



Erblicher Diabetes

MODY – Maturity Onset Diabetes
of the Young

Fachinformation für Ärzte

Neu-Ulm | Stuttgart | München | Singen | Prien | Künzelsau

Diabetes mellitus ist die symptomatische Beschreibung einer Krankheitsgruppe, deren gemeinsames Leitsymptom in der chronischen Erhöhung des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie), verbunden mit dem Risiko für schwere Begleit- und Folgeerkrankungen, besteht.

Allein in Deutschland sind sechs Millionen Menschen mit Diabetes mellitus diagnostiziert. Der Großteil der Patienten leidet entweder unter dem Typ 1-Diabetes (T1DM, ca. 10 %) oder dem Typ 2-Diabetes (T2DM ca. 85 %). T1DM wird letztendlich durch einen primären Insulinmangel infolge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas verursacht (insulinabhängiger DM). T2DM ist im Regelfall das Ergebnis einer unzureichenden Insulinwirkung (Insulinresistenz), was sekundär zum Versagen der Betazellen führt. Beide DM-Formen sind multifaktoriell bedingt, d.h. eine Kombination aus Umwelteinflüssen, Lebensstil und vielen verschiedenen, oft noch unbekanntem, genetischen Faktoren ist ursächlich für die Pathogenese.

Monogene Formen des Diabetes mellitus stellen bis zu 5 % der Krankheitsfälle. Dabei stellt insbesondere der sogenannte MODY-Diabetes (Maturity Onset Diabetes of the Young) den Hauptteil der monogenen DM-Formen.

Zu den klassischen Merkmalen des MODY-Diabetes zählen:

- ▷ autosomal-dominanter Erbgang (Penetranz von 80-90 %, bei MODY-Typ 2/GCK-Gen geringer)
- ▷ frühes Manifestationsalter (i.d.R. vor dem 30. Lebensjahr)
- ▷ keine Betazell-Autoimmunität/ keine Assoziation zu HLA-DR3/DR4
- ▷ Beginn meist schleichend mit milder Hyperglykämie ohne Ketoazidose bei Nichtbehandlung
- ▷ Anhaltend niedriger Insulinbedarf
- ▷ schlanker Habitus mit BMI < 25 kg/m², metabolisches Syndrom selten
- ▷ Nierenzysten/urogenitale Fehlbildungen (MODY5)

Unterschiedliche Formen des MODY

Es sind derzeit 14 Gene bekannt, die im Falle einer Mutation einen MODY-Diabetes hervorrufen. Man unterscheidet daher verschiedene MODY-Typen, wobei einige davon äußerst selten sind. Die häufigsten sind die MODY-Typen 1, 2, 3 und 5, wobei die Typen 2 und 3 für ca. 80 % der Krankheitsfälle verantwortlich sind.

Dem **MODY-Typ 2** liegen heterozygote Mutationen im Glukokinase-Gen (GCK) zugrunde. Dagegen führen Mutationen in beiden Kopien des Gens i.d.R.

zu einem persistierenden neonatalen Diabetes (PNDM). Bei MODY2 ist der Nüchtern-Blutzucker erhöht, und der HbA_{1c}-Wert kann bis zu 7% erreichen, allerdings liegen die postprandialen Werte im Normbereich. Zusammen mit dem Glukokinase-Regulatorprotein bildet das Enzym Glukokinase einen körpereigenen „Glukosesensor“, und bei Mutationen scheint die Messfunktion für Glukose auf einen erhöhten Schwellenwert eingestellt zu sein. MODY2 ist kaum progredient und weist selten Spätkomplikationen im langfristigen Verlauf auf. Eine Kohlenhydrat-kontrollierte Diät reicht in der Regel als Therapie aus. Ähnlich milde verläuft der MODY vom Typ 4. Hier liegen heterozygote Mutationen im Transkriptionsfaktor PDX1 vor (Pancreas/Duodenum homeobox protein 1), der u.a. an der Entwicklung der Bauchspeicheldrüse beteiligt ist. Eine medikamentöse Therapie bzw. Insulingabe ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

