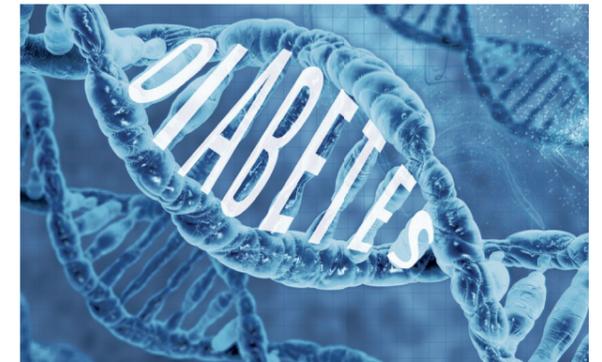


Genetische Diagnostik des MODY

Maturity Onset Diabetes of the Young



Klinische Bedeutung

Schätzungen zufolge leiden ca. 1-2 % der Diabetiker an einer monogenetischen, nicht immunologisch verursachten Form des Diabetes mellitus, die als MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) bezeichnet wird. Der MODY wird allerdings häufig übersehen oder falsch als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes mellitus diagnostiziert, sodass vermutlich über 80 % der Fälle unentdeckt bleiben. Eine definitive Diagnose eines MODY ist jedoch aufgrund der erheblichen Bedeutung für die Therapie und Langzeitprognose unbedingt anzustreben. Diese erfolgt durch molekulargenetische Untersuchungen und sollte bei begründetem Verdacht immer angestrebt werden.

Hintergrund

Die den verschiedenen MODY-Formen zugrunde liegenden Gendefekte werden häufig autosomal dominant vererbt und beeinflussen die Beta-Zell-Funktion auf unterschiedliche Art und Weise. Dies führt zu einem heterogenen klinischen Erscheinungsbild mit großen Unterschieden bezüglich Therapiebedürftigkeit, Hyperglykämieeigung, Progression und Komplikationen. Derzeit sind Defekte in 13 Genen als ursächlich für die verschiedenen MODY-Typen beschrieben. Die in unterschiedlicher Häufigkeit auftretenden Mutationen betreffen das Gen für die Glukokinase (GCK), Gene diverser Transkriptionsfaktoren (HNF1A, HNF4A, HNF1B,

PDX1, NEUROD1, KLF11, PAX4), das Insulin-Gen (INS), Gene für bestimmte Enzyme (CEL, BLK) sowie Gene für Proteine der Kalium-Kanäle in den Beta-Zellen (KCNJ11, ABCC8).

In 80-90 % der MODY-Fälle liegen Mutationen in den Genen HNF1A (MODY 3, 60 %), GCK (MODY 2, 20 %) und HNF4A (MODY 1, 5-10 %) vor. Deutlich seltener sind die Gene HNF1B (MODY 5, 5 %), PDX1 (MODY 4, < 1 %) und NEUROD1 (MODY 6, < 1 %) betroffen. Alle anderen MODY-Formen sind absolute Raritäten. Aufgrund der Relevanz wird im Folgenden lediglich auf die Gene HNF1A, GCK, HNF4A und HNF1B eingegangen, was den MODY-Typen 3, 2, 1 und 5 entspricht.

Abkürzungen

ABCC8	ATP-sensitive potassium channel subunit)
BLK	Tyrosine-protein kinase Blk
CEL	Bile salt-activated lipase
GCK	Glukokinase
GLUT2	Glukosetransporter-2
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1 alpha
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha
HNF1B	Hepatocyte nuclear factor 1 beta
INS	Insulin
KCNJ11	ATP-sensitive potassium channel subunit
KLF11	Krueppel-like factor 11
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MPLA	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
NEUROD1	Neurogenic differentiation
PAX4	Paired box protein Pax4
PDX1	Pancreas/duodenum homeobox protein 1

Autor:
PD Dr. med. Dietmar Plonné, Limbach Gruppe

- Literatur:
- Schwitzgebel VM: Many faces of monogenic diabetes. J Diabetes Investig 2014; 5 (2): 121-133.
 - Hummel M: Prädisposition und Phänotypen des MODY – Implikationen für Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2014; 21 (139): 1127-1130
 - Deutsche Diabetes Gesellschaft: Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Verlag Kirchheim + Co GmbH, Mainz 2009.
 - Murphy R, Ellard S, Hattersley AT: Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic β -cell diabetes. Nature Clin Pract Endocrinology & Metabolism 2008; 4 (4): 200-213.

