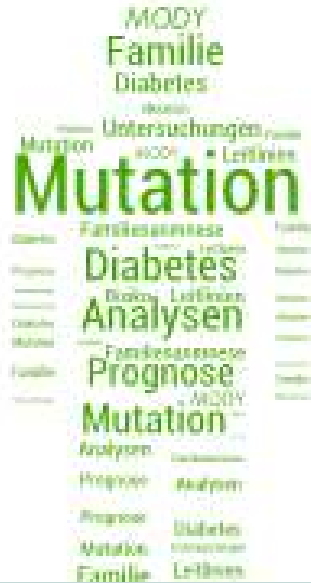




MVZ Aschaffenburg

PD Dr. Rau & Kollegen

Ludwigstr. 2 + 4, Eisenstraße 32
Aschaffenburg



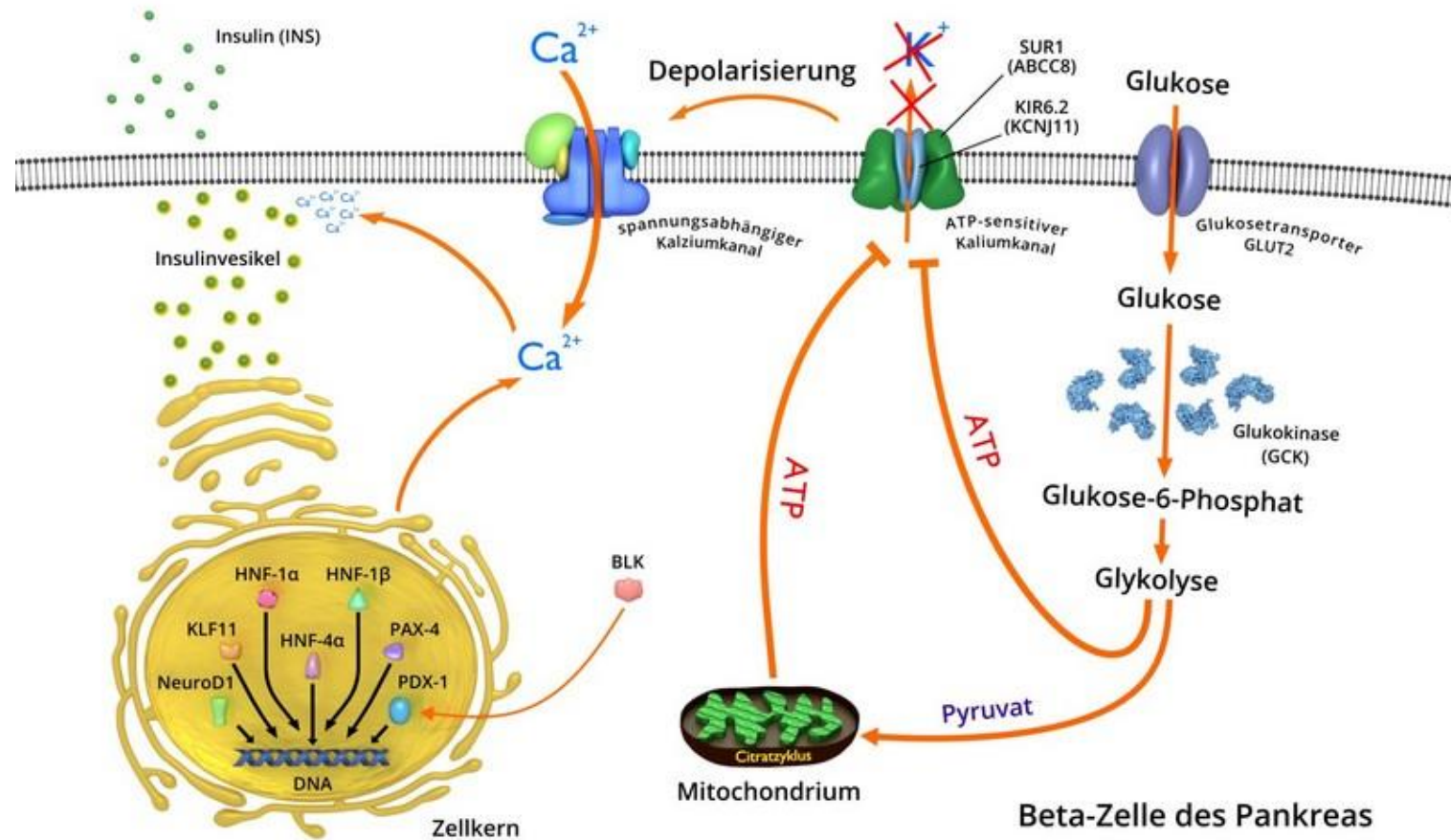
MODY-DIABETES

Maturity-Onset Diabetes
of the Young

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

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

INSULINSEKRETION DER BETAZELLE



DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR EINEN MODY- VERDACHT

- Meist Normalgewichtige mit diabetischer Stoffwechsellage, ohne Nachweis von Antikörpern gegen GAD, IA-2 und/oder Inselzellen
- Schwangerschaftsdiabetes
- Manifestation im Jugendalter oder frühe Adoleszenz (< 35 Jahre)
- 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

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, reguliert HNF1A-IPDX1-Transkription und weitere Gentranskripte
- Symptome: Ausgeprägte progressive Hyperglykämie, niedrige Triglyceride und Apolipoproteine
- Therapie: Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin

MODY TYP 2

- Häufigkeit: 30-50%
- Betroffenes Gen: GCK
- Funktion: Glukokinase, katalysiert Reaktion von Glukose zu Glukose-6-Phosphat
- Symptome: milde Hyperglykämie, Gestationsdiabetes
- Therapie: Diät, Bewegung, (ggf. Insulin in der Schwangerschaft)

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

MODY TYP 4

- Häufigkeit: 1%
- Betroffenes Gen: PDX1
- Funktion: Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. Insulin-Gentranskription
- Symptome: milde Hyperglykämie, bei Homozygotie, Pankreasaplasie
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 5

- Häufigkeit: < 5%
- Betroffenes Gen: HNF1B
- Funktion: Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. HNF4A-Genexpression
- Symptome: schwere progressive Hyperglykämie, zystische Nierenerkrankungen, IUGR, Pankreasatrophie, Leberfunktionsstörung, Genitaltraktanomalien
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 6

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: NEUROD1
- Funktion: Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. Insulin-Gentranskription
- Symptome: sehr variable Symptomatik, teilweise mit Adipositas assoziiert, niedrige Penetranz
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 7

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: KLF11
