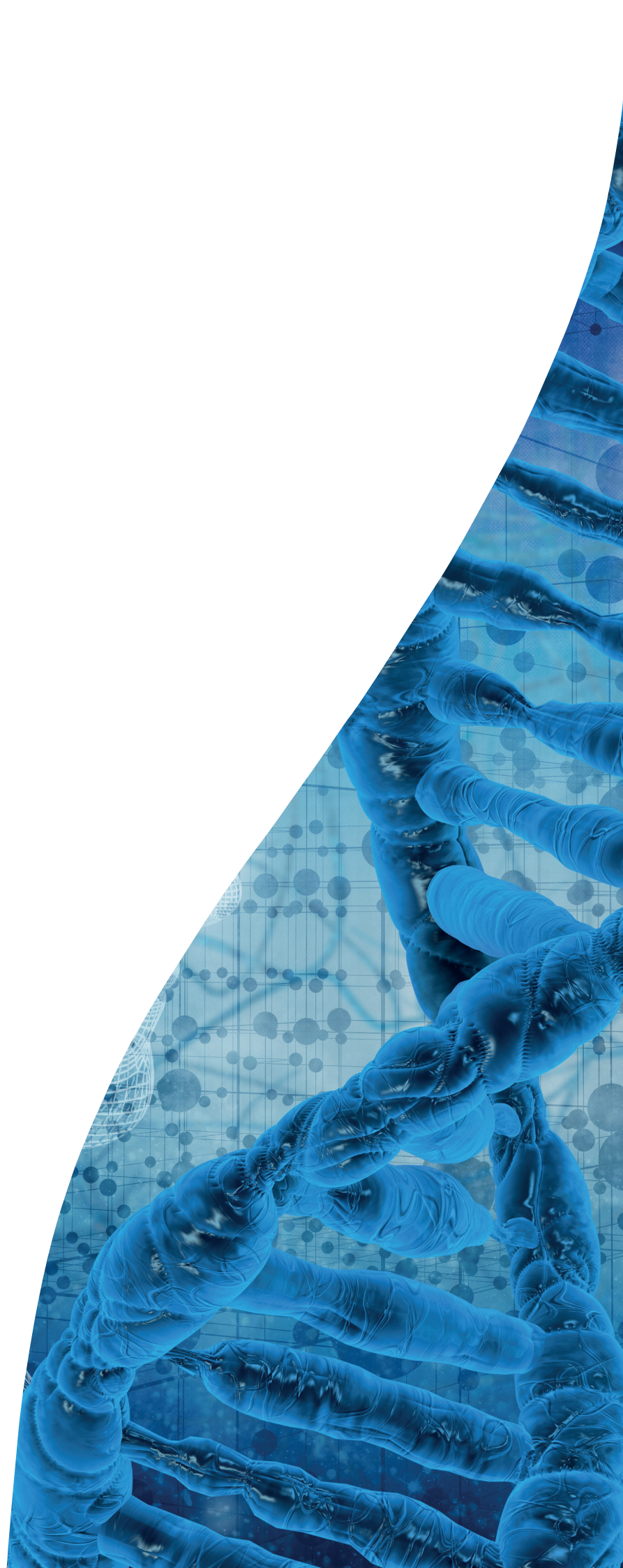


MODY

Maturity Onset Diabetes
of the Young



Einleitung

Während der Diabetes mellitus Typ 1 auf einen autoimmunbedingten Zelluntergang von β -Zellen des Pankreas und der Diabetes mellitus Typ 2 auf eine gestörte Insulinsekretion zurückzuführen sind, beruhen die monogenen Formen des Diabetes mellitus auf einer Dysfunktion der β -Zelle.

Das Wichtigste in Kürze!

Diabetes mellitus Typ 1 und 2 werden nach einem multifaktoriellen Erbgang in Familien weitergegeben. Neben einer erblichen Disposition tragen zusätzlich exogene Faktoren zur Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 bei. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), die häufigste Form des monogenen Diabetes mellitus, folgt dagegen einem autosomal dominanten Erbgang. Alle Trägerinnen und Träger einer klinisch relevanten Genvariante entwickeln im Laufe ihres Lebens einen Diabetes.

