

Nicht Typ 1, nicht Typ 2, sondern MODY

Molekulargenetische Diagnostik bei Verdacht auf monogenen Diabetes kann bei jungen Patienten Fehldiagnosen und damit Einstellung auf Insulin verhindern.

Dr. Beatrix Böckmann, LADR Laborzentrum Recklinghausen

Etwas 9% der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands leidet an einem Diabetes mellitus. Mit ca. 90% erkrankt der Großteil am Typ-2-Diabetes, und weitere ca. 5% sind vom Typ 1 betroffen. Im Gegensatz zu diesen multifaktoriell bedingten Arten der Zuckerkrankheit, existieren seltene Formen, die rein genetisch bedingt sind. Eine besondere Bedeutung kommt hier dem „maturity-onset diabetes of the young“ (MODY) zu. Er ist immerhin für geschätzte 1-3% aller Diabetesfälle verantwortlich, sodass von bis zu 180.000 Betroffenen in Deutschland auszugehen ist. Diese dominant vererbte Form kann nur über eine molekulargenetische Diagnostik identifiziert werden. Die Diagnose ist für den betroffenen Patienten wichtig, weil bei MODY meist keine Insulintherapie nötig ist, sondern oft eine Diät oder orale Antidiabetika ausreichen. Durch die bisher unterschätzte Häufigkeit dieser Form des Diabetes und die Überschneidung der Symptome, werden 80-90% als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes fehldiagnostiziert (Tab. 1).

Fehlen diabetesspezifische Autoantikörper?

Vor allem bei Diabetes, der sich in jungen Jahren oder aber während einer Schwangerschaft manifestiert, ist an MODY zu denken. Der für die Erkrankung verantwortliche Gendefekt wird statistisch an 50% der Nachkommen weitervererbt und führt bei diesen dann in der Regel ebenfalls zu MODY. Es ist also typisch, dass Diabetes in zwei oder drei Generationen der Familien zu beobachten ist. Im Unterschied zum Typ-2-Diabetes manifestiert sich MODY meist vor dem 25. Lebensjahr und findet sich bei oft schlanken Patienten, die keine Zeichen einer Insulinresistenz aufweisen. Im Unterschied zum Typ-1-Diabetes ist MODY in der Regel nicht insulinabhängig, es werden keine diabetesspezifischen Autoantikörper nachgewiesen, und es besteht keine Neigung zur Ketoazidose. Als Zeichen einer vorhandenen Insulinproduktion liegen messbare Konzentrationen an C-Peptid vor (s. Abb. 1).

Wenn nicht alle diese genannten Kriterien erfüllt sind, sollte das mögliche Vorliegen eines MODY aber nicht generell ausgeschlossen werden. So kann beispielsweise das Fehlen von weiteren Diabetesfällen in der Familie oft durch milde Verlaufsförmungen bedingt sein oder durch das Auftreten von Neumutationen. Zusätzlich wird bei ca. einem Drittel der Patienten MODY erst nach dem 25. Lebensjahr diagnostiziert, und ca. 8-9% der unter 30-jährigen MODY-Patienten sind nicht schlank, sondern übergewichtig. Diese Variabilität führt dazu, dass bei mehr als der Hälfte der MODY-Patienten nicht alle genannten Indikationskriterien vorliegen.

Die häufigsten MODY-Formen

Inzwischen sind Defekte in 13 Genen identifiziert worden, die jeweils einen spezifischen MODY-Subtyp auslösen. Dieser wird dann nach dem zugrunde liegenden Defekt benannt. Vier Subtypen machen zusammen etwa 80-90% der Fälle aus. Verursacht werden diese durch Gendefekte im Glucokinase (GCK)-Gen sowie in Genen von Transkriptionsfaktoren aus der „hepatocyte nuclear factor“ (HNF)-Familie (HNF1A-, HNF4A- und HNF1B). Klinisch besteht bei diesen häufigen MODY-Typen

ein großer Unterschied in der Ausprägung der Hyperglykämie, der Notwendigkeit einer Insulintherapie und dem Risiko für Folgeerkrankungen (s. Tab. 2).

GCK-MODY ist die mildeste Form und bedingt nahezu die Hälfte der MODY-Fälle (s. Tab. 2). Hier besteht von Geburt

- Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes in mindestens zwei Generationen einer Familie
- Manifestation vor dem 25. Lebensjahr
- keine Diabetes-spezifischen Autoantikörper
- Evidenz für eine endogene Insulinproduktion (C-Peptid messbar)
- BMI unter 25 kg/m² bzw. keine Adipositas
- geringer Insulinbedarf nach zwei Jahren Diabetesdauer (< 0,5 E/kg KG/Tag)

