

Nephrologie

Von Anfang an

Eine Entwicklungsstörung von Niere und Pankreas ist typisch für TCF2-Gendefekte und MODY5. Doch auch weitere Organe und Prozesse können betroffen sein, die Genotyp-Phänotyp-Assoziation ist sehr variabel.

Monogenetische Diabetesformen werden häufig durch Transkriptionsfaktoren verursacht, die bereits bei ersten Anzeichen einer Organbildung exprimiert werden und parallel in unterschiedlichen Organen die Organanlage, die weitere Entwicklung und auch die Organdifferenzierung regulieren. Ein klinisch relevantes Beispiel ist der Transkriptionsfaktor Hepatonuclear Factor 1 beta (HNF-1b, Genbezeichnung TCF2), der bei Patienten mit MODY5 und – unabhängig davon – bei Patienten mit zystischer Nierenerkrankung als pathogenetische Ursache gefunden wurde. TCF2 wird sehr

früh in der Organanlage und -differenzierung von Niere, inneren Genitalien (Hoden, Ovar, Adnexe, Uterus), Leber, Gallengängen, exokrinen und endokrinen Pankreas sowie Darm exprimiert. Patienten mit TCF2-Gendefekt zeigen ein breites, klinisches Spektrum mit Diabetes mellitus (ohne Ketoazidose), exokriner Pankreasinsuffizienz, progressiver, nicht-diabetischer Nephropathie, Leberfunktionsstörungen und Fehlbildungen der Nieren, der ableitenden Harnwege und der Genitalien. Zusätzlich wurden Einzelfälle mit TCF2-Gendefekt berichtet, die auch eine intrauterine und postnatale Wachstumsretardierung, eine schwere, konnatale Cholestase oder Epilepsie oder Lernbehinderung zeigten.

Unterschiedliche Änderungen im Gen

Bisher ist nicht klar, wodurch die sehr variable Organmanifestation bei MODY5 beeinflusst wird. Auf genetischer Ebene werden bei Patienten mit MODY5 unterschiedliche Veränderungen im TCF2-Gen gefunden. So-

wohl heterozygote Mutationen innerhalb des TCF2-Gens, kleine Deletionen einzelner Exone als auch große (1,5 Megabasen) Deletionen, die mindestens 14 weitere Gene betreffen, wurden identifiziert. Allerdings hatte sich auch in relativ großen Patientenkohorten von bis zu 70 Patienten bisher nur eine sehr variable Genotyp-Phänotyp-Assoziation gezeigt. Zwischen Patienten mit einer reinen TCF2-Mutation und einem sehr viel mehr Gene betreffenden, 17q12-Deletionssyndrom wurde kein signifikanter Unterschied klinischer Symptome gefunden. Allerdings sind tendenziell bei Manifestation im Kindes- und Jugendalter TCF2-Deletionen häufiger, mit circa zwei Drittel gegenüber einem Drittel im Erwachsenenalter.

Vier Fälle an der Charité

Allein an der Diabetesambulanz für Kinder und Jugendliche des Virchow Klinikums der Charité Berlin werden derzeit vier Fälle mit MODY5 betreut, bei einer aktuellen Patientenzahl von rund 620 betreuten Kindern und Jugendlichen. Als Ursache konnten wir bei allen Fällen eine ungefähr 1,4 Megabasen große, heterozygote Deletion auf Chromosom 17q12 identifizieren, die zu einem monoallelischen Verlust von 14 bekannten Genen, darunter auch TCF2 (HNF-1b), führt. Die Eltern der Patienten zeigten keine TCF2 Deletion (FISH Analyse), so dass wir in allen Fällen von einer de novo entstandenen Deletion ausgehen. Bei allen Patienten zeigten sich sonographisch Nierenveränderungen (kortikale Nierenzysten, zystische Nieren-

dysplasie, kleine, echoreiche Nieren) und ein Diabetes mit Manifestation zwischen 13 und 15 Jahren. Weitere gemeinsame Aspekte waren eine Insulinresistenz mit erhöhtem HOMA-IR (3,6 - 9) oder einem sehr hohen Insulinbedarf (bis zu 4 IE/kg/d). Die Leberenzyme waren bei drei der vier Patienten erhöht, bei einem Patienten bestand zusätzlich eine schwere, konnatale Cholestase, die auf eine Gallengangshypoplasie zurückgeführt werden konnte. Neben den Organveränderungen an Niere und Leber waren bei einzelnen Patienten auch genitale Fehlbildungen (Uterus Bicornis, Kryptorchismus), exokrine Pankreasinsuffizienz, Dyslipidämie und bei einem Patienten ein extremer, prä- sowie postnataler Kleinwuchs aufgetreten.