- Funktion: Transkriptionsfaktor, reguliert u.a. PDX1-Genexpression
- Symptome: aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich
- Therapie: Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 8

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: CEL
- Funktion: Carboxylester-Lipase, lipolytisches Enzym im Pankreassekret
- Symptome: aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich
- Therapie: Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 9

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: PAX4
- Funktion: Transkriptionsfaktor, reguliert Expression verschiedener Gene, die im Glukosetransport und -metabolismus involviert sind
- Symptome: aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 10

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: INS
- Funktion: Kodiert für das Peptidhormon Insulin
- Symptome: Klinische Symptomatik sehr heterogen
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 11

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: BLK
- Funktion: Stimuliert Insulinsynthese und -sekretion über Interaktion mit PDX-1
- Symptome: Aufgrund der Seltenheit keine allgemeine Angaben möglich, teilweise mit Adipositas assoziiert
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

MODY TYP 12

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: ABCC8
- Funktion: SUR1 Untereinheit des ATP-sensitiven Kaliumkanals
- Symptome: Klinischer Phänotyp ähnlich wie MODY Typ 1 und Typ 3 (Ausgeprägte progressive Hyperglykämie, niedrige Triglyceride und Apolipoproteine sowie progressiver Insulinsekretionsdefekt und Glukosurie)
- Therapie: Diät, Sulfonylharnstoffe

MODY TYP 13

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: KCNJ11
- Funktion: KIR6.2 Untereinheit des ATP-sensitiven Kaliumkanals
- Symptome: Klinischer Phänotyp ähnlich wie MODY Typ 1 und Typ 3 (Ausgeprägte progressive Hyperglykämie, niedrige Triglyceride und Apolipoproteine sowie progressiver Insulinsekretionsdefekt und Glukosurie)
- Therapie: Diät, Sulfonylharnstoffe, Insulin

MODY TYP 14

- Häufigkeit: < 1%
- Betroffenes Gen: APPL1
- Funktion: Adaptorprotein im Insulin- und Adiponectin-Signalweg
- Symptome: Aufgrund der Seltenheit keine allgemeinen Angaben möglich; teilweise mit Adipositas assoziiert
- Therapie: Diät, Orale Antidiabetika, Insulin

