



# Maturity-Onset Diabetes of the Young

- Autosomal-dominant vererbte Gruppe klinisch heterogener, nicht immer insulinabhängiger Formen des Diabetes
- 5% aller diabetischen Erkrankungen in Europa
- Manifestation meist vor dem 25. Lebensjahr
- Charakterisiert durch verschiedene Störungen der Betazell-Funktionen im Pankreas

# Diagnostische Kriterien für einen MODY-Verdacht

- Meist Normalgewichtige mit diabetischer Stoffwechsellaage, ohne Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2 und/oder Inselzellen
- Schwangerschaftsdiabetes
- Manifestation im Jugendalter oder frühe Adoleszenz (< 35 Jahre)
- Schleichender Erkrankungsbeginn
- Typ 1 und Typ 2 Diabetes oder metabolisches Syndrom ausgeschlossen
- moderate (Nüchtern-) Hyperglykämie (130-250 mg/dl bzw. 7-14 mM) vor dem 30. Lebensjahr
- positiver Glukose-Belastungstest
- permanent niedriger Insulinbedarf (z.B. <0,5 U/kg/d)
- zystische Nierenerkrankungen beim Patienten (oder nahen Verwandten)
- Glukosurie
- betroffener Verwandter 1. Grades (dominanter Erbgang)

# Klassifizierung der MODY-Typen

- Klassifizierung entsprechend der pathogenen Varianten in den betroffenen Genen
- Derzeit Aufteilung in 14 Typen
- Typ 2 und 3 stellen die häufigsten Formen dar
- Bei Typ 6-11 und 14 ist aufgrund der Seltenheit bislang keine Beschreibung der klinischen Symptomatik möglich
- Typ 1, 3, 12 und 13 weisen einen ähnlichen Phänotyp auf

# MODY Typ 1

- Häufigkeit: 5-10%
- Betroffenes Gen: HNF4A
- Funktion: Transkriptionsfaktor
- Symptome: Ausgeprägte progressive Hyperglykämie, niedrige Triglyceride und Apolipoproteine
- Therapie: Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin

# MODY Typ 2

- Häufigkeit: 30-50%
- Betroffenes Gen: GCK
- Funktion: Glukokinase
- Symptome: milde Hyperglykämie, Gestationsdiabetes
- Therapie: Diät, Bewegung, (ggf. Insulin in der Schwangerschaft)

# MODY oder Typ 2 Diabetes?

- Patientin: 52 Jahre, als vermeintliche Typ 2 Diabetikerin fehlbehandelt
  - Glukosewerte von 104 (nüchtern) bis 155 mg/dl postprandial, HbA1c-Wert lag bei 6%, Blutdruck bei 112/66mmHg. Keine Diabetes-Folgeerkrankungen, Nierenfunktion normal
- Genetik: Heterozygote GCK-Mutation
- Behandlung: Intensivierte Insulintherapie führte zu Hypoglykämien
  - Umstellung der Therapie auf Sulfonylharnstoff, weiterhin häufige Hypoglykämien
  - Umstellung auf Sitagliptin und Repaglinid, weder schwere Hypoglykämien noch Ketoazidosen

Eine frühzeitige Diagnose ist entscheidend, nur so können die Patienten optimal behandelt, das Risiko von Spätkomplikationen abgeschätzt werden.

# MODY Typ 3

- Häufigkeit: 30-65%
- Betroffenes Gen: HNF1A
- Funktion: Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. Insulin-Gentranskription
- Symptome: deutlich progressive Hyperglykämie, progressiver Insulinsekretionsdefekt, Glukosurie
- Therapie: Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin

# Fallbeispiel MODY Typ 3

- Patientin: 31 Jahre, stellte sich aufgrund eines nephrotischen Syndroms bei Typ 1 Diabetes vor. Nierenbiopsie ergab eine diabetische Nephropathie
  - Anstieg des Serum-Kreatinins von 0,8mg/dl auf 2,2mg/dl innerhalb von zwei Jahren, auf 4,0mg/dl im Folgejahr
  - Kreatinkonzentrationen schwankten in Abhängigkeit von der Diuretika-Dosis und der RAAS-Hemmung zwischen 3,0 und 4,5 mg/dl (entspricht einer eGFR zwischen 25 und 15 ml/min)
  - Aktuell Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz
- Genetik: Heterozygote HNF1A-Mutation (Exon 4, c824A>T)
- Behandlung: Identifizierte MODY Typ 3 Patienten mit positiver C-Peptid-Konzentration und fortgeschrittener diabetischer Nephropathie profitieren von einer simultanen **Nieren-Pankreas-Transplantation**
  - höhere Lebensqualität und reduzierte Mortalität

