

Indikation

V.a. MODY-Diabetes

Anforderung

Diagnose: V.a. MODY (ICD-10 Code: [E11.90])

Auftrag: Einzelgendiagnostik (Gen eintragen)

oder

individuelles Panel (Gene eintragen)

oder

Gesamt-Panel MODY- Diagnostik (23,0 kb):

Mutationssuche *ABCC8, APPL1, BLK, CEL, GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, PAX4, PDX1*

Benötigte Unterlagen:

- Überweisungsschein Muster 10 für Labor
- Einwilligungserklärung gemäß GenDG (EWE)
- Vorbefunde/klinische Angaben (falls vorhanden)

Material

1 ml EDTA-Blut

Methode

Next Generation Sequencing (NGS)

CNV (Copy Number Variation) Analyse aus NGS Daten

DNA-Sequenzanalyse nach Sanger

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)

Dauer der Untersuchung

3-6 Wochen

Genetische Laboruntersuchungen sind Regelleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung. Die genetische Diagnostik **belastet nicht das Laborbudget** der beauftragenden Arztpraxis.

Facharztbereiche

Humangenetik

Kinder- und Jugendmedizin*

Laboratoriumsmedizin

Mikrobiologie/Virologie

Transfusionsmedizin

Pathologie

* nicht vertragsärztlich tätig

Wissenschaftliche Fachabteilungen

Molekulargenetik

Neurogenetik

Pharmakogenetik/Nutrigenetik

Stoffwechselgenetik

Zytogenetik

Reproduktionsgenetik

Molekulare Onkologie

Immunogenetik

Immunbiologie/Klinische Chemie

Molekulare Mikrobiologie/Virologie

Abstammungsanalysen

Bioinformatik



ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK UND LABORATORIUMSDIAGNOSTIK (MVZ)
Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen

Akkreditiert nach DIN EN ISO 15189



EFI-Akkreditierung



ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK UND LABORATORIUMSDIAGNOSTIK (MVZ)

Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen

MVZ Martinsried GmbH
Lochamer Str. 29
82152 Martinsried
DEUTSCHLAND
Tel: +49.89.895578-0
Fax: +49.89.895578-780
www.medizinische-genetik.de
info@medizinische-genetik.de

MODY- Diabetes

Diagnostik und Therapie

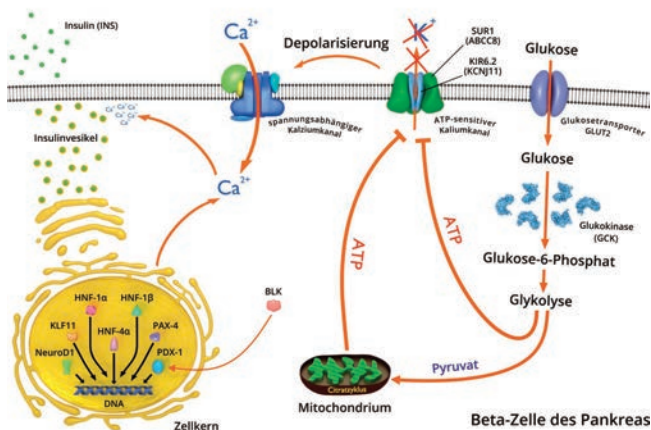


MODY-Diabetes

"Maturity-onset Diabetes of the Young" (MODY) bezeichnet eine **autosomal-dominant** vererbte Gruppe klinisch heterogener, nicht immer insulinabhängiger Formen des Diabetes, die durch verschiedene Störungen der Betazell-Funktionen im Pankreas charakterisiert wird. MODY ist die **häufigste Form des monogenen Diabetes** und ist für bis zu 5% aller diabetischen Erkrankungen in Europa verantwortlich. Die Erkrankung wird zumeist vor dem 25. Lebensjahr entdeckt und oftmals jedoch zunächst als Typ 1 oder Typ 2 Diabetes diagnostiziert. Können bei Normalgewichtigen mit diabetischer Stoffwechsellage jedoch keine Antikörper gegen GAD, IA-2 und / oder Inselzellen nachgewiesen werden, sollte ein MODY in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten eines **Gestationsdiabetes** sollte ebenfalls an einen MODY gedacht werden, der in ca. 5% der betroffenen Schwangerschaften nachgewiesen werden kann.

Diagnostische Kriterien für die Verdachtsdiagnose MODY sind:

- Manifestation im Jugendalter oder frühe Adoleszenz (< 35 Jahre)
- Antikörpernachweise GAD, IA-2 und / oder Inselzellen negativ
- Typ 1 und Typ 2 Diabetes oder metabolisches Syndrom ausgeschlossen
- Moderate (Nüchtern-) Hyperglykämie (130-250 mg/dl, oder 7-14 mM) vor dem 30. Lebensjahr
- positiver Glukose-Belastungstest
- Schwangerschaftsdiabetes
- permanent niedriger Insulinbedarf (z.B. <0,5 u/kg/d)
- zystische Nierenerkrankungen beim Patienten (oder nahen Verwandten)
- Glukosurie
- betroffener Verwandter 1. Grades



Schematische Darstellung der Insulin-Produktion in einer Betazelle. Das *CEL*-Gen wird nicht in Betazellen, sondern in Azinuszellen exprimiert. Das *APPL1*-Gen wird u.a. in Skelettmuskelzellen und Adipozyten exprimiert. Defekte einzelner beteiligter Proteine führen zu jeweils einem bestimmten MODY-Typ (s. Tabelle rechts).

