genetikum

Erblicher Diabetes

MODY - Maturity Onset Diabetes of the Young
Fachinformation für Ärzte

Liebe Kolleginnen & Kollegen,

gerne möchten wir Ihnen mit vorliegender ärztlicher Fachinformation Auskünfte zum Krankheitsbild **erbliche Diabetesform MODY** geben und veranschaulichen, inwieweit das genetikum Sie bei der genetischen Diagnostik und der Ableitung geeigneter Früherkennungs- und Vorsorgeprogramme sowie möglicher Therapieoptionen Ihrer Patienten unterstützen kann. Basierend auf unserer umfassenden medizinisch-wissenschaftlichen Expertise verstehen wir uns als Ihr Partner für alle humangenetischen Fragestellungen und unterstützen Sie bei der Betreuung Ihrer Patienten mit einem umfangreichen Leistungsspektrum. Dazu gehören:

1. Fundierte fachspezifische Befunde
2. Kollegialer, interdisziplinärer Dialog und konsiliarische Zusammenarbeit
3. Bereitstellung von Patientenflyern und ärztlichen Fachinformationen zu genetischbedingten Fragestellungen

Mit unseren Medizinischen Versorgungszentren und integrierten Laboratorien stehen wir Ihnen an sechs Standorten in Süddeutschland und wo sinnvoll möglich auch über eine Videoberatung zur Verfügung. Die Kolleginnen und Kollegen freuen sich über Ihre Kontaktaufnahme.

MODY
(Maturity-Onset Diabetes of the Young)

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

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 durch einen primären Insulinmangel infolge einer Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen des Pankreas verursacht (insulinabhängiger DM). Typ 2-Diabetes ist hingegen das Ergebnis einer unzureichenden Insulinwirkung (Insulinresistenz), die sekundär zum Versagen der Betazellen führt. Beide DM-Formen sind multifaktoriell bedingt, d. h. eine Kombination aus Umwelteinflüssen, Lebensstil und vielen verschiedenen, oft noch unbekannten, genetischen Faktoren ist ursächlich für die Pathogenese.

Etwas 5 % der Betroffenen mit Diabetes mellitus haben eine monogene Ursache

Dabei stellt insbesondere der sogenannte MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) den Hauptteil der monogenen Diabetes mellitus-Formen.

Zu den klassischen Merkmalen des MODY zählen:

- Autosomal dominanter Erbgang (Penetranz von 80 - 90 %, bei MODY- Typ 2/GCK-Gen geringer)
- Frühes Manifestationsalter (meist 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, kein metabolisches Syndrom, selten Nierenzysten/urogenitale Fehlbildungen (MODY5)

Unterschiedliche Formen des MODY

Es sind derzeit mind. 13 Gene bekannt, die im Falle einer pathogenen Veränderung einen MODY 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.

MODY-Typ 1

MODY-Typ 1 wird durch heterozygote Mutationen in einem Transkriptionsfaktor (Hepatic nuclear factor 4 alpha, HNF4A-Gen) verursacht. Es können mikrovaskulären Komplikationen wie beim **MODY-Typ 3** auftreten. 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.

Zu dieser Gruppe progredienter Hyperglykämien, die gut mit Sulfonylharnstoen therapierbar sind, gehört auch MODY-Typ 5. MODY-Typ 5 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 13 (Gene: NEUROD, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, APPL1) liegen aufgrund ihrer Seltenheit keine ausreichenden Informationen vor, um sie klinisch eindeutig beschreiben zu können.

MODY-Typ 2

Dem **MODY-Typ 2** liegen heterozygote Mutationen im Glukokinase- Gen (GCK) zugrunde. Dagegen führen Mutationen in beiden Kopien des Gens meist zu einem persistierenden neonatalen Diabetes (PNDM).

Beim MODY-Typ 2 ist der Nüchtern-Blutzucker erhöht, und der HbA1c-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.

MODY-Typ 2 ist kaum progredient und weist selten Spätkomplikationen im langfristigen Verlauf auf. Eine Kohlenhydrat-kontrollierte Diät reicht in der Regel als Therapie aus. Ähnlich mild verläuft der MODY-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..

MODY-Typ 3

MODY-Typ 3 wird durch heterozygote Mutationen im HNF1A-Gen verursacht, das für einen Transkriptionsfaktor (Hepatic nuclear factor 1 alpha) kodiert, der die Expression des Insulingens 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 Diabetes mellitus Typ 2.

