

Maturity Onset Diabetes of the Young

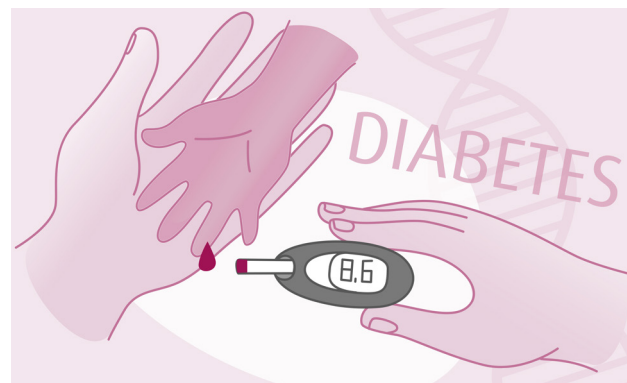
Diabeteserkrankungen im Kindes- und Jugendalter sowie im frühen Erwachsenenalter können durch verschiedene Krankheitsentitäten verursacht werden, die differentialdiagnostisch abgeklärt werden müssen. Neben den häufigeren Formen des Typ 1- oder Typ 2-Diabetes können etwa 1 - 5 % der Fälle dem meist autosomal 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 Insulinsekre-tionsdefekt; Glukosurie | Diät, Sulfonyl-harnstoffe, 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 HNF1A-/PDX1-Transkription und weitere Gentranskripte | Hohes Geburtsgewicht, transiente neo-natale hyperinsulinämische Hypoglykämie typisch; deutlich progressive Hyperglyk-ämie; niedrige Triglyceride und Apolipo-proteine | Diät, Sulfonyl-harnstoffe, Insulin | 5 - 10 |
| MODY 5 | <i>HNF1B</i> | Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. HNF4A-Gentranskription | Schwere progressive Hyperglykämie; zystische Nierenerkrankungen; Intrauterine Wachstumsretardierung; Pankreasatrophie; Leberfunktionsstörung; Urogenitaltrakt-anomalien | Diät, orale Anti-diabetika, 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 Anti-diabetika, 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. PDX1-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 Anti-diabetika, Insulin | < 1 |
| MODY 10 | <i>INS</i> | Insulin | Klinische Symptomatik sehr heterogen | Diät, orale Anti-diabetika, Insulin | < 1 |
| MODY 11 | <i>BLK</i> | Stimuliert Insulinsynthese und -sekretion über Interaktion mit PDX-1 | Sehr selten, daher wenig Angaben möglich; teilweise mit Adipositas assoziiert | Diät, orale Anti-diabetika, Insulin | < 1 |
| MODY 12 | <i>ABCC8</i> | Modulator des ATP-sensitiven Kaliumkanals | Klinischer Phänotyp ähnlich wie bei MODY Typ 1 und Typ 3 | Diät, Sulfonyl-harnstoffe | < 1 |
| MODY 13 | <i>KCNJ11</i> | Modulation des ATP-sensitiven Kaliumkanals | Klinischer Phänotyp ähnlich wie bei MODY Typ 1 und Typ 3 | Diät, Sulfonyl-harnstoffe, 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 Anti-diabetika, 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