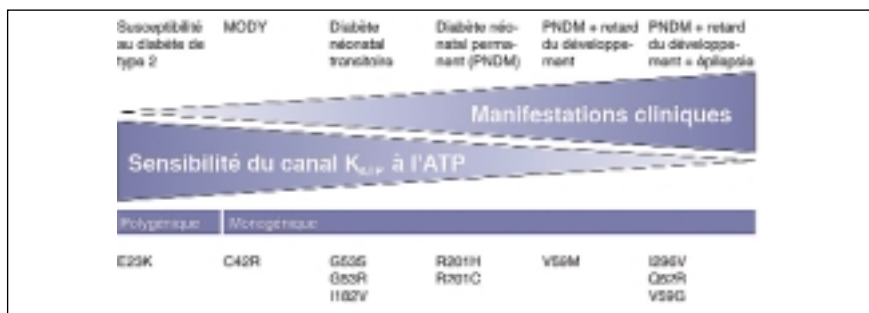


Figure 2: Relations entre les mutations de Kir6.2 et les manifestations cliniques. Toutes les mutations de la protéine Kir6.2 affectent la capacité de l'ATP à fermer le canal potassique ATP-dépendant. En fonction de la localisation de la mutation, la sensibilité du canal à l'ATP est altérée de manière plus ou moins importante. Plus la sensibilité du canal est altérée, plus la manifestation clinique sera sévère. Des mutations de Kir6.2 sont également associées au diabète de type 2 et à certains MODYs. Modifié d'après Hattersley AT et al. (11).

ment dû au fait que le déficit en HNF1α se situe en amont du canal potassique (figure 1). Une insulinothérapie sera tout de même nécessaire dans 31 pour-cent des cas.

Le **MODY2** qui constitue 22 pour-cent de tous les cas de MODY est le moins sévère et résulte d'une mutation de la glucokinase (GCK) (7). Les mutations de la GCK provoquent des hyperglycémies à jeun modérées (5,5–8 mmol/l), l'HbA1c est typiquement normale ou juste au-dessus de la limite. Un des parents a généralement aussi une hyperglycémie à jeun modérée qui est souvent méconnue. Ces patients ne nécessitent en principe pas de traitement et ils répondent mal aux hypoglycémiantes oraux et à l'insuline. Il s'agit d'un déficit du «sensing» du glucose et si l'on administre de l'insuline exogène à ces patients, leur sécrétion endogène va diminuer, sans effet au final sur la glycémie.

Chez les MODY2, l'identification de la mutation permet d'arrêter l'insuline et les autocontrôles systématiques. La réduction des frais annuels surpasse alors au long terme largement les frais de l'analyse génétique (8).

Le **MODY1** est induit par des mutations du facteur de transcription Hepatocyte Nuclear Factor4α (HNF4α). Il est quant à lui plus rare, mais engendre un diabète similaire au MODY3. Le facteur HNF4α est en partie responsable de l'activation du promoteur du gène de l'insuline et lorsqu'il est muté entraîne une réduction significative de son activité. Ces patients sont sensibles aux sulfonylurées.

Dans le **MODY4**, l'Insulin Promoter

Factor1 (IPF1)/Pancreatic duodenal homeobox factor 1 (Pdx1) fixe le promoteur du gène de l'insuline et de la glucokinase, deux gènes spécifiques du pancréas qui sont impliqués dans l'homéostasie du glucose. Les mutations hétérozygotes entraînent un MODY alors que les mutations homozygotes engendrent une agénésie du pancréas avec un diabète néonatal (9, 10).

Le **MODY5** est dû à une mutation du Hepatocyte Nuclear factor1β (HNF1β). Ces patients se présentent non seulement avec un diabète, mais la plupart du temps aussi avec une atteinte rénale (kystes, dysplasie), des malformations génitales, une hyperuricémie et des perturbations des tests hépatiques. L'HNF1β est exprimé dans les cellules précurseurs du

pancréas et ses mutations atteignent le développement du pancréas, qui est souvent hypoplasique (7). Un déficit subclinique de la fonction exocrine est souvent associé. Une insulinothérapie est nécessaire dans environ 67 pour-cent des cas. Des mutations dans le gène Neurogenic Differentiation factor1 (NeuroD1) (**MODY6**) et le gène de la Carboxyl Ester Lipase (CEL) (**MODY7**) ont été identifiées, mais ces formes sont très rares.

