

# Diabetes aufgefrischt

## Folge 20: Beispiele für monogenen Diabetes (MODY 2 und MODY 3)

Neben Typ-1- und Typ-2-Diabetes und dem Gestationsdiabetes werden in der Diabetes-Klassifizierung „andere spezifische Diabetes-Typen“ unterschieden. In dieser Gruppe gibt es inzwischen mehr als 100 identifizierte und beschriebene Einzelerkrankungen. Die modernen, automatisierten Verfahren der Gendiagnostik, wie die Polymerase-Kettenreaktion, haben zur Entdeckung immer neuerer Varianten geführt.

Hierzu gehören auch die monogenen Formen des sogenannten MODY-Diabetes. MODY steht für „Maturity Onset Diabetes in the Young“. Der Begriff bringt traditionell zum Ausdruck, dass hier eine primär nicht insulin-behandlungsbedürftige Hyperglykämie bei jungen Menschen vorliegt, vergleichbar dem Typ-2-Diabetes. Den inzwischen 13 bekannten MODY-Varianten liegen Mutationen zugrunde, die autosomal-dominant vererbt werden, mit allerdings unterschiedlicher Penetranz und meist heterozygotem Auftreten. Mit anderen Worten: Ein MODY-Mutationsträger vererbt an 50 % seiner Kinder die Mutation, und zwar unabhängig vom Geschlecht. Klinisch gut charakterisiert sind MODY 1 bis MODY 5. Etwa 80 % der MODY-Fälle werden nicht entdeckt oder falsch klassifiziert. Auf die beiden häufigsten Formen wird eingegangen. Allen MODY-Varianten fehlt der Nachweis von Inselzell-Autoantikörpern.

### **MODY 2 (Glukokinase-Genmutation)**

Mehr als 200 Mutationen des Glukokinase-Gens sind heute bekannt. Das Enzym Glukokinase ist der Glukose-sensor der  $\beta$ -Zelle: Nach Transport der Glukose in die insulinbildende Zelle ist Glukokinase als Schlüsselenzym für die



Umwandlung in Glukose-6-Phosphat verantwortlich, um so am Ende der Glykolyse das Stoffwechselsignal für die Ausschüttung des Insulins auszulösen. Ein Defekt dieses Enzym verändert den Sollwert für die Nüchternglukose, diese steigt auf 100 - 150 mg/dl an, was schon bei Geburt nachweisbar ist. Nach Glukosebelastung, z. B. nach Mahlzeiten oder im oGTT, wird dieser Defekt weitgehend durch adäquate Insulinausschüttung überspielt und die Glukose steigt nur gering an, im oGTT bei 70 % der Patienten um weniger als 60 mg/dl. Daher findet sich, wenn überhaupt, nur ein leicht erhöhter HbA1c-Wert, der 7,5 % nicht überschreitet.

Diabetesspezifische Folgekomplikationen sind äußerst selten, die Krankheit verläuft milde und zur Therapie reichen eine Verbesserung der Ernährung und vermehrte körperliche Bewegung aus. Medikamente sind nicht erforderlich und zeigen meist keinen Effekt. Das Absetzen von Insulin bei jungen Erwachsenen mit MODY2, die als Typ-1-Diabetes fehlklassifiziert sind, ist manchmal

schwierig durchzusetzen.

Nicht selten werden MODY 2-Fälle in der Schwangerschaft demaskiert und als Gestationsdiabetes fehlklassifiziert. In der Schwangerschaft kommen MODY 2-Fälle bei europäischen Frauen in 1 % der Fälle vor. Bei einem MODY 2 der Mutter haben deren mutationsfreie Kinder bei Geburt ein im Mittel 600 g höheres Geburtsgewicht. Trägt das Kind die Mutation ebenfalls, dann gleichen sich die Effekte der gestörten Glukosetoleranz und das gestörte intrauterine Glukose-Sensing aus – die Geburtsgewichte sind normal. Hat das Kind die Mutation vom Vater geerbt, so wird es intrauterin nicht ausreichend ernährt und die Geburtsgewichte liegen im Mittel 520 g niedriger.

### **MODY 3 (HNF-1A-Genmutation)**

Über 190 Mutationen des hepato-nukleären Faktor 1A (HNF1A)-Gens sind bekannt. Dieses Gen kodiert für den HNF-1 $\alpha$ , der wiederum Transkriptionsfaktor für über 100 Gene der  $\beta$ -Zelle ist. Typisch ist eine Erhöhung des Proinsu-

lin/Insulin-Quotienten. Je nach Lokalisation der Mutation werden Penetranz und Manifestationsalter beeinflusst. Die Erkrankung beginnt meist bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen mit symptomatischer Hyperglykämie. Bis zum 25. Lebensjahr beträgt die Penetranz 63 % und sie steigt bis zum 55. Lebensjahr auf 96 % an. Präklinisch fallen MODY 3-Patienten durch eine Glukosurie bei erniedrigter Nierenschwelle und eine HDL-Erhöhung auf. Letzteres hat aber keine kardioprotektive Funktion, da sich mikro- und makrovaskuläre Komplikationen wie beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes entwickeln. Der Defekt der  $\beta$ -Zelle ist progredient.