Etwa 1–2% der Fälle von Diabetes mellitus beruhen auf einer monogen bedingten Dysfunktion der β -Zellen. Da allerdings in vielen Fällen ein monogen bedingter Diabetes unerkannt bleibt, ist von einem deutlich höheren Anteil auszugehen.

Die eindeutige, molekulargenetisch gesicherte Diagnose eines monogenen Diabetes ermöglicht spezifische Therapien im Rahmen einer personalisierten Medizin, detaillierte Prognosevorhersagen und Testung noch gesunder Familienangehöriger, die formalgenetisch als Risikopersonen gelten.

Mit der Entdeckung weiterer MODY-Formen und den Möglichkeiten der Next-Generation-Sequencing(NGS)-Technologie ist eine umfassende und effiziente molekulargenetische Diagnostik möglich geworden. Damit werden – zum Vorteil der Patientinnen und Patienten – nicht nur die häufigen, sondern auch die seltenen Formen des monogenen Diabetes mellitus erkannt.

Indikationen

Differenzialdiagnose zum Diabetes mellitus Typ 1

- Positive Familienanamnese in aufeinanderfolgenden Generationen
- Über längere Intervalle nicht insulinpflichtig
- C-Peptid messbar
- Keine Antikörper gegen Pankreasgewebe

Bei diesen Patientinnen und Patienten muss an einen monogenen Diabetes gedacht werden. Es wird empfohlen, jede Patientin und jeden Patienten molekulargenetisch abzuklären, bei dem ein Elternteil mit Diabetes betroffen ist, keine Antikörper, aber C-Peptid nachgewiesen werden können.

Differenzialdiagnose zum Diabetes mellitus Typ 2

- Junge, schlanke Patientinnen und Patienten
- Keine Insulinresistenz
- Teils zusätzlich extrapankreatische Manifestationen

Auch bei diesen Patientinnen und Patienten kommt differenzialdiagnostisch ein monogener Diabetes in Frage.