Klinik der MODY-Typen

MODY Typ 1, 3, 12 und 13

MODY Typ 1, 3, 12 und 13 weisen einen klinisch ähnlichen Phänotyp auf und sind durch eine ausgeprägte progressive Hyperglykämie gekennzeichnet. Die betroffenen Patienten sprechen auf eine Therapie mit niedrig dosierten **Sulfonylharnstoffen** sehr gut an, fallen jedoch unter Therapie durch überdurchschnittlich häufige Episoden von Hypoglykämie auf. Ursächlich sind Varianten in den Genen *HNF4A*, *HNF1A*, die für Transkriptionsfaktoren kodieren sowie *ABCC8* und *KCNJ11*, die die Untereinheiten des ATP-sensitiven Kaliumkanals bilden. Die molekulargenetische Untersuchung der Gene *ABCC8* und *KCNJ11* sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf Sulfonylharnstoffe anspricht und MODY Typ 1 und Typ 3 bereits ausgeschlossen wurden.

MODY Typ 2

MODY Typ 2 weist eine persistierende, milde Hyperglykämie auf, die in der Regel keiner medikamentösen Therapie bedarf und durch eine entsprechende **Diät** gut zu behandeln ist. Die Erkrankung wird durch pathogene Varianten im Glukokinase-Gen (*GCK*) verursacht. Da der MODY Typ 2 mit einer sehr milden Symptomatik einhergeht, wird er in vielen Fällen nur zufällig im Rahmen einer Routinediagnostik entdeckt, wie z.B. bei Schwangeren während des Screenings auf eine gestörte Glucosetoleranz.

MODY Typ 4

MODY Typ 4 zählt zu den seltenen MODY-Formen und ist bedingt durch pathogene Varianten im Gen für den Transkriptionsfaktor PDX-1. Er ist aufgrund der nur leichten Hyperglykämie mit einem milden Krankheitsverlauf assoziiert und ähnelt phänotypisch dem MODY Typ 2.

MODY Typ 5

MODY Typ 5 kann neben der ausgeprägten Hyperglykämie zusätzlich eine **polyzystische Nierenerkrankung** oder auch Fehlbildungen des Urogenitaltrakts (Renal Cysts and Diabetes Syndrome, RCAD) zeigen, wodurch eine deutliche Abgrenzung zu den übrigen MODY-Formen möglich ist. MODY Typ 5 wird durch pathogene Varianten im Gen für den Transkriptionsfaktor HNF-1B verursacht.

MODY Typ 6-11 und 14

Eine eindeutige Beschreibung zur klinischen Symptomatik bei den MODY Typen 6-11 und 14 (*NEUROD1*, *KLF11*, *CEL*, *PAX4*, *INS*, *BLK* und *APPL1*) ist aufgrund der Seltenheit bisher nicht möglich.

Da nicht bei allen Patienten mit einem MODY ursächliche Varianten in den entsprechenden Genen gefunden werden, geht man davon aus, dass es noch weitere, bisher unbekannt mit MODY assoziierte Gene gibt.

Tabellarische Übersicht

MODY Typ (Gen)	Symptome / weitere Manifestationen	Therapie	Häufigkeit
MODY 1 (<i>HNF4A</i>)	deutlich progressive Hyperglykämie; niedrige Triglyceride und Apolipoproteine	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	5-10%
MODY 2 (<i>GCK</i>)	milde Hyperglykämie; „Gestationsdiabetes“	Diät, Bewegung, (ggfs. Insulin in Schwangerschaft)	30-50%
MODY 3 (<i>HNF1A</i>)	deutlich progressive Hyperglykämie; progressiver Insulinsekretionsdefekt; Glukosurie	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	30-65%
MODY 4 (<i>PDX1</i>)	milde Hyperglykämie; bei Homozygotie Pankreasaplasie	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	1%
MODY 5 (<i>HNF1B</i>)	schwere progressive Hyperglykämie; zystische Nierenerkrankungen, IUGR, Pankreasatrophie, Leberfunktionsstörung, Genitaltraktanomalien	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 5%
MODY 6 (<i>NEUROD1</i>)	sehr variable Symptomatik; teilweise mit Adipositas assoziiert; niedrige Penetranz	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 7 (<i>KLF11</i>)	aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 8 (<i>CEL</i>)	Diabetes mit exokriner Pankreasinsuffizienz; Pankreasatrophie	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 9 (<i>PAX4</i>)	aufgrund der Seltenheit keine allgemeine Angaben möglich	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 10 (<i>INS</i>)	klinische Symptomatik sehr heterogen	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 11 (<i>BLK</i>)	aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich; teilweise mit Adipositas assoziiert	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 12 (<i>ABCC8</i>)	klinischer Phänotyp ähnlich wie bei MODY Typ 1 und Typ 3	Diät, Sulfonylharnstoffe	< 1%
MODY 13 (<i>KCNJ11</i>)	klinischer Phänotyp ähnlich wie bei MODY Typ 1 und Typ 3	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	< 1%
MODY 14 (<i>APPL1</i>)	aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich; teilweise mit Adipositas assoziiert	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%

Den diagnostischen Pfad zur MODY-Diagnostik finden Sie unter:
www.medizinische-genetik.de in der Liste der Erkrankungen