Beim **MODY-Typ 3** liegen heterozygote Mutationen im HNF1A-Gen vor, das für einen Transkriptionsfaktor (Hepatic nuclear factor 1 alpha) kodiert, der die Expression des Insulins reguliert. Im Gegensatz zu MODY-Typ 2 zeigen sich im oGTT (oraler Glukose-Toleranztest) stark erhöhte 2-Stunden-Werte der Blutglukose sowie eine ausgeprägte Glukosurie. Die Krankheit verläuft progredient mit mikrovaskulären Komplikationen ähnlich

wie beim T2DM. Die Behandlung erfolgt mit niedrigdosierten Sulfonylharnstoffen. Die Betroffenen sprechen oft jahrzehntelang sehr gut auf diese Therapie an, allerdings treten Hypoglykämien relativ oft auf.

MODY-Typ 1 wird durch heterozygote Mutationen in einem weiteren Transkriptionsfaktor (Hepatic nuclear factor 4 alpha, HNF4A-Gen) verursacht, der mikrovaskuläre Komplikationen wie beim MODY-Typ 3 verursachen kann. Es handelt sich um eine progrediente Hyperglykämie, wobei die Betroffenen sehr gut auf Sulfonylharnstoffe ansprechen. Dies gilt auch für MODY-Typ 13, dem Mutationen in einer Untereinheit (KCNJ11-Gen) eines ATP-abhängigen Kaliumionen-Kanals in den Betazellen des Pankreas und weiteren endokrinen Zellen zugrunde liegen. Zudem gehen ca. 50% aller Fälle des persistierenden neonatalen Diabetes mellitus (PNDM) auf Veränderungen der Komponenten dieses Ionenkanals (KCNJ11, ABCC8) zurück. In diese Gruppe progredienter Hyperglykämien, die gut mit Sulfonylharnstoffen therapierbar sind, passt prinzipiell auch das MODY Typ 5-Syndrom. Dieses wird durch Mutationen im Transkriptionsfaktor HNF1B (hepatic nuclear factor 1 beta) verursacht und kann zusätzlich mit einer polyzystischen Nierenerkrankung (Renal Cysts and Diabetes Syndrome, RCAD) oder Fehlbildungen des Urogenitaltrakts einhergehen.

Für die übrigen MODY-Formen (Typ 6-11 und 14, Gene: NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, APPL1) liegen aufgrund ihrer Seltenheit keine ausreichenden Informationen vor, um sie klinisch eindeutig beschreiben zu können.

Diagnose

Im Prinzip gibt es keine sicheren klinischen Kriterien zu Unterscheidung der verschiedenen Diabetes-Formen. Insbesondere die Abgrenzung zum Typ 1-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist häufig schwierig. Die Unterscheidung z.B. zwischen einem MODY2 bzw. MODY3 oder einem T1DM haben jedoch für die Patienten eine erhebliche Bedeutung, da diese Diabetesformen jeweils unterschiedlich zu therapieren sind – ggf. kann auf die Gabe von Insulin lange Zeit verzichtet werden (MODY3), oder eine Kohlenhydrat-kontrollierte Diät reicht aus (MODY2). Eine sichere Diagnose kann jedoch nur mit einer molekulargenetischen Untersuchung durch Sequenzierung der entsprechenden Gene gestellt werden. Bei einem auffälligen Befund ist eine Genetische Beratung zu empfehlen und ggf. weiteren Familienmitgliedern eine Diagnostik anzubieten.

Die Diagnostik dauert ca. 2-4 Wochen (Einzelgenuntersuchung) bzw. 5-6 Wochen (NGS-Gen-Panel) und es werden 2-3ml EDTA-Blut benötigt. Für die Gene

HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B und ABCC8 kann zusätzlich zur Sequenzierung (Sanger bzw. NGS) eine MLPA-Analyse zur Abklärung exonübergreifender Deletionen oder Duplikationen durchgeführt werden. Die Abrechnung erfolgt auf Kranken- oder Überweisungsschein nach EBM oder GOÄ mit den Krankenkassen. Humangenetische Untersuchungen belasten nicht das Laborbudget.