Stand: August / 2015

Ihr Ansprechpartner:
Dr. med. Andreas Krebs
Fachbereich Diabetologie
E-Mail: a.krebs@mvz-clotten.de
Telefon: +49 761 31905-184

Übersicht der häufigsten Genmutationen / MODY-Formen

Gen	Genprodukt	MODY-Typ	Häufigkeit	Symptomatik	Therapie
HNF1A	Hepatocyte nuclear factor 1 alpha	MODY 3	60 %	Leichte Erhöhung der Blutglukosewerte, deutlicher Glukose-Anstieg im 2-h-oGTT, Glukosurie, geringe CRP-Werte, erhöhte HDL-Cholesterin-Werte	Diätetische Maßnahmen, Sulfonylharnstoffe, ggf. Insulin
GCK	Glukokinase	MODY 2	20 %	Milde Nüchternhyperglykämie, leicht erhöhte HbA1c-Werte, moderater Glukose-Anstieg im 2-h-oGTT, häufig fehldiagnostiziert als Gestationsdiabetes mellitus (2-5 % der Fälle)	Diätetische Maßnahmen
HNF4A	Hepatocyte nuclear factor 4 alpha	MODY 1	5-10 %	Erhöhung des LDL-Cholesterins, niedrige Werte für Lp(a), HDL-Cholesterin, Apolipoprotein A1	Diätetische Maßnahmen, orale Antidiabetika, Insulin
HNF1B	Hepatocyte nuclear factor 1 beta	MODY 5	5 %	Extrapankreatische Symptome in der Pädiatrie (Nierenzysten, Anomalien im Urogenitaltrakt, Hyperurikämien, auffällige Leberwerte)	Insulin

Indikation

Die folgenden Punkte können auf das Vorliegen eines MODY hinweisen:

- Abwesenheit von Diabetes-mellitus-assoziierten Autoantikörpern (GAD65-Ak, IA-2-Ak, ZnT8A-Ak, Insulin-Ak, Inselzell-Ak), die nur bei 1 % der MODY-Patienten auftreten
- Positive Familienanamnese über mehrere Generationen ohne Hinweis auf metabolisches Syndrom
- Manifestation meist vor dem 25. Lebensjahr
- Meist keine Adipositas (BMI < 25 kg/m²), kein metabolisches Syndrom
- Permanent niedriger Insulinbedarf

Im Folgenden werden spezielle Charakteristika der häufigsten MODY-Typen beschrieben:

HNF1A (MODY 3)

- Glukosurie bei nur leicht erhöhten Blutglukosewerten
- Manifestation eines Diabetes mellitus bei jugendlichen und jungen Erwachsenen ohne Ketoazidose und ohne Diabetes-mellitus-assoziierte Antikörper

GCK (MODY 2)

- Moderate Nüchtern-Hyperglykämie oft als Zufallsbefund
- Neu auftretender Diabetes mellitus in der Schwangerschaft bei schlanken Frauen

HNF4A (MODY 1)

- Stark progressive Hyperglykämie bei niedrigen Triglyzeriden und hohen LDL-Cholesterinwerten

HNF1B (MODY 5)

- Diabetes mit extrapancreatischen Anomalien (Nierenzysten, Fehlbildungen im Urogenitaltrakt, Hyperurikämie)

Eine molekular diagnostische Untersuchung auf MODY kann auch zur Abklärung bei Verdacht auf einen frühen Typ-1-Diabetes mellitus oder eines symptomarmen Diabetes mellitus Typ 1 sinnvoll sein. Eine negative Familienanamnese für Diabetes mellitus schließt das Vorliegen eines MODY nicht aus, da aufgrund der milden Symptomatik die Erkrankung oft übersehen wird.

Diagnostik

Vor der genetischen Diagnostik muss eine genetische Beratung erfolgen und eine Einwilligungserklärung für humangenetische Untersuchungen nach dem Gendiagnostikgesetz vorliegen.

Wird bei der Anforderung der Untersuchung keine MODY-Form explizit angegeben, erfolgt die genetische Analyse zunächst auf die beiden häufigsten

MODY-Formen und dann in Absprache mit dem Einsender:

1. Untersuchung der häufigsten Gene HNF1A (MODY 3) und GCK (MODY 2) mittels Sequenzanalyse
2. MPLA-Analyse zum Ausschluss/Nachweis exonübergreifender Deletionen/Duplikationen
3. Bei weiterem klinischen Verdacht HNF4A-Genanalyse (MODY 1)
4. Bei weiterem klinischen Verdacht HNF1B-Genanalyse (MODY 5)

Nach Ausschluss der vier häufigsten MODY-Formen kann bei weiterem klinischem Verdacht eine Abklärung seltener MODY-Formen in Absprache zwischen Labor und Einsender erfolgen.

Befundbewertung

MODY 3

Über 190 Mutationen im Gen des Transkriptionsfaktors HNF1 α (HNF1A) liegen dem MODY 3 zugrunde. HNF1 α ist ein essentieller Transkriptionsfaktor für die Regulation der Glukose-stimulierten Insulinsekretion, der Transkription des Proinsulins, der renalen Glukose-Reabsorption und der CRP-Synthese. Ein nur leicht erhöhter Nüchternglukosespiegel steigt im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) nach 2 Stunden deutlich an ($\Delta > 81$ mg/dl, $\Delta > 4,5$ mmol/l). Wegen der reduzierten tubulären Rückresorptionskapazität für Glukose (verminderte Nierenschwelle) wird häufig eine Glukosurie bei Blutzuckerwerten < 180 mg/dl (< 10 mmol/l) beobachtet. Abweichend vom Diabetes mellitus Typ 2 ist das CRP bei MODY 3 vermindert (CRP \leq 0,2 mg/l) und das HDL-Cholesterin erhöht, ohne allerdings atheroprotektiv zu sein. Therapeutisch sind initial diätetische Maßnahmen oder sehr niedrige Dosen von Sulfonylharnstoffen möglich. Das Auftreten mikro- und makrovaskulärer Komplikationen ist vergleichbar mit Typ-2-Diabetes mellitus. Meist entwickelt sich eine Progression der Hyperglykämie mit Insulinpflichtigkeit. Feten betroffener Mütter haben unabhängig davon, ob sie Träger der Mutation sind oder nicht, das gleiche Makrosomierisiko.