MODY-Formen

MODY 1, 3: pathogene Varianten in den Transkriptionsfaktoren *HNF1A* und *HNF4A*

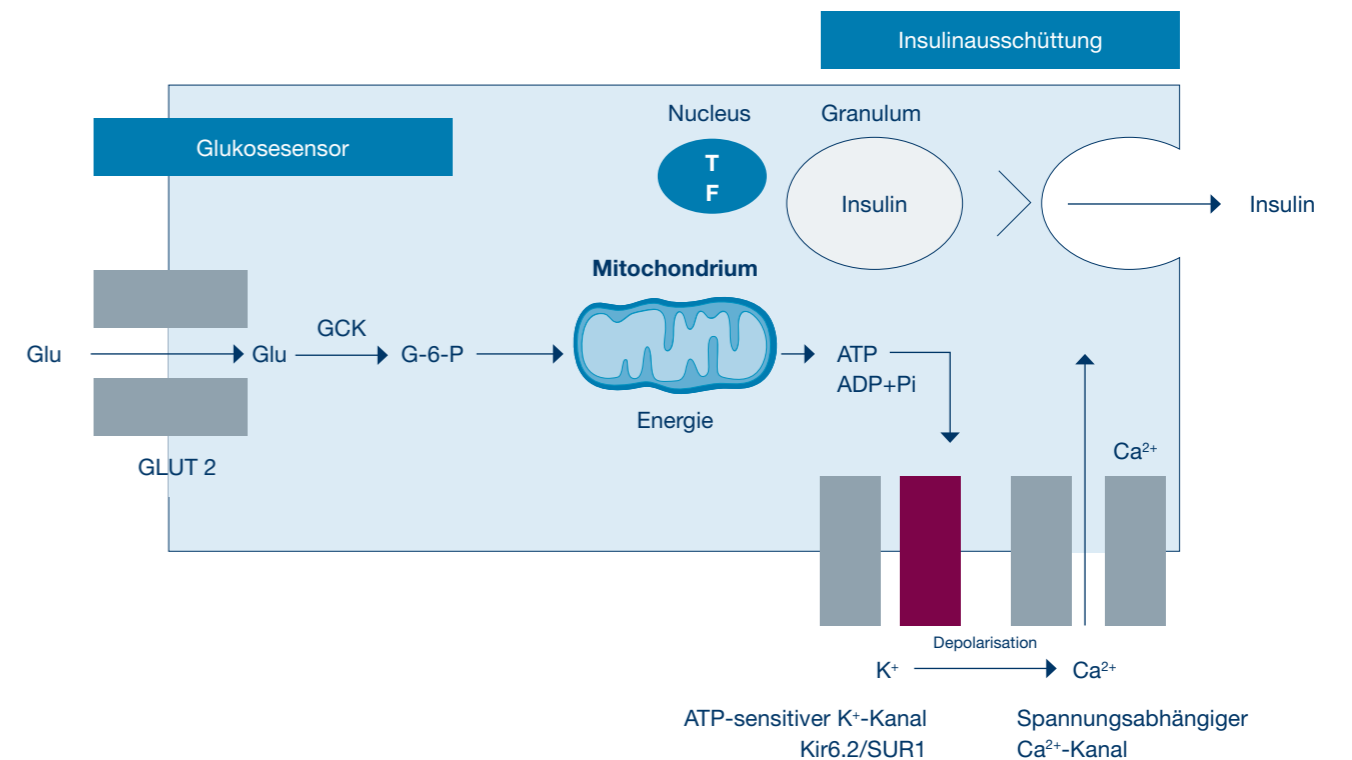
Die Expression von Proinsulin wird über ein komplexes Netzwerk von Transkriptionsfaktoren reguliert, die für die Pankreasentwicklung und -funktion essenziell sind, insbesondere Hepatocyte nuclear factor-1 alpha (*HNF1A*-Gen) und Hepatocyte nuclear factor-4 alpha (*HNF4A*-Gen). Pathogene Varianten in diesen Genen führen zu einem progredienten Verlust von β -Zellen und in der Folge zu einer verminderten Synthese von Proinsulin.

Patientinnen und Patienten mit einer pathogenen Variante im *HNF1A*-Gen (MODY 3) entwickeln in der Regel im dritten Lebensjahrzehnt einen manifesten Diabetes mellitus. Das Manifestationsalter ist von der Position der pathogenen Variante abhängig. Aufgrund einer zunehmenden Dysfunktion der β -Zellen kann zunächst lediglich der orale Glukosebelastungstest auffällig sein und sich später ein manifester Diabetes mellitus entwickeln. Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sind ähnlich wie bei Diabetes Typ 1 und Typ 2 und korrelieren mit der Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage. Noch vor Manifestation eines Diabetes wird nach Kohlenhydratbelastung eine Glukosurie beobachtet, die ein erster Hinweis auf einen MODY 3 sein kann. Bei Kindern mit einer positiven Familienanamnese sollte Glukose im Urin bestimmt und eine molekulargenetische Abklärung durchgeführt werden.

Patientinnen und Patienten mit einer pathogenen Variante im *HNF4A*-Gen (MODY 1) zeigen ein ähnliches klinisches Bild wie Patientinnen und Patienten mit MODY 3. Trägerinnen und Träger von pathogenen *HNF4A*-Varianten zeigen postnatal häufig eine Makrosomie und können in den ersten Lebenswochen eine transiente Hypoglykämie zeigen. Molekulargenetische Diagnostik und damit eine gesicherte Diagnose ist für Trägerinnen und Träger einer pathogenen Variante in den Transkriptionsfaktoren *HNF1A* und *HNF4A* von großer Bedeutung, da diese Formen des Diabetes meist erfolgreich mit Sulfonylharnstoff behandelt werden können. Allerdings wird während einer Schwangerschaft häufig mit Insulin eingestellt.



MODY- β -Zell-Funktion



MODY 2: milde familiäre Hyperglykämie

MODY 2 gehört zu den häufigsten Formen des monogenen Diabetes mellitus. Eine Hyperglykämie besteht seit der Geburt. Während der Kindheit kann dann ein Diabetes manifest werden oder im Erwachsenenalter als Gestationsdiabetes auftreten.