Abb. 1: Indikationskriterien MODY

Klinisches Bild	Typ 1 Diabetes	Typ 2 Diabetes, früh manifestierender	GCK-MODY	HNF1A-, HNF1B-, HNF4- MODY (Transkriptionsfaktor en)
Häufigkeit	5-10%	90-95%	1-2%	1-2%
Ätiologie	polygen, autoimmun, absoluter Insulinmangel	polygen, multifaktoriell, Insulinsekretionsdefekt, Insulinresistenz	monogen, autosomal dominant, Insulinsekretionsdefekt	monogen, autosomal dominant, Insulinsekretionsdefekt
Insulinabhängigkeit	ja	nein	nein	bei HNF1A/HNF4A oft erst im späteren Verlauf bei HNF1B-MODY ja
Optimale Erstlinien-Behandlung	Insulin	Metformin	diätische Maßnahmen	Sulfonylharnstoffe, bei HNF1B-MODY Insulin
Eltern betroffen	2-4%	ja (>50%)	ja	ja (60-90%)
Alter bei Erstmanifestation	6 Monate bis junges Erwachsenenalter	Jugendalter bis junges Erwachsenenalter	von Geburt an	Jugendalter bis junges Erwachsenenalter
Übergewicht	selten	häufig	selten	selten
Acanthosis nigricans	nein	ja	nein	nein
Neigung zur Ketoazidose	ja	nein	nein	nein
Hyperglykämie	hoch	variabel	mild	hoch
Beta-Zell-Autoantikörper	ja (90-95%)	nein	nein	nein
C-Peptid (nmol/l)	<0,33	0,5 - >1	0,1-0,7	0,1-0,7

Verändert nach Murphy et al., Nature clinical practice Endocrinology & metabolism 4.4 (2008): 200-213; Meissner et al., Der Diabetologe 6.3 (2010): 219-230.

Tab. 1 Klinische Differenzierung von MODY-Diabetes und Typ-1- und Typ-2-Diabetes

Tab. 2: Klinische Merkmale der häufigsten MODY-Subtypen

GCK-MODY (20-50%)
■ mild hyperglykämisch
■ oft Zufallsbefund
■ BZ-Anstieg in oGTT gering (< 55 mg/dl bzw. < 3,1 mmol/l)
■ nüchtern BZ gering erhöht 99-144 mg/dl bzw. 5,5-8 mmol/l)
■ keine BZ-Verschlechterung im Alter
■ selten mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen, auch ohne medikamentöse Therapie
■ HbA1c nur gering erhöht, selten > 7,5%
HNF1A-MODY (20-50%)
■ stark hyperglykämisch
■ BZ-Anstieg im oGTT stark (> 90 mg/dl bzw. > 5 mmol/l)
■ niedrige Nierenschwelle (häufig Glucosurie bei BZ-Werten < 180 mg/dl bzw. < 10 mmol/l)
■ zunehmende Hyperglykämie mit dem Alter
■ Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe
■ hochempfindliches C-reaktives Protein reduziert
HNF4A-MODY (5-10%)
■ stark hyperglykämisch
■ ähnlich wie HNF1A-MODY, aber Nierenschwelle normal
■ Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe
■ gesteigertes Geburtsgewicht, Makrosomie (56%) und transiente neonatale Hypoglykämie (15%), wenn das Baby Mutationsträger ist
HNF1B-MODY (2-6%)
■ stark hyperglykämisch
■ Diabetes bei nur 50% der Mutationsträger
■ ähnliche Präsentation wie HNF1A-MODY
■ extrapankreatische Manifestationen (angeborene Nierenanomalien, Nierenzysten, Pankreasatrophie, Genitaltrakt-Anomalien, abnormale Leberfunktionsstests)
■ reduziertes Geburtsgewicht bei Mutationsträgern
■ Hypomagnesiämie (44%), Hyperuricämie und Gicht (20%)

BZ=Blutzucker; oGTT = oraler Glukosetoleranztest; verändert nach Neu, A. et al. Diabetologie und Stoffwechsel 6.5 02 (2011): 159-169.

an eine milde Nüchtern-Hyperglykämie. Diese bleibt über Monate oder Jahre stabil und spricht in der Regel auf diätische Maßnahmen gut an. Beim GCK-MODY ist typischerweise keine medikamentöse Behandlung nötig, und auch diabetische Spätkomplikationen sind selten. Die milde Verlaufsförmung bedingt, dass diese Form oft zufällig diagnostiziert wird, z.B. im Rahmen einer Schwangerschaft. Etwa 2-5%

der Fälle von Schwangerschaftsdiabetes gehen auf einen GCK-MODY zurück (weitere ca. 1% sind durch einen HNF1A-MODY bedingt).