En résumé le diagnostic génétique est important pour une prise en charge optimale, car les patients avec un MODY3 ou un MODY1 sont sensibles à de petites doses de sulfonylurées alors que ceux avec un MODY2 ne requièrent généralement pas de traitement pharmacologique (7). Hormis le MODY2, les autres formes présentent souvent une péjoration progressive avec des complications au long terme.

Les diabètes néonataux

Tout diabète diagnostiqué durant les 3–6 premiers mois de vie est appelé diabète néonatal (2). Cette forme constitue environ 1 pour-cent de tous les diabètes chez l'enfant.

Il se manifeste en général par une hyperglycémie symptomatique (médiane 33,5mmol/l), associée à une acidocétose chez des enfants dont la majorité a un poids de naissance inférieur au percentile

Tableau 2: Caractéristiques cliniques du diabète type 1, type 2 et monogénique chez l'enfant et l'adolescent

Caractéristiques	Diabète Type 1	Diabète Type 2	Monogénique
Génétique	Polygénique	Polygénique	Monogénique
Age diagnostic	Durant l'enfance avec pics en âge préscolaire et prépubère	Fréquemment à la puberté	Postpubère sauf pour MODY 2 et diabète néonatal
Fréquence parmi tous les diabètes de l'enfant	> 90%	< 10%, sauf Japon	≈ 1–3%
Début	Aigüe, rapide	Variable, mais souvent insidieux	Variable
Autoimmunité	Positive pour Type 1A	Négative	Négative
Cétose	Fréquente	Rare	Rare sauf diabète néonatal
Obésité	Rare	Fréquent	Rare
Anamnèse familiale: % qui ont un parent avec un diabète	2–4%	80%	90%

Adapté selon M. E. Craig et al. ISPAD Consensus guidelines 2006–2007 [3].

Tableau 3: Classification des diabètes MODY (Maturity onset diabetes of the young)

Types de MODY	Gènes	Age moyen au diagnostic	Clinique Glycémie moyenne au diagnostic	Traitement
MODY 1 5%	HNF4α ¹	17 ans	15 mmol/L Hyperglycémie progressive Seuil rénal normal	SU ² , puis insuline
MODY 2 22%	GCK ³	10 ans	11 mmol/L Faible détérioration de la glycémie avec l'âge	Aucun
MODY 3 58%	HNF1α ¹	14 ans	17 mmol/L Hyperglycémie progressive Glucosurie avec seuil rénal abaissé	SU ² , puis insuline
MODY 4 < 1%	IPF1 ⁴ /Pdx ¹	Très rare	Hétérozygote: MODY Homozygote: agénésie pancréas	Hypoglycémiant oral, puis insuline
MODY 5 2%	HNF1β ¹ /TCF2 ⁵		Kyste ou dysplasie rénale. Anomalies génitales et de la fonction hépatique. Pancréas de petite taille et déficit exocrine	Insuline
MODY 6 < 1%	NeuroD1 ⁶	Très rare		Insuline
MODY 7 < 2% ?	CEL ⁷	Très rare		Insuline plus enzymes pancréatiques?

Adapté selon A. Hattersley et al. (7)

¹HNF: Hepatocyte Nuclear Factor; ²SU: Sulfonylurée, antidiabétique oral; ³GCK: Glucokinase; ⁴IPF1: Insulin Promoter Factor1; ⁵TCF2: Transcription Factor2; ⁶NeuroD1: Neurogenic Differentiation factor1; ⁷CEL: Carboxyl Ester Lipase

par une symptomatologie neurologique, tels qu'un retard du développement moteur, ou des crises d'épilepsie. Ces manifestations sont regroupées sous le nom de «DEND syndrome» (Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes), une association qui s'explique par l'expression de Kir6.2 dans le système nerveux central. Finalement, il est également intéressant à constater que certaines de ces mutations sont associées statistiquement au diabète de type 2.