Typ	Gen	Merkmale/Verlauf	Therapie
1	HNF4A „hepatic nuclear factor 4 alpha“	progressive Hyperglykämie bei niedrigen Tri-glyceriden und Apolipoproteinen, typische Folgeerkrankungen im Alter (Angiopathie)	Sulfonylharnstoff bzw. Insulin
2	GCK „glucokinase“	milde Hyperglykämie von Geburt an bzw. Gestationsdiabetes, milder Verlauf, häufig asymptomatisch. Folgeerkrankungen selten, PNDM bei biallelischen Mutationen	Kohlenhydrat-kontrollierte Diät
3	HNF1A „hepatic nuclear factor 1 alpha“	progressive Hyperglykämie mit Glykosurie, typische Folgeerkrankungen (Angiopathie)	Sulfonylharnstoff bzw. Insulin
4	PDX1 „pancreas/ duodenum homeobox protein 1“	milde Hyperglykämie ähnlich wie bei MODY2	Kohlenhydrat-kontrollierte Diät
5	HNF1B „hepatic nuclear factor 1 beta“	ausgeprägte progressive Hyperglykämie, Nierenzysten, urogenitale Fehlbildungen	Sulfonylharnstoff bzw. Insulin
6	NEUROD1 „neurogenic differentiation 1“	sehr variabel, niedrige Penetranz, teilweise Adipositas	Insulin, Orale Antidiabetika
7	KLF11 „kruppel-like factor 11“	sehr selten	Insulin, Orale Antidiabetika
8	CEL „carboxyl-ester lipase“	exokrine Pankreasinsuffizienz, zusätzlich Pankreasatrophie	Insulin, Orale Antidiabetika
9	PAX4 „paired box gene 4“	sehr selten	Diät bzw. orale Antidiabetika/ Insulin
10	INS „insuline“	neben MODY10 auch PNDM	Diät bzw. orale Antidiabetika/ Insulin
11	BLK „tyrosine-kinase, B-lymphocyte specific“	sehr selten	Diät bzw. orale Antidiabetika/ Insulin
13	KCNJ11 „K channel inwardly rectifying, sub-family J, member 11“	progressive Hyperglykämie, typische Folgeerkrankungen im Alter (Angiopathie), auch PNDM	Sulfonylharnstoff bzw. Insulin
14	APPL1 „adaptor protein, phosphotyrosine interaction, PH domain and leucine zipper-containing protein 1“	sehr selten	Diät bzw. orale Antidiabetika/ Insulin

Quellen

Anik A et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Un Update. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015.

Firdous P et al. Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives. Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2018.

Sung-Hoon Kim. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know. Diabetes Metabolic syndrome and obesity. 2015.

Unsere Ärzte, Ihre Ansprechpartner

Dr. med. Karl Mehnert
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn
Dr. med. Gabriele du Bois
Dr. med. Silke Hartmann
Helena Böhler-Rabel
Dr. med. Maren Wenzel
Dr. med. Guntram Borck
PD Dr. med. Wolfram Klein
Dr. med. Anna Lena Burgemeister
Dr. med. Ina Ulrich
Dr. med. Laura von der Heyden
Dr. med. Alina Henn
Dr. med. Cord-Christian Becker
Dr. med. Hans-Martin Büttel
Dr. med. univ. Veronika Bach
Dr. med. Verena Pfaff-Sommer
Ann-Kathrin Tschürtz

**Kontaktdaten für Humangenetische
Sprechstunde am Genetikum**

Neu-Ulm: Telefon 0731-98 49 00

Stuttgart: Telefon 0711-22 00 92 30

München: Telefon 089-24 20 76 70

info@genetikum.de
www.genetikum.de

Unser Diagnostik-
Support ist täglich
von 9.00 bis 16.00 Uhr
für Sie erreichbar

0731 – 98 49 05 0

Die gen.ial

Informationen aus der Humangenetik für Ärzte

Die gen.ial informiert regelmäßig über spannende Themen aus der Humangenetik, Fallbeispiele aus dem Praxisalltag und Aktuelles aus dem Genetikum. Sie können die gen.ial kostenfrei unter www.genetikum.de/genial abonnieren oder uns eine E-Mail senden an genial@genetikum.de.



Deutsche
Akkreditierungsstelle
D-ML-13250-01-00

www.genetikum.de



genetikum[®]
GENETISCHE BERATUNG & DIAGNOSTIK