Patientinnen und Patienten mit einer milden Hyperglykämie, die mit dem Alter zunehmen kann, sind häufig heterozygote Trägerinnen und Träger einer pathogenen Variante im Glucokinase-Gen (*GCK*). Erhöhte Nüchtern glukose bei einem Kind kann auf einen Glucokinase-Defekt hindeuten. Bei beiden Eltern sollte eine Bestimmung der Nüchtern glukose erfolgen, da möglicherweise ein bisher nicht erkannter MODY 2 besteht. Bei mindestens 5% aller Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes liegt eine klinisch relevante Variante im *GCK*-Gen vor. Diese führt zu einer verzögerten Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6-Phosphat. In den pankreatischen β -Zellen besteht eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Glukose und in den Leberzellen eine herabgesetzte Glykogenspeicherung.

Eine Progression der Hyperglykämie mit hochgradig eingeschränkter Insulinsekretion wird nicht beobachtet. Daher ist in der Regel nicht mit mikro- oder makrovaskulären Komplikationen zu rechnen.

Die meisten Patientinnen und Patienten mit einer pathogenen Variante im *GCK*-Gen benötigen keine Medikation. Die Therapie mit Insulin führt kaum zu einer Senkung des Glukosespiegels. In der Regel sind diätetische Maßnahmen ausreichend. Lediglich in der Schwangerschaft ist die Behandlung der Hyperglykämie mit Insulin oder oralen Antidiabetika indiziert.

MODY 5: Diabetes und urogenitale Fehlbildungen

Pathogene Varianten im *HNF1B*-Gen (MODY 5) führen zu einem charakteristischen Erscheinungsbild mit urogenitalen Fehlbildungen in Kombination mit einem Diabetes mellitus.

Eine renale Dysplasie, Zystennieren und Genitalfehlbildungen gehören zum Symptomenspektrum. Bei Männern bestehen häufig eine Azoospermie aufgrund einer Aplasie der Vasa deferentia und ein erhöhtes Risiko für ein Prostatakarzinom. Innerhalb einer Familie kann eine große Phänotypvariabilität bestehen, d. h., Trägerinnen und Träger derselben pathogenen Variante können völlig unterschiedliche urogenitale Fehlbildungen zeigen. Aufgrund der hohen Neumutationsrate kann eine positive Familienanamnese fehlen. Der Diabetes ist Folge einer Insulinresistenz und einer β -Zell-Dysfunktion. Aufgrund einer Atrophie der Inselzellen muss im Gegensatz zu MODY 1 und 3 frühzeitig mit Insulin behandelt werden.

MODY 4, 6–14: seltene MODY-Formen

Die seltenen Formen des MODY werden durch pathogene Varianten in Genen für z. B. Transkriptionsfaktoren (Gene *PDX1*, *NEUROD1*), Insulin (*INS*-Gen), dem Gen der Carboxylesterlipase (*CEL*) und in den Genen des Kaliumkanals (Gene *ABCC8*, *KCNJ11*) verursacht.

Die Transkriptionsfaktoren steuern die Entwicklung von β -Zellen und Pankreas während der Embryonalzeit. Später regulieren sie die Insulinausschüttung. Genveränderungen in der Carboxylesterlipase führen außer zu einer endokrinen auch zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz. Durch Veränderungen der Gene *ABCC8* und *KCNJ11* des ATP-sensitiven Kaliumkanals wird die energieabhängige Insulinsekretion gestört. Aktivierende Veränderungen führen in Abhängigkeit von der Genvariante zu einem früh manifesten neonatalen Diabetes mellitus oder auch später manifesten MODY-Diabetes-mellitus. Hemmende Veränderungen können Ursache für einen kongenitalen Hyperinsulinismus sein.