Le traitement des diabètes néonataux dus à une mutation de Kir6.2 est basé sur l'utilisation de sulfonylurées. Cette famille de médicaments reste efficace car les mutations responsables de la perte de sensibilité à l'ATP ne touchent pas le site de liaison des sulfonylurées (11). Au vu de la grande proportion de diabètes néonataux dû à une mutation de la protéine Kir6.2 ainsi qu'aux implications thérapeutiques, il est indispensable de réaliser une analyse génétique à la recherche d'une telle mutation. Cette recherche est d'autant plus importante parce que les sulfonylurées peuvent également diminuer les manifestations neurologiques (12). Reste à mentionner que ce traitement se fait dans le cadre de protocoles de recherche, car les sulfonylurées ne sont pas admis pour l'utilisation à l'âge pédiatrique.

Dans environ 50 pour-cent des cas, le diabète néonatal est transitoire (TNDM) et disparaît spontanément au maximum à 15 mois, avec des besoins en insuline durant 12 semaines environ (13). Dans ces cas, l'étiologie est le plus fréquemment une anomalie de méthylation des gènes ZAC et HYAMI, situés dans la région 6q24 (13). En effet, un TNDM se développe lorsque le patient hérite de 2 copies paternelles de cette région. Le traitement de ce type de diabète consiste en une insulinothérapie transitoire et en une surveillance à long terme, puisqu'il a été démontré qu'un diabète réapparaît dans environ 50 pour-cent des cas entre 4 et 25 ans, en général sous forme d'un diabète ressemblant à un DT2 (13).

Des cas plus rares de diabètes néonataux ont été décrits: La mutation du récepteur aux sulfonylurées (SUR1) qui, avec la protéine Kir6.2, forme le canal potassique ATP-dépendant (*figure 1*) est respon-

10. Ceci est probablement dû à une production d'insuline – un facteur de croissance majeur – insuffisante in utero. La prise en charge initiale consiste toujours en une insulinothérapie qui peut par la suite être modifiée, en fonction de l'étiologie de la maladie (voir ci-dessous) (11). Parmi les diabètes néonataux, la distinction entre diabète permanent (Permanent Neonatal Diabetes Mellitus-PNDM) et diabète transitoire (Transient Neonatal Diabetes Mellitus-TNDM) peut être faite.

La majorité des PNDM sont dus à une mutation hétérozygote de Kir6.2, une sous-unité du canal potassique ATP-dépendant exprimée dans la cellule β (11). Ce canal se ferme en réponse à une augmentation du ratio ATP/ADP cytoplasmique induite par une augmentation de la glycémie. La dépolarisation résultante

permet l'entrée de calcium par les canaux calciques pour finalement induire l'exocytose des granules d'insuline (*figure 1*). Toutes les mutations connues de Kir6.2 affectent la capacité de l'ATP à fermer le canal (perte de fonction). Le résultat est une absence de dépolarisation de la cellule β qui interrompt le couplage entre la glycémie et la sécrétion d'insuline. Les mutations de Kir6.2 apparaissent en général de novo dans les familles et affectent la fonction du canal potassique de manière plus ou moins sévère. On observe ainsi une excellente corrélation entre l'altération de la sensibilité du canal à l'ATP et la manifestation clinique (*figure 2*). Certaines mutations, n'affectant que peu la fonction du canal, sont associées à un TNDM, alors que d'autres induisent un PNDM. Certaines mutations plus sévères se manifestent en outre

Tableau 4: Principaux types de diabètes néonataux, les gènes impliqués, les anomalies associées et le traitement

Gène impliqué	Type de Diabète	Anomalies associées	Traitement
KCNJ11 (Kir6.2)	Permanent > Transitoire	+/- Syndrome «DEND»	Sulfonylurées
ABCC8 (SUR1)	Transitoire > Permanent	Non	Sulfonylurées
Insuline	Permanent	Non	Insuline
Anomalie de méthylation de ZAC et HYAMI	Transitoire	Macroglossie	Insuline
GCK	Permanent	Non	Insuline
PDX1/IPF1	Permanent	Non	Insuline et enzymes pancréatiques
EIF2AK3	Syndrome de Wolcott-Rallison Permanent	Dysplasie spondylo-épiphysaire hépatomégalie, retard mental, insuffisance rénale	Insuline
FOXP3	Syndrome IPEX Permanent	Diarrhées, dermatite atopique, anémie hémolytique, thrombocytopénie, hypothyroïdie	Immunosuppression Greffe de moelle épinière, Insuline
PTF1A	Permanent	Hypoplasie cérébelleuse	Insuline et enzymes pancréatiques
HNF-1β	Permanent ou transitoire	Anomalies rénales et génitales	Insuline