MODY Typ	Gen	Symptome	Therapie	Häufigkeit
MODY 1	HNF4A	Deutlich progressive Hyperglykämie, niedrige Triglyceride und Apolipoproteine	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	<b>5-10%</b>
MODY 2	GCK	Milde Hyperglykämie, Schwangerschaftsdiabetes	Diät, Bewegung (ggfs. Insulin während Schwangerschaft)	<b>30-50%</b>
MODY 3	HNF1A	Deutlich progressive Hyperglykämie, progressiver Insulinsekretionsdefekt, Glukosurie	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	<b>30-65%</b>
MODY 4	PDX1	Milde Hyperglykämie, bei Homozygotie Pankreasaplasie	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	<b>1%</b>
MODY 5	HNF1B	Schwere progressive Hyperglykämie, zystische Nierenerkrankungen, IUGR Pankreasatrophie, Leberfunktionsstörung, Genitaltraktanomalien	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	<b>&lt; 5%</b>

MODY Typ	Gen	Symptome	Therapie	Häufigkeit
MODY 6	NEROD1	Sehr variable Symptomatik, teilweise mit Adipositas assoziiert, niedrige Penetranz	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 7	KLF11	Aufgrund der Seltenheit keine allgemeine Angabe möglich	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 8	CEL	Diabetes mit exokriner Pankreasinsuffizienz, Pankreasatrophie	Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 9	PAX4	Aufgrund der Seltenheit keine allgemeine Angabe möglich	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 10	INS	Klinische Symptomatik sehr heterogen	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 11	BLK	Aufgrund der Seltenheit keine allgemeine Angabe möglich, teils mit Adipositas assoziiert	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%
MODY 12	ABCC8	Klinischer Phänotyp ähnlich MODY Typ 1 und Typ 3	Diät, Sulfonylharnstoffe	< 1%
MODY 13	KCNJ11	Klinischer Phänotyp ähnlich MODY Typ 1 und Typ 3	Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin	< 1%
MODY 14	APPL1	Aufgrund der Seltenheit keine allgemeine Angabe möglich, teils mit Adipositas assoziiert	Diät, Orale Antidiabetika, Insulin	< 1%

# Angebot des MVZ Aschaffenburg

## Einzelgen-Diagnostik

- autosomal dominant, ADH (*APOB, LDLR, PCSK9*)
- autosomal rezessiv, ARH (*LDLRAP1*)
- Hypobetalipoproteinämie (*APOB*)
- Typ-III-Hyperlipoproteinämie (*APOE*)



## MODY

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

## Einzelgen-Diagnostik

- MODY-Typ 1 (*HNF4A*)
- MODY-Typ 2 (*GCK*)
- MODY Typ 3 (*HNF1A*)
- MODY-Typ 5 (*HNF1B*)

## Unerfüllter Kinderwunsch (Infertilität)



### beim Mann

- Chromosomenanalyse (Heparin-Blut)
- CFTR*-Gen
- Azoospermiefaktor (*AZFa, AZFb, AZFc*)



### bei der Frau

- Chromosomenanalyse (Heparin-Blut)

- ✓ Aktueller Anforderungsschein auf der Website [mvz-aschaffenburg.de](http://mvz-aschaffenburg.de)
- ✓ Versandmaterial wird zur Verfügung gestellt
- ✓ Benötigt: 2-3ml EDTA Blut (rotes Röhrchen)
- ✓ Dauer: 2 bis 4 Wochen

# Angebot des MVZ Aschaffenburg

- NGS-Gen-Panel mit allen 14 Kandidatengenenen sowie CNV-Analyse zur Abklärung Exon-übergreifender Deletionen oder Duplikationen
- Abrechnung erfolgt auf Überweisungsschein (Muster 10) oder GOÄ nach Kostenübernahmeerklärung durch die PKV

# Zusammenfassung

- Insbesondere die Abgrenzung zum Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist häufig schwierig, ferner die richtige Diagnose beim Gestationsdiabetes
- **Keine sicheren klinischen Kriterien zur Unterscheidung der verschiedenen MODY-Formen, hierfür wird Humangenetik benötigt**
- Kenntnis des MODY Typs wichtig für die Therapie
- **Richtige Diagnose schützt die Patienten sowie den Arzt vor Behandlungsfehlern**