Zu weiten Teilen unterdiagnostiziert

Zusammengefasst muss an MODY5 und einen TCF2-Gendefekt gedacht werden, wenn neben Autoantikörpernegativem Diabetes (Typ-1B) auch weitere Organveränderungen an Niere, Genitalen, Leber oder Pankreas auftreten. Wichtig ist auch, bei klinischem Verdacht gezielt nach Nierenveränderungen zu suchen. Die genetische Testung auf MODY5 mittels Sequenzierung (Mutation) und quantitativer Multiplex-PCR (QMPSF) erlaubt eine pathogenetische Zuordnung des sehr heterogenen Krankheitsbildes und ermöglicht eine genaue, genetische Beratung der betroffenen Familien. Wie unsere persönliche Erfahrung in einer großen Ambulanz



Priv.-Doz. Dr. med. Klemens Raile

gezeigt hat, sind MODY5 Fälle noch zu weiten Teilen unterdiagnostiziert. Ein wichtiger Punkt ist auch eine konsequente Untersuchung aller betroffenen Familienmitglieder mit nachgewiesener TCF2-Anomalie bezüglich latenter Diabetes per oGTT, Nierenfunktion und Nierenfehlbildungen. ♦

Unsere Autoren

Priv.-Doz. Dr. med. Klemens Raile arbeitet am Institut für experimentelle Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie des Campus Virchow Klinikum der Charité. Seine Co-Autorin Eva Kloplock ist am dortigen Institut für Medizinische Genetik tätig.

Kontakt:

Telefon (030) 450-666327
Fax: (030) 450-566927
klemens.raile@charite.de

Dialyse

Verstopfte Shunts verhindern

Die Entwicklung einer Gefäßprothese für Diabetiker am Universitätsklinikum Jena wurde mit 300.000 Euro ausgezeichnet.

Oberarzt Priv.-Doz. Dr. med. Michael Heise von der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Jena ist einer der Preisträger des diesjährigen Innovationswettbewerbes für Medizintechnik. Mit diesem Preis fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung die Entwicklung einer neuartigen Gefäßprothese am UKJ in den nächsten Jahren mit bis zu 300.000 Euro. Diese besonders belastbaren Gefäßprothesen sollen Diabetes-Patienten, die eine Dialyse benötigen, diese lebensrettende Behandlung erleichtern. Ziel ist es, den künstlich angelegten Dialyse-Zugang dauerhaft vor Verstopfungen zu schützen und so Komplikationen zu vermeiden. Bei den bisher für die Blutwäsche bei nierenkranken Patienten verwendeten Shunts bilden sich regelhaft ausgeprägte Verengungen. Bereits nach ein bis zwei Jahren verstopfen die Zugänge in der Regel voll-

ständig. Jenaer Mediziner arbeiten nun gemeinsam mit Strömungsmechanikern der TU Ilmenau daran, eine neuartige Prothese für einen besseren Blutfluss zu entwickeln.

Teilung des Blutstroms verhindert Gerinnsel

Dabei soll durch einen verbreiterten Diffusor am Ende des Gefäßersatzes aus Kunststoff die Fließgeschwindigkeit des Blutes verlangsamt und gleichzeitig in zwei Ströme geteilt werden. Die Forscher wollen so verhindern, dass die Gefäßwände in Folge der starken Beanspruchung durch den intensiven Blutstrom verdicken und sich Blutgerinnsel bilden. „Die Prothese würde zwei derzeit bestehende Probleme auf einmal lösen“, erklärt der Gefäßchirurg Dr. med. Michael Heise. „Durch das breite Ende verlangsamt sich die Fließgeschwindigkeit des Blutes, so dass die Gefäßwand am Übergang zum Shunt nicht mehr durch den schnellen Blutstrom verdicken und den Zugang verschließen kann“, so Heise. „Durch die gleichzeitige Teilung des Blutstroms verhindern wir zudem die Bildung von Blutgerinnseln, die sich durch langsamere Fließgeschwindigkeiten an den Gefäßwänden bilden und ebenfalls den Shunt verstopfen würden.“ Diese Verschlüsse der Zugänge führen bei den Blutwäsche-Patienten wiederholt zu belastenden chirurgischen Eingriffen, die mit Hilfe der Jenaer Gefäßprothese künftig verhindert werden könnten. Wie gut sich das entwickelte Modell im dauerhaften Einsatz bewähren wird, wollen die Wissenschaftler nun in weiteren Untersuchungen herausfinden. ♦

