

Maturity Onset Diabetes of the Young

Diabeteserkrankungen im Kindes- und Jugendalter sowie im frühen Erwachsenenalter können durch verschiedene Krankheitsentitäten verursacht werden, die differentialdiagnostisch abgeklärt werden müssen. Neben den häufigeren Formen des Typ 1- oder Typ 2-Diabetes können etwa 1 - 5 % der Fälle dem meist autosomal dominant vererbten MODY zugerechnet werden, der in vielen Fällen unentdeckt bleibt. Aufgrund der erheblichen Bedeutung für die Therapie und Langzeitprognose sollte bei klinischem Verdacht auf einen monogenetisch bedingten Diabetes mellitus generell eine genetische Abklärung erfolgen. Wegen des autosomal dominanten Vererbungsmodus ist die Diagnose auch für weitere Familienmitglieder von erheblicher Bedeutung.

Diagnostische Kriterien, die auf einen monogenetisch bedingten Diabetes (MODY-Diabetes) hindeuten:

- Manifestation im Jugendalter oder in der frühe Adoleszenz (< 35 Jahre)
- negative Antikörpernachweise für GAD, IA-2 und/oder Inselzellen, da der MODY keine immunologische Ursache hat
- typische (labor-)diagnostische Merkmale für Typ 1- oder Typ 2-Diabetes mellitus fehlen oder metabolisches Syndrom ausgeschlossen
- moderate (Nüchtern-)Hyperglykämie (130 - 250 mg/dl oder 7 - 14 mmol/l) vor dem 30. Lebensjahr
- messbares C-Peptid bei Hyperglykämie
- permanent niedriger Insulinbedarf (z.B. < 0,5 E/kg/d)
- Fehlen von Ketoazidosen, auch ohne Insulinverabreichung

Weitere mögliche Symptomatik:

- Gestationsdiabetes
- zystische Nierenerkrankungen beim Indexpatienten (oder nahen Verwandten)
- positive Familienanamnese (z.B. betroffener Verwandter 1. Grades)



Genetische Diagnostik

Beim MODY handelt es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung, die durch pathogene Genveränderungen in verschiedenen Genen verursacht werden kann. Abhängig vom betroffenen Gen werden verschiedene Therapieoptionen empfohlen.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über MODY-Subtypen, die ursächlichen Gene, die klinische Symptomatik, Therapieempfehlungen sowie deren Häufigkeit innerhalb der MODY-Erkrankungen. Für einige der in dieser Tabelle aufgeführten Gene (APPL1, BLK, KLF11, PAX4) wurden bisher weltweit so wenige Patienten beschrieben, dass die Assoziation von möglichen krankheitsverursachenden Varianten in diesen Genen mit einem MODY von internationalen Experten als nicht gesichert bzw. eher unwahrscheinlich angesehen wird (ClinGen database Monogenic Diabetes Expert Panel, Genereviews).

Angelehnt an dieses kuratierte Experten-Panel bieten wir im MVZ Humangenetik Ulm eine Untersuchung der Gene an, für die ein ursächlicher Zusammenhang als gesichert gelten kann. Durch die parallele Analyse der differentialdiagnostisch relevanten Gene für MODY kann eine umfassende Diagnostik auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse zeitnah und kostengünstig erfolgen.