MODY 2

Es sind über 200 Mutationen im GCK-Gen für MODY 2 beschrieben, die eine eingeschränkte Aktivität der Glukokinase mit verminderter Bildung von Glukose-6-Phosphat aus Glukose zur Folge haben. Daraus ergibt sich eine Beeinträchtigung des Glukosesensors der Beta-Zellen mit Erhöhung der Plasmaglukoseschwelle für die Stimulation der Insulinsekretion. Dies führt zu einer milden Nüchternhyperglykämie (99-144 mg/dl, 5,5-8 mmol/l) mit nur leicht erhöhten HbA1c-Werten (< 7,5 %, < 82 mmol/mol) und mode-

ratem Glukose-Anstieg im oGTT nach 2 Stunden ($\Delta < 81$ mg/dl, $\Delta < 4,5$ mmol/l). Häufig wird ein MODY 2 erst in der Schwangerschaft als Gestationsdiabetes fehldiagnostiziert (2-5 % der Gestationsdiabetes-mellitus-Fälle). Das Makrosomierisiko von Feten betroffener Mütter ist nur erhöht, wenn der Fetus die Mutation nicht trägt. In diesem Fall ist eine Therapie nötig. Ansonsten ist eine medikamentöse Therapie im Regelfall nicht notwendig und diätetische Maßnahmen sind ausreichend. Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sind selten.

MODY 1

Die den MODY 1 verursachenden Defekte des HNF4A-Gens betreffen nicht nur den Glukosestoffwechsel, sondern auch den Fettstoffwechsel. Das LDL-Cholesterin ist erhöht, während Lipoprotein(a), HDL-Cholesterin und Apolipoprotein A1 erniedrigt sind. Eine initiale, fetale und perinatale hyperinsulinämische Hypoglykämie geht in eine adulte hypoinsulinämische Hypergly-

kämie über. Die Makrosomie bei Feten mit Mutation ist stärker ausgeprägt als bei Feten ohne Mutation. Im Verlauf ist ein progredienter Beta-Zell-Defekt mit zunehmender Hyperglykämie zu beobachten.

MODY 5

Beim MODY 5 liegen die Defekte, die zu zwei Drittel Neumutationen sind, im HNF1B-Gen. Neben einer beeinträchtigten transkriptionalen Aktivierung des Glukosetransporters der Beta-Zellen (GLUT2) sind Leber, Niere und Genitaltrakt von dem Defekt betroffen. Die Diagnosestellung erfolgt in der Pädiatrie häufig aufgrund extrapancreatischer Symptome (Nierenzysten, Anomalien im Urogenitaltrakt, Hyperurikämien, auffällige Leberwerte). Neugeborene betroffener Mütter, die Träger der Mutation sind, haben ein geringeres Geburtsgewicht als Neugeborene ohne die Mutation. Sulfonylharnstoffe sind unwirksam, die Therapie erfolgt mit Insulin.

Hinweise zu Präanalytik und Abrechnung					
Probenmaterial	EDTA - Blut				
Probentransport	Standardtransport bei Raumtemperatur				
Methode	Sequenzanalyse, Deletions-/Duplikationsanalyse mittels MPLA				
	EBM ¹		GOÄ ¹	1-fach	1,15-fach
HNF1A-Gen (MODY 3)	10 x 11322/11 x 11320	€ 911,30	10 x 3922/10 x 3926	€ 1457,19	€ 1675,77
GCK-Gen (MODY 2)	12 x 11322/11 x 11320	€ 1051,10	12 x 3922/12 x 3926	€ 1748,61	€ 2010,90
HNF4A-Gen (MODY 1)	10 x 11322/10 x 11320	€ 892,00	10 x 3922/10 x 3926	€ 1457,19	€ 1675,77
HNF1B-Gen (MODY 5)	9 x 11322/10 x 11320	€ 822,10	9 x 3922/9 x 3926	€ 1311,46	€ 1508,18
Budgetbefreiungsziffer	32010				

¹ Den Preisen liegt die maximale Anzahl der zu untersuchenden Exons pro Gen zugrunde. Sie können geringer ausfallen, wenn die Analyse aufgrund eines positiven Befunds abgebrochen wird. Gegebenenfalls kommen noch Kosten für die DNA-Analyse (€ 52,46) und das Gutachten (€ 17,49) hinzu. Die Untersuchungen belasten nicht das Laborbudget.