Die Blutglukosesenkung reagiert bei MODY 3-Patienten mit Beginn einer Pharmakotherapie äußerst sensibel. Sulfonylharnstoffe (SH) und Glinide sind die orale Therapie der 1. Wahl. Führen sehr niedrige Dosierungen von SH zur Hypoglykämie, so kann alternativ ein Glinid, wie z. B. Repaglinid, versucht werden. In den meisten Fällen kommt es innerhalb weniger Jahre zu einer Progression des Insulinsekretionsdefizits, der HbA1c steigt an und eine Insulinsubstitution wird erforderlich. Das Makrosomie-Risiko bei Feten mit und ohne Mutation ist vergleichbar. Waren

mutationstragende Kinder während der Schwangerschaft aber einer Hyperglykämie ausgesetzt, so manifestiert sich bei ihnen der Diabetes etwa 12 Jahre früher.

### Gen-Diagnostikgesetz

Bei begründetem Verdacht auf einen MODY-Diabetes kann eine Gendiagnostik als Kassenleistung veranlasst werden. Hierzu sind einige Besonderheiten nach dem seit Juli 2009 gültigen Gendiagnostikgesetz (GenDG) zu beachten. Nach § 7 GenDG besteht ein Arztvorbehalt, d. h. ausschließlich Ärzte dürfen Genuntersuchungen zu medizinischen Zwecken in Auftrag geben und vornehmen. Zu diagnostischen Zwecken ist dies jedem Arzt erlaubt. Wird aber eine prädiktive genetische Untersuchung in Auftrag gegeben, so darf dies nur durch Ärzte vorgenommen werden, die sich im Rahmen einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben. Hierzu ist für Nicht-Humangenetiker ein Kurs mit schriftlicher Abschlussprüfung zum Erwerb eines Zertifikates erforderlich. Das Zertifikat soll im Arztverzeichnis der Ärztekammer eingetragen werden. Die Aufklärung des Patienten ist struktu-

riert, umfassend und schriftlich vorzunehmen.

### Fazit

Bei Erwachsenen sollte an einen MODY 2 gedacht werden, wenn bei jungen Menschen ein persistierend erhöhter Nüchtern-Blutzucker bei normgewichtigen Patienten festgestellt wird und ein leicht erhöhter HbA1c-Wert sich auch ohne Therapie über Jahre nicht verändert. Hinzu kommen oft milde oder ursächlich nicht sicher zuzuordnende Diabetesfälle bei Geschwistern, Eltern oder Großeltern; bei fast allen Erkrankungen fehlen Folgekomplikationen. Ein MODY 3 ist wahrscheinlich bei Glukosurie, HDL-Erhöhung, progressivem Verlauf der Folgekomplikationen und initial erhöhtem HbA1c mit erheblicher Hyperglykämie, die sich mit sehr niedrigen Dosierungen von Sulfonylharnstoffen prompt absenken lässt. Beide MODY-Varianten zeigen vom Phänotyp und der Labordiagnostik her keine Kriterien für einen Typ-1- oder Typ-2-Diabetes.

HKI

**Helmut Kleinwechter**  
**Norbert Demandt**

**diabetologikum kiel**  
**arzt@diabetologikum-kiel.de**

MODY-Typ	Prävalenz Bevölkerung	Mutation	Klinik	Labor	Therapie
MODY 2	0,1 % Diabetes: ? Schwangere: 1 %	Glukokinase-Gen Chromosom 7p15-13	Schlank, sehr selten Progression	Nüchtern-BZ 100-150 mg/dl oGTT $\Delta$ BZ < 80 mg/dl HbA1c meist < 7 % Keine Inselzell-Autoantikörper	Lebensstiländerung Keine Medikation
MODY 3	0,02-0,04 % Diabetes: 1-2 %	HNF1A-Gen Chromosom 12q24.2	Glukosurie, erniedrigte Nierenschwelle, HDL-Cholesterin $\uparrow$ , Risiken wie Typ-1/Typ-2-Diabetes	Nüchtern-BZ < 100 mg/dl oGTT $\Delta$ BZ > 90 mg/dl HbA1c > 6,5 % Keine Inselzell-Autoantikörper	Sulfonylharnstoffe Glinide Insulin