Tabelle 1: MODY-Typen und -Formen

MODY Typ	Gen	Funktion des Genprodukts	Symptome/ weitere Manifestationen	Therapie	Häufigkeit [%]
Häufigste MODY-Typen					
MODY 3	<i>HNF1A</i>	Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. Insulin-Gentranskription	Manchmal transiente neonatale hyperinsulinämische Hypoglykämie; progressive Hyperglykämie; progressiver Insulinsekretionsdefekt; Glukosurie	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	30 - 65
MODY 2	<i>GCK</i>	Glukokinase, katalysiert Reaktion Glukose → Glukose-6-Phosphat	Milde Hyperglykämie (schon bei Geburt); oft asymptomatisch, Diagnose zufällig, „Gestationsdiabetes“	Diät, Bewegung, (ggf. Insulin in Schwangerschaft)	30 - 60
MODY 1	<i>HNF4A</i>	Transkriptionsfaktor, reguliert <i>HNF1A</i> -/ <i>PDX1</i> -Transkription und weitere Gentranskripte	Hohes Geburtsgewicht, transiente neonatale hyperinsulinämische Hypoglykämie typisch; deutlich progressive Hyperglykämie; niedrige Triglyceride und Apolipoproteine	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	5 - 10
MODY 5	<i>HNF1B</i>	Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. <i>HNF4A</i> -Gentranskription	Schwere progressive Hyperglykämie; zystische Nierenerkrankungen; Intrauterine Wachstumsretardierung; Pankreasatrophie; Leberfunktionsstörung; Urogenitaltraktanomalien	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	< 5
Seltene MODY-Formen					
MODY 4	<i>PDX1</i> (<i>IPF1-insulin promotor factor 1</i>)	Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. Insulin-Gentranskription	Manchmal Übergewicht/ Fettleibigkeit, milde Hyperglykämie; bei Homozygotie Pankreasaplasie	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	1
MODY 6	<i>NEUROD1</i>	Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. Insulin-Gentranskription	Sehr variable Symptomatik; teilweise mit Adipositas assoziiert; niedrige Penetranz	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1
MODY 7	<i>KLF11</i>	Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. <i>PDX1</i> -Gentranskription	Sehr selten, daher keine Angaben möglich	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1
MODY 8	<i>CEL</i>	Carboxylester-Lipase, lipolytisches Enzym im Pankreassekret	Diabetes mit exokriner Pankreasinsuffizienz; Pankreasatrophie	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1
MODY 9	<i>PAX4</i>	Transkriptionsfaktor für verschiedene Gene des Glukosestoffwechsels	Sehr selten, daher keine Angaben möglich	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	< 1
MODY 10	<i>INS</i>	Insulin	Klinische Symptomatik sehr heterogen	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	< 1
MODY 11	<i>BLK</i>	Stimuliert Insulinsynthese und -sekretion über Interaktion mit <i>PDX1</i>	Sehr selten, daher wenig Angaben möglich; teilweise mit Adipositas assoziiert	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	< 1
MODY 12	<i>ABCC8</i>	Modulator des ATP-sensitiven Kaliumkanals	Klinischer Phänotyp ähnlich wie bei MODY Typ 1 und Typ 3	Diät, Sulfonylharnstoffe	< 1
MODY 13	<i>KCNJ11</i>	Modulation des ATP-sensitiven Kaliumkanals	Klinischer Phänotyp ähnlich wie bei MODY Typ 1 und Typ 3	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	< 1
MODY 14	<i>APPL1</i>	Adaptorprotein im Insulin- und Adiponectin-Signalweg	Sehr selten, daher weniger Angaben möglich; teilweise mit Adipositas assoziiert	Diät, orale Antidiabetika, Insulin	< 1

Quelle: Baumgartner-Parzer S.: MODY-Diabetes, J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2019; 12:165-169.

Laboranforderungen MODY

- **MODY, 9 Gene (empfohlen):**
HNF1A (MODY Typ 3), GCK (MODY Typ 2), HNF4A (MODY Typ 1), HNF1B (MODY Typ 5), PDX1 (MODY Typ 4), NEUROD1 (MODY Typ 6), INS (MODY Typ 10), ABCC8 (MODY Typ 12), KCNJ11 (MODY Typ 13)
- **MODY, 4 Gene (nur häufigste):**
HNF1A (MODY Typ 3), GCK (MODY Typ 2), HNF4A (MODY Typ 1), HNF1B (MODY Typ 5)
- **Gestationsdiabetes:**
GCK (MODY Typ 2)
- **Zieldiagnostik auf bereits bekannte familiäre Genveränderung**

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung			
Probenmaterial	2-4 ml EDTA-Blut		
Methode	Next Generation Sequencing (NGS), Sanger Sequencing		
Probentransport	Raumtemperatur		
	EBM-Ziffer	GOÄ-Ziffer	1,0-fach
Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)			
HNF1A, GCK, HNF4A, HNF1B, PDX1, NEUROD1, INS, ABCC8, KCNJ11	58x 11513, 6x 11512*	3920, 3922, 3926	3.603,78 €
HNF1A, GCK, HNF4A, HNF1B	25x 11513, 4x 11512*	3920, 3922, 3926	3.022,56 €
GCK	5x 11513, 1x 11512*	3920, 3922, 3926	1.826,96 €

* Genetische Leistungen führen zu keiner Belastung des Laborbudgets für den überweisenden Arzt.

Diagnostische genetische Untersuchungen bei Patienten mit klinischen Symptomen können von jedem betreuenden Arzt veranlasst werden. Vor der genetischen Diagnostik muss eine [Einwilligungserklärung für humangenetische Untersuchungen](#) nach dem [Gendiagnostikgesetz](#) vorliegen.

Autorin:
Dr. biol. hum. Ingrid Eisenbarth, MVZ Humangenetik Ulm

- Literatur:
1. Baumgartner-Parzer S. (2019) MODY-Diabetes. J. Klin. Endokrinol. Stoffw. (12):65-169
 2. Broome D. T. et al. (2021) Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 106 (1): 237-250
 3. Clinical Genome Resource. Monogenic Diabetes Expert Panel (Stand 04/2022), URL: <https://search.clinicalgenome.org>
 4. Naylor R. et al (2018) Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview. Genereviews, URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500456/>

Stand: September 2022

Ihre Ansprechpartner:
Dr. biol. hum. Ingrid Eisenbarth
 Fachhumangenetikerin (GfH)
Dipl.-biol. Tanja Trosch
 Leitung Molekulargenetik
 Telefon: +49 731 850773-0