Modifié d'après Slingerland AS et al. Ann Med 2005; 37: 186–195

sable d'un TNDM dans 62 pour-cent des cas et d'un PNDM dans 14 pour-cent des cas. SUR1 étant un constituant du canal potassique, la majorité des patients présentant un PNDM répond à un traitement par sulfonylurées, à une dose en général inférieure à celle utilisée pour les mutations de la protéine Kir6.2 (14). Plus récemment des mutations dans le gène de l'insuline lui-même ont été associées au diabète néonatal et seraient responsables de 20 pour-cent de PNDM (15). Ces patients devraient être traités par de l'insuline.

Alors que les diabètes décrits ci-dessus apparaissent en général de novo, il convient de suspecter d'autres causes de diabète lorsque les parents de l'enfant présentent également un diabète ou une intolérance au glucose. Une mutation homozygote ou hétérozygote composite (deux mutations différentes sur le même gène) de la glucokinase (figure 1) engendre un retard de croissance intra-utérin et un diabète dès le premier jour de vie. Le traitement consiste en une insulinothérapie à vie. Une inactivation complète des deux copies du gène IPF1/Pdx1 (figure 1), soit par une mutation homozy-

gote (10) ou hétérozygote composite (9), mène à une agénésie complète du pancréas et à un diabète néonatal sévère apparaissant dès le premier jour de vie. Ce diabète est associé à une insuffisance pancréatique exocrine. Son traitement consiste en une insulinothérapie et en une substitution des enzymes pancréatiques. Lorsque d'autres anomalies sont associées à un diabète néonatal, des causes monogéniques encore plus rares sont à rechercher. Le syndrome de Wolcott-Rallison est une maladie autosomique récessive due à une mutation d'un facteur régulateur de la synthèse protéique EIF2AK3. Il consiste en un diabète néonatal associé à une dysplasie spondylo-épiphysaire, une hépatomégalie, un retard mental et une insuffisance rénale [16]. La mutation du gène FOXP3 qui code pour une protéine essentielle à l'homéostasie du système immunitaire est responsable d'un syndrome appelé «Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-Linked syndrome» (IPEX). Ce syndrome lié à l'X associe un diabète néonatal à des diarrhées dues à une atrophie villositaire de l'intestin grêle, ainsi qu'à une mauvaise prise pondérale et quelque-

fois à une dermatite atopique, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie et une hypothyroïdie. Il s'agit probablement de la seule condition menant à un diabète avant six mois qui est d'origine auto-immune. Des anticorps anti-GAD, anti-insuline, anti-îlots et anti-thyroïdiens sont fréquemment retrouvés. Un traitement par immunosuppression ou greffe de moelle osseuse a été tenté chez les rares patients porteurs de cette mutation. La mutation du gène PTF1A, un gène essentiel au développement pancréatique et également exprimé dans les cellules pancréatiques acinaires adultes, mène à une forme de diabète néonatal associée à une hypoplasie cérébelleuse. Tous les enfants atteints de cette mutation sont décédés suite à une insuffisance respiratoire liée aux anomalies du système nerveux central. Finalement, la mutation du gène HNF1β (MODY5) impliqué dans le développement du pancréas, peut également être impliqué dans un PNDM ou TNDM.

Conclusion

L'avancée de la génétique moléculaire a permis d'identifier de nombreux gènes associés à diverses classes de diabète. Les analyses génétiques peuvent maintenant être utilisées comme des outils diagnostics et déterminent le traitement optimal. Ces analyses sont cependant onéreuses et devraient être limitées à ceux dont la clinique est fortement suggestive et les critères diagnostics pleinement remplis. ☉

Adresse de correspondance:

Dr méd. Mirjam Dirlwanger
Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatriques
Département de l'enfant et de l'adolescent
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Willy Donzé 6, 1211 Genève 14
Tél. 022-372 45 90
Fax 022-382 45 88
E-Mail: mirjam.dirlwanger@hcuge.ch

Littérature: sur demande.