ZUSAMMENFASSUNG – HÄUFIGE MODY TYPEN

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



ZUSAMMENFASSUNG – SELTENE MODY TYPEN

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%

ZUSAMMENFASSUNG

- Insbesondere die Abgrenzung zum Typ 1 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen ist häufig schwierig, sowie die Unterscheidung der einzelnen MODY Typen
- Aufgrund der Seltenheit mancher Mutationen sind keine allgemeinen Angaben über die Symptome möglich
 - Unterscheidung zwischen dem MODY Typ wichtig für die Therapie
 - Richtige Diagnose schützt die Patienten sowie den Arzt vor Behandlungsfehlern
- **Keine sicheren klinischen Kriterien zur Unterscheidung der verschiedenen MODY-Formen, hierfür wird eine molekulargenetische Untersuchung durch Sequenzierung der entsprechenden Gene benötigt**

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
- ✓ 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 Kandidatengenens sowie CNV-Analyse zur Abklärung Exon-übergreifender Deletionen oder Duplikationen
- **Abrechnung erfolgt auf Überweisungsschein (Muster 10) oder GOÄ nach Kostenübernahmeerklärung mit den Krankenkassen**
- Einzelgenanalyse der prävalenten Gene HNF4A, GCK, HNF1A und HNF1B
- Vor allem bei vorliegendem genetischem Befund von Familienmitgliedern sinnvoll

FALLBEISPIEL 1: 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 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: Gabe von intensivierter 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.“
Prof. Dr. Karsten Müssig

TAKE HOME MESSAGE

- Bei folgenden Anzeichen ist an einen MODY zu denken:
 - Geringes oder nur mäßiges Übergewicht
 - Jüngere Patienten (typisches Manifestationsalter vor dem 25. Lebensjahr)
 - Positive Familienanamnese
 - Schwangerschaftsdiabetes
- Worin besteht der Unterschied zu Typ 1 Diabetes oder LADA:
 - schleichender Erkrankungsbeginn
 - Autoantikörper fehlen
 - MODY-Patienten sprechen gut auf Sulfonylharnstoffe ohne vorherige Insulintherapie an
 - Positive Familienanamnese (dominanter Erbgang, das Risiko bei den Nachkommen beträgt 50%)
- Worin besteht der Unterschied zu Typ 2 Diabetes:
 - durch den früheren Erkrankungsbeginn
 - erste Symptome treten in der Regel bei normalgewichtigen jungen Erwachsenen auf
 - Positive Familienanamnese (dominanter Erbgang, das Risiko bei den Nachkommen beträgt 50%)

TAKE HOME MESSAGE

- Keine sicheren klinischen Kriterien zur Unterscheidung der verschiedenen MODY-Formen, hierfür wird eine molekulargenetische Untersuchung durch Sequenzierung der entsprechenden Gene benötigt
 - Unterscheidung zwischen dem MODY Typ wichtig für die Therapie
 - Die richtige Diagnose schützt sowohl den Patienten sowie den Arzt vor Behandlungsfehlern
- **Analyse aller 14 Kandidatengen auf Mutationen sowie Insertionen und Deletionen**

QUELLEN

<https://www.medizinische-genetik.de/diagnostik/humangenetik/erkrankungen/syndrome/stoffwechselerkrankungen/mody-diabetes>, Stand: 21.09.2022

https://www.genetikum.de/images/PDF/Aerzte_und_Patienten_Formulare/GEN_20_002_Fac_hinformation-MODY_Lay02_Web.pdf?m=1594900067&, Stand: 22.09.2022

<https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/mody-diabetes-vermeintliche-typ-1-diabetespatientin-zeigt-raschen-renalen-progress>, Stand: 25.09.2022

https://www.medizinische-genetik.de/fileadmin/bilder_grafiken_diagramme/humangenetik/stoffwechselerkrankungen/MODY_Betazelle_Gene.jpg, Stand: 08.10.2022

<https://deutsch.medscape.com/artikelansicht/4906562>, Stand: 11.10.2022

http://www.dna-diagnostik.hamburg/wp-content/uploads/2015/10/Word-Cloud-MODY_14112015.png, Stand: 19.10.2022