MODY	Gen	Besonderheiten	Häufigkeit
MODY 1	<i>HNF4A</i>	Schwere Hyperglykämie, erniedrigte(s) Triglyceride und HDL-Cholesterin, erhöhtes LDL-Cholesterin	80%
MODY 2	<i>GCK</i>	Milde Hyperglykämie, Gestationsdiabetes	
MODY 3	<i>HNF1A</i>	Schwere Hyperglykämie, Glukosurie, erhöhtes HDL-Cholesterin	
MODY 4	<i>PDX1</i>	Milde Hyperglykämie, in bestimmten Fällen Pankreasaplasie	20%
MODY 5	<i>HNF1B</i>	Schwere Hyperglykämie, Nierenzysten, urogenitale Fehlbildungen, männliche Infertilität	
MODY 6	<i>NEUROD1</i>		
MODY 8	<i>CEL</i>	Exokrine Pankreasinsuffizienz	
MODY 10	<i>INS</i>		
MODY 12	<i>ABCC8</i>		
MODY 13	<i>KCNJ11</i>		
MODY 14	<i>APPL1</i>		

Klinische Besonderheiten der drei häufigsten MODY-Formen

	MODY 1	MODY 2	MODY 3
Erstmanifestation	< 25 Jahre	Seit Geburt	< 25 Jahre 63%, < 55 Jahre 96%
Muster der Hyperglykämie	Progressive β -Zell-Dysfunktion Nüchtern glukose > 8 mmol/l	Nüchtern glukose 5–8 mmol/l Gestationsdiabetes	Progressive β -Zell-Dysfunktion Nüchtern glukose > 8 mmol/l
Therapie	Sulfonylharnstoff in niedriger Dosierung	Diät, während der Schwangerschaft meist insulinbedürftig	1/3 Diät, 2/3 Sulfonylharnstoff in niedriger Dosierung, in der Schwangerschaft meist insulin- bedürftig
Diabetische Folgeerkrankungen	Wie Diabetes Typ 1, transiente Hypoglykämien, Apo-A1 ↓, HDL ↓, LDL ↑	Selten	Wie Diabetes Typ 1, Hypertonie, KHK
Insulinsekretion	Nach Glukose ↓	Nach Glukose ↓	Nach Glukose ↓
Nach Belastung	Nach Arginin ↓	Nach Arginin ↑	Nach Arginin ↓
HbA1c	Wie Diabetes Typ 1	7,5%	Wie Diabetes Typ 1



Weitere erbliche Formen von Glukosestoffwechselstörungen

Familiäre renale Glukosurie

Glukosurie kann ein Zeichen für einen Diabetes sein, kann aber auch durch pathogene Varianten im *SLC5A2*-Gen, das den renalen Glukosetransporter SGLT2 (Sodium Glucose Transporter 2) codiert, bedingt sein. Die *SLC5A2*-bedingte familiäre renale Glukosurie hat außer der Glukosurie keine nennenswerten klinischen Auswirkungen, daher wird sie im Wesentlichen als benigne Kondition beurteilt. Oraler Glukosetoleranztest, Insulinspiegel und HbA1c sind bei der *SLC5A2*-bedingten familiären renalen Glukosurie unauffällig.

Der Erbgang wird als kodominant beschrieben.

Mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose mit schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS)

Die mitochondriale pathogene Variante m.3243A>G führt zu einer Dysfunktion der Mitochondrien und somit zu einer verminderten Bereitstellung von Energie in Form von ATP. Gewebe mit einem hohen Energiebedarf sind daher am meisten betroffen. Symptome können eine Myopathie mit Laktatazidose, Enzephalopathie mit Krampfanfällen, aber auch ein Diabetes und eine Innenohrschwerhörigkeit sein. Da Mitochondrien nur von der Mutter vererbt werden, liegt in den meisten Fällen eine mütterliche Familienbelastung vor. Die meisten Patientinnen und Patienten werden zunächst diätetisch oder mit oralen Antidiabetika behandelt. In der Regel ist aber zwei Jahre nach Diagnosestellung eine Behandlung mit Insulin erforderlich.