Zusammenfassung

Diabetes bei Kindern und Jugendlichen: Die (genetische) Ursache beeinflusst die Therapie

Dr. Mirjam Dirlwanger, Dr. Philippe Klee, Dr. Valérie Schwitzgebel

Die Autoren geben in ihrem Bericht einen Überblick über die neue Klassifikation des Diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen, die Genetik der verschiedenen Diabetesformen und ihre Bedeutung für Verlauf und Therapie. Demnach leiden mehr als 90 Prozent der jugendlichen Diabeteskranken unter einem Typ-1-Diabetes, der durch eine autoimmune (Typ 1A) oder idiopathische (Typ 1B) Zerstörung der pankreatischen Betazellen gekennzeichnet ist. Weniger als 10 Prozent sind von Typ-2-Diabetes betroffen. Diese Diabetesform wird durch eine Kombination von peripherer Insulinresistenz und relativem Insulinmangel (durch den Verlust funktioneller Betazellen) induziert. Erkenntnisse über genetische Variationen der Diabetesgene haben darüber hinaus zur Unterscheidung weiterer Diabetesformen geführt (MODY-Diabetes), die durch monogenetische Defekte mit autosomal-dominantem Vererbungsmuster ausgelöst werden und teilweise milde Verlaufsformen aufweisen.

Genetische Besonderheiten und therapeutische Konsequenzen

Auffallend ist beim Typ-1-Diabetes, dass – neben anderen betroffenen Genregionen – Variationen der HLA-DR-Region auf dem Chromosom 6 einen besonders grossen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben, was die familiäre Häufung dieser Diabetesform erklärt. Die Insulintherapie ist hier die einzig mögliche Behandlung.

Auch beim Typ-2-Diabetes sind mehrere Gene von Veränderungen betroffen. In elf verschiedenen genetischen Regionen konnten Genvarianten identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes in Verbindung gebracht werden. Dazu gehören genetische Varianten des Transkriptionsfaktors TCF7L2, des mit Insulinsensitivität assoziierten Gens für den Transkriptionsfaktor PPAR- γ oder des Gens KCNJ11, das für die Untereinheit des stoffwechselgesteuerten Kaliumkanals KIR 6.2 codiert. Neuere Erkenntnisse haben gezeigt, dass beispielsweise Patienten mit genetischen Varianten des TCF7L2 besser auf eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen ansprechen als auf Metformin. Zu den monogenetischen Diabetesformen gehören MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) sowie die neonatalen Diabetestypen. 1 bis 3 Prozent aller Diabetespatienten sind von einer MODY-Variante betroffen. Bisher sind sieben MODY-Typen beschrieben worden, denen Mutationen in verschiedenen, für den Glukosestoffwechsel relevanten Genen zugrunde liegen und die sich in ihrem klinischen Verlauf und der Pathogenese unterscheiden.

MODY 3:

- Mutation im Gen des Transkriptionsfaktors Hepatocyte Nuclear Factor (HNF-) 1α .
- Häufigste Form (60% der Patienten).
- Manifestation meist im frühen Erwachsenenalter.
- Ähnlich dem Typ-2-Diabetes führt die MODY-3-Form zu progressiver Hyperglykämie durch zunehmenden Insulinsekretionsdefekt. Viele Patienten entwickeln einen schweren Diabetes mit den (auch bei Typ-2-Diabetes) üblichen diabetischen Komplikationen und Spätschäden.
- Bei Kindern findet sich häufig eine Glukosurie.
- Therapie: Erstbehandlung mit Sulfonylharnstoffen (geringe Dosen, da hohe Suszeptibilität); in 30 Prozent der Fälle wird dennoch Insulin benötigt.

MODY 2:

- Mutation im Gen der Glukokinase. Das Enzym ist für die Phosphorylierung der Glukose in der Leber und den Betazellen des Pankreas verantwortlich. Die reduzierte Enzymaktivität führt nur zu moderaten Hyperglykämien (5,5–8 mmol/l).
- Findet sich bei etwa 22 Prozent der Patienten.
- Erkrankung manifestiert sich häufig bereits im Kindesalter.
- Therapie in der Regel nicht erforderlich.