MODY-Subtypen mit unterschiedlichem Verlauf

MODY, der durch einen Defekt in einem der Transkriptionsfaktoren HNF1A,

HNF4A und HNF1B verursacht wird, ist im Gegensatz zum GCK-MODY durch eine starke und fortschreitende Hyperglykämie gekennzeichnet. Es besteht ein hohes Risiko für diabetische Spätkomplikationen. Von therapeutischer Bedeutung ist, dass HNF1A- und HNF4A-MODY-Patienten eine erhöhte Sensitivität gegenüber Sulfonylharnstoffen aufweisen. In der Regel sind beide Formen über einen längeren Zeitraum hinweg mit niedrigen medikamentösen Dosen ohne Insulin-Therapie gut einzustellen. Im weiteren Verlauf kann sich aber eine Insulinpflicht entwickeln. Beide Subtypen haben einen ähnlichen klinischen Verlauf, unterscheiden

sich aber darin, dass nur beim HNF1A-MODY häufig eine Glucosurie vorliegt. Der HNF1B-MODY nimmt eine Sonderstellung ein, da er einer Insulintherapie bedarf. Zusätzlich liegt ein hoch variabler Phänotyp an extrapankreatischen Manifestationen vor (auch bezeichnet als RCAD, Renal Cysts and Diabetes Syndrome). Neben Diabetes, der sich zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr manifestiert und bei nur etwa der Hälfte der Mutations-träger auftritt, können auch angeborene Anomalien in Pankreas, Niere, Leber und dem Genitaltrakt auftreten. Dabei finden sich am häufigsten Nierenzysten (25 bis 60%). Die molekulargenetische

www.ladr.de

DGKL Jahrestagung 2017

Die diesjährige Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL) steht unter dem Motto „Laboratoriumsmedizin – von Omics“ und „Big Data“ zur Grundversorgung“. Vom 11. bis zum 14. Oktober 2017 veranstaltet die DGKL in Oldenburg gemeinsam mit ihrer niederländischen Schwestergesellschaft „Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde“ (NVKC) ihre Jahrestagung.

Der wissenschaftliche Wandel wird auch die Laboratoriumsmedizin grundlegend ändern. Die klassischen, auf Einzelwerten basierenden bioanalytischen Untersuchungen, mit Methoden der klinischen Chemie, Hämatologie oder Mikrobiologie, werden in der Zukunft durch die parallele Messung Tausender Messgrößen der „Omics“-Methoden ergänzt. Neben den bisher ungelösten Herausforderungen an die Qualitätskontrolle bei der Erhebung von Omics-Daten werden Labormediziner und Klinische Chemiker in Zukunft immer mehr gefordert, die Datenvielfalt adäquat

zu interpretieren, um dem behandelnden Arzt weiterhin problemgerechte Befunde zur Verfügung stellen zu können. Die stets effizienter werdende Labordiagnostik ermöglicht es behandelnden Ärzten schon heute, ihre Diagnosen zeitnah abzusichern und zum Wohl ihrer Patienten umgehend Therapien einzuleiten. Bei der systematischen Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln könnten über neue Biomarker in Zukunft schon Hinweise auf Nebenwirkungen geben, bevor Symptome sichtbar werden. Das Rahmenprogramm bildet mit hochkarätigen Vorträgen, Preisverleihungen und musikalischen Beiträgen eine attraktive Atmosphäre um das wissenschaftliche Programm. Den Eröffnungsbeitrag über molekulare Maschinen hält der Chemie-Nobelpreisträger des Jahres 2016, Bernhard Lucas Feringa. Besuchen Sie uns in der Weser-Ems-Halle und diskutieren Sie mit Fachkollegen und Wissenschaftlern unterschiedlicher Disziplinen die neuesten Entwicklungen der Laboratoriumsmedizin. Wir freuen uns über Ihre lebhaften

MODY-Diagnostik erlaubt in Folge eine optimale, kosteneffiziente Therapie der Patienten: keine Therapie bei GCK-MODY und Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei HNF1A- und HNF4A-MODY. Zusätzlich wird die Untersuchung von Familienangehörigen auf die ursächliche Mutation ermöglicht. Das eröffnet die Chance einer rechtzeitigen Identifikation und Behandlung weiterer Betroffener.

Nutzen einer MODY-Gendiagnostik

Wie die CoDim-Studie ergab, betragen die jährlichen Behandlungskosten mit Insulin bzw. oralen Antidiabetika 251 €/Patient. Von den geschätzten bis zu 180.000 MODY-Patienten leiden 20-50% an einem nicht behandlungsbedürftigen GCK-MODY, also bis zu 36.000-90.000 Personen. Durch die korrekte Diagnose könnte bei diesen die unnötige medikamentöse Therapie abgesetzt werden. Neben dem positiven Effekt für den Betroffenen wäre von einem Einsparpotential für das Gesundheitssystem von ca. 9 bis 22,6 Mio. € auszugehen, sofern bei allen diesen Fällen ein Diabetes bereits diagnostiziert und behandelt worden wäre. Ein zusätzliches Einsparpotential ergibt sich bei den HNF1A- und HNF4A-MODY-Patienten. Hier liefert die kostengünstigere Behandlung mit Sulfonylharnstoffen gegenüber Insulin eine bessere Diabeteskontrolle mit einer geringeren Rate an zu erwartenden kostenintensiven Diabetes-assoziierten Folgeerkrankungen. Entsprechend