Beauftragung genetischer Diagnostik

- Für gesetzlich versicherte Patientinnen und Patienten benötigen wir einen Laborüberweisungsschein (Muster 10) mit Verdachtsdiagnose und Indikation.
- Das Probenmaterial (3–5 ml EDTA-Blut) sowie der Überweisungsschein müssen mit Barcodes oder Namen und Geburtsdatum der Patientin bzw. des Patienten gekennzeichnet sein.
- Zudem ist eine schriftliche Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten oder gesetzlichen Vertretung erforderlich (Gendiagnostikgesetz).
- Alle Formulare können Sie telefonisch oder per E-Mail anfordern.
- Für die genetische Sprechstunde wird ein Überweisungsschein für Mit- und Weiterbehandlung (Muster 6) benötigt.
- Humangenetische Analysen belasten nicht das Budget der Ärztin bzw. des Arztes.

Untersuchungsmethode

Die genannten Gene werden parallel als Panel mit Next Generation Sequencing analysiert. Sollte in einer Familie bereits eine für MODY ursächliche pathogene Variante bekannt sein, wird gezielt diese Variante analysiert.

Die Bearbeitungszeit liegt bei ca. drei bis vier Wochen.

Sie sind an weiterführenden Informationen bzw. an einer Kontaktaufnahme durch SYNLAB interessiert?

SYNLAB MVZ Humangenetik Freiburg GmbH

Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhasse
Dr. med. Eva Wohlleber

Heinrich-von-Stephan-Straße 5
79100 Freiburg
T +49 761 896454-0
kontakt.humangenetik-freiburg@synlab.com

Weitere Beratungsstellen:

- Baden-Baden
- Kehl-Kork
- Lörrach

SYNLAB MVZ Humangenetik Mannheim GmbH

Dr. med. Friedrich Cremer
Dr. med. Oliver Brandau

Harrlachweg 1
68163 Mannheim
T +49 621 42286-0
humangenetik-mannheim@synlab.com

Weitere Beratungsstellen:

- Karlsruhe T +49 721 8933450
- In Kooperation mit Frau
Dr. med. Birgit Schulze in:
- Frankfurt a. M. T +49 69 7979987
 - Kaiserslautern T +49 631 5704360

SYNLAB MVZ Humangenetik München GmbH

Dr. med. Dr. rer. nat.
Claudia Nevinny-Stickel-Hinzpeter
PD Dr. med. Stephan Niemann
Anastasia Gazou

Lindwurmstraße 23
80337 München
T +49 89 548629-0
humangenetik-muenchen@synlab.com

SYNLAB Praxis für Humangenetik Heidelberg

Dr. med. Sabine Hentze

Brückenstraße 21
69210 Heidelberg
T +49 621 8227-42
humangenetik-heidelberg@synlab.com

SYNLAB Praxis für Humangenetik Jena

Dr. med. Antje Hering
Dr. med. Solveig Schulz

Ernst-Ruska-Ring 17
07745 Jena
T +49 3641 5074-23
humangenetik-jena@synlab.com

SYNLAB MVZ Leverkusen GmbH

Dr. med. Mercede Sina-Boemers

Paracelsusstraße 13
51375 Leverkusen
T +49 214 37424-394
mercede.sina-boemers@synlab.com

Kundenbetreuung

kundenbetreuung.humangenetik@synlab.com

Literatur

McDonald TJ, Ellard S. Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2013; 50 (5): 403–415.

Ellard S, Bellanne-Chanelot C. The European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) MODY group and Hattersley AT. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetologia*. 2008; 51: 546–553.

Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, Chi DV, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep; 15 Suppl 20: 47–64.

© SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Die Inhalte erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und dienen ausschließlich dem Zweck der Information und Weiterbildung. Konsultieren Sie bei gesundheitlichen Fragen oder Beschwerden stets die Ärztin oder den Arzt Ihres Vertrauens. Keine Haftung für Irrtümer, Fehler und falsche Preisangaben. Änderungen bleiben vorbehalten. Alle Texte, Fotos und Inhalte unterliegen dem Urheberrecht. Keine Verwendung ohne ausdrückliche Erlaubnis des Rechteinhabers.

Stand 06/2025



SYNLAB Holding
Deutschland GmbH
August-Wessels-Str. 13
86156 Augsburg, Germany
T +49 821 52157-0
F +49 821 52157-125
info@synlab.com
www.synlab.de