MODY 1:

- Mutationen im Transkriptionsfaktor Hepatocyte Nuclear Factor (HNF-) 4α .
- HNF- 4α steuert die Expression metabolisch wichtiger Enzyme der Betazellen.
- Relativ selten.

- Führt ähnlich wie MODY 3 zu einer deutlich progredienten Hyperglykämie; im weiteren Verlauf sind typische Diabeteskomplikationen möglich.
- Patienten sprechen auf Sulfonylharnstoffpräparate an (geringe Dosen, da hohe Suszeptibilität).

MODY 4:

- Mutationen in zwei spezifischen Pankreasgenen (Insulin Promoter Factor (IPF-) 1 /Pancreatic duodenal homeobox factor 1 [Pdx1]), die an der Glukose-homeostase beteiligt sind.
- Heterozygote Mutationen erhöhen das Diabetesrisiko, homozygote Mutationen führen zu einer Pankreasagenesie mit neonatalem Diabetes.
- Äusserst selten.

MODY 5:

- Mutation des Transkriptionsfaktors Hepatocyte Nuclear Factor (HNF-) 1β
- HNF- 1β wird in den Vorläuferzellen des Pankreas exprimiert und reguliert die HNF- 4α -Gen-Transkription.
- MODY 5 führt zu ähnlichen Effekten wie MODY 1 und 3; häufig weisen diese Patienten jedoch auch Nierendefekte (Zysten, Dysplasien) sowie genitale Fehlbildungen und eine Hyperurikämie auf.
- Äusserst selten.
- In den meisten Fällen ist eine Insulintherapie erforderlich.

MODY 6 und MODY 7:

- Extrem seltene Mutationen im Neurogenic Differentiation Factor (NeuroD1) (MODY 6) beziehungsweise im Gen der Carboxyl Ester Lipase (CEL) (MODY 7).

Der neonatale Diabetes

Jeder Diabetes mellitus, der in den ersten drei bis sechs Lebensmonaten eines Kindes diagnostiziert wird, wird als neonataler Diabetes bezeichnet. Charakteristisch ist eine symptomatische Hyperglykämie (ca. 33,5 mmol/l), die mit einer Ketoazidose einhergeht. Auffallend ist das geringe Geburtsgewicht der Kinder, was wahrscheinlich auf eine unzureichende Insulinproduktion in utero zurückzuführen ist. Primär ist eine Insulintherapie erforderlich.

Beim neonatalen Diabetes wird zwischen einer permanenten (Permanent Neonatal Diabetes Mellitus – PNDM) und einer vorübergehenden (Transient Neonatal Diabetes Mellitus – TNDM) Form unterschieden. Die meisten PNDM-Formen sind auf heterozygote Mutationen des stoffwechselgesteuerten KIR6.2-Kaliumkanals zurückzuführen, die einen mehr oder weniger gravierenden Funktionsverlust des Ionenkanals bewirken. So gehen schwerwiegende Mutationen nicht nur mit Diabetes, sondern gleichzeitig auch mit neurologischen Störungen, dem sogenannten DEND-Syndrom (Developmental delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes), einher. In solchen Fällen hat sich der Einsatz von Sulfonylharnstoffen bewährt. Die Autoren weisen allerdings darauf hin, dass bei neonatalem Diabetes unbedingt eine genaue genetische Analyse erforderlich ist, um die vorliegende Mutation zu charakterisieren, da sich daraus Auswirkungen auf Prognose und Therapie der Erkrankung ergeben.

In 50 Prozent der Fälle ist der neonatale Diabetes vorübergehender Natur (TNDM) und verschwindet spontan nach spätestens 15 Monaten. Die Behandlung besteht in solchen Fällen in einer vorübergehenden Insulingabe und einer sorgfältigen Langzeitkontrolle, da die Hälfte dieser Patienten zwischen 4 und 25 Jahren erfahrungsgemäss erneut einen Diabetes mellitus (vergleichbar einem Typ-2-Diabetes) entwickelt.

Der Bericht zeigt, dass die Entschlüsselung der Diabetesgene die Diagnostik und Therapie optimieren und so zur Reduktion des individuellen Risikos beitragen kann.

CR