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

Diagnose

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 hat 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 ist ausreichend (MODY2). Eine sichere Diagnose kann jedoch nur mit einer molekulargenetischen Untersuchung der entsprechenden Gene gestellt werden.

Was wird für eine genetische Diagnostik benötigt?

- **Untersuchungsmaterial 5-10 ml EDTA-Blut**
- **Untersuchungsanforderung/ Probeneinsendeformular**
- **Einverständniserklärung der/des Patienten/-in /ggf. der gesetzlichen Vertreter**
- **Überweisungsschein für Labordiagnostik („Muster 10“)**
- **Klinische Informationen wie Arztbriefe und medizinische Befunde**

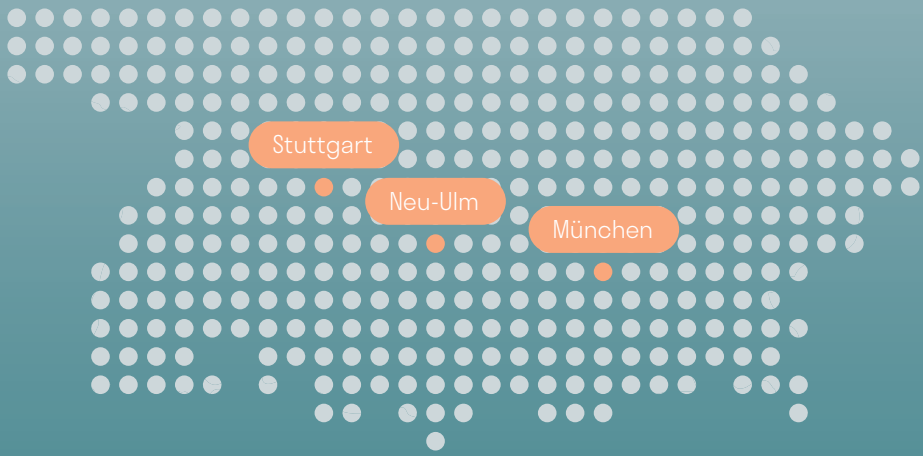
Die Kosten der genetischen Diagnostik werden in der Regel von der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung übernommen. Bei privat versicherten Patienten verschicken wir gerne vorab Kostenvoranschläge zur Klärung der Kostenübernahme.

Eine genetische Untersuchung belastet nicht das Laborbudget des niedergelassenen Arztes. Vor und nach den Untersuchungen bieten wir genetische Beratungen an, um mit den Betroffenen und deren Familien die Bedeutung der Untersuchungen und weitere Empfehlungen zu besprechen.

Gerne steht Ihnen unser Team an Fachärzten mit seiner Expertise zu Fragen bezüglich indizierter Untersuchungen zur Verfügung.

Zusammenstellung Gen-spezifischer Merkmale und Therapieoptionen

MODY-Typ	Gen	Merkmale	Therapie
1	HNF4A „hepatic nuclear factor 4 alpha“	progressive Hyperglykämie bei niedrigen Triglyceriden 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 biallellischen Mutationen	Kohlenhydrat-kontrollierte Diät
3	HNF1A „hepatic nuclear factor 1 apha“	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“	ausgeprägt 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	PAX 4 „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
12	ABCC8 „sulfonylurea recep-tor, beta cell high affinity“	ähnlich wie bei MODY 1 und MODY 3, auch PNDM	Sulfonylharnstoff, Diät
13	APPL1 „adaptor protein, phosphotyrosine interac-tion, PH domain and leucine zippercontaining protein 1“	sehr selten	Diät bzw. orale Antidiabetika/ Insulin



Unsere Standorte

Für eine persönliche genetische Sprechstunde stehen wir Ihnen an folgenden Standorten und mit einer digitalen Sprechstunde zur Verfügung. Sprechen Sie uns gerne an:

Stuttgart
Lautenschlagerstr. 23
70173 Stuttgart
T 0711 36 086-0

Neu-Ulm
Wegenerstr. 15
89231 Neu-Ulm
T 0731 14 610-0

München
Sendlinger Str. 37
80331 München
T 089 69 31 92-0

E info@genetikum.de

W www.genetikum.de

Quellen Anik A et al., 2015, PMID: 25581748 I Firdous P et al., 2018, PMID: 29867778 I Sung-Hoon Kim., 2015, PMID: 26706916