Kontakt:

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Heise
Klinik für Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie
Universitätsklinikum Jena
Tel. 03641/9322628
michael.heise@med.uni-jena.de

Nahrungsmittel

Besser als Butter

Albaöl HC kann in der Ernährungstherapie einen Beitrag leisten, indem es die Fettsäurezusammensetzung verbessert.

Die erste, wichtigste und effektivste Behandlungsmaßnahme bei Diabetes ist die Umstellung der Ernährung. Heutzutage bedeutet dies nicht mehr, dass Typ-2-Diabetiker auf Speziallebensmittel und Supplemente zurückgreifen müssen; in den evidenzbasierten Empfehlungen für die Ernährungstherapie bei Metabolischem Syndrom und Typ-2-Diabetes, von Toeller 2007 veröffentlicht, geht es um Menge und Auswahl der Speisen. Es wird beispielsweise darauf verwiesen, dass „der Austausch von gesättigten durch ungesättigte Fettsäuren ... das LDL-Cholesterin senkt und die Insulinempfindlichkeit verbessert“. Ausdrücklich wird auch der Verzehr von Omega-3-Fettsäuren empfohlen. Hier kommt Albaöl® HC (Health Care) ins Spiel. Die schwedische Rapsölspezialität verfügt über eine günstige Fettsäurezusammensetzung: 93 Prozent ungesättigte und nur sieben Prozent gesättigte Fettsäuren, ein Omega-6- zu Omega-3-Verhältnis von 1,25 : 1 bei einem hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren von 16 Prozent. Butter dagegen enthält nur 27 Pro-

zent ungesättigte, dafür aber 69 Prozent gesättigte Fettsäuren und 4 Prozent der ungünstigen Transfettsäuren. Viele haben jedoch geschmackliche Bedenken, wenn sie beim Kochen, Braten und Backen die „gute“ Butter durch ein nussig bis neutral schmeckendes Rapsöl ersetzen sollen. Dessen war sich die schwedische Firma Taste of Sweden bewusst, als sie im Auftrag von Ernährungswissenschaftlern und Krankenhausköchen Albaöl entwickelte – eine Rapsölszubereitung mit dem unverkennbaren Geschmack frischer Butter. Die dem Produkt eigene, feine Butternote ist auch für die Variante Albaöl HC – eine Rapsöls-Leinöl-Zubereitung mit optimiertem Fettsäuremuster – kennzeichnend. Sie besitzt nicht nur eine wesentlich günstigere Fettsäurezusammensetzung als Butter, sondern ist im Unterschied zu dieser auch cholesterinfrei und enthält keinerlei Milchbestandteile, gut bei Laktoseallergie. Mit einem Rauchpunkt von 220 °C ist es universell einsetzbar und somit prädestiniert für fettreduziertes Kochen, Braten und Backen. Denn dank seiner dünnflüssigen Konsistenz lässt sich Albaöl® HC als hauchdünner Fettfilm mittels Backpinsel oder Zerstäuber auf Gargut und Bratflächen auftragen. Der Fettverbrauch wird damit erheblich

Albaöl HC ist eine Rapsöl-Leinöl-Zubereitung mit feinem Buttergeschmack und einem besonders hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäure.



reduziert, die Versorgung des Körpers mit wertvollen Omega-3-Fettsäuren aber dennoch gewährleistet. Denn schon 8,5 Gramm des Öls, das ist ein knapper Esslöffel, deckt den von der DGE empfohlenen Tagesbedarf.

ReKru GmbH
Tel.: 0 75 43 – 95 26 73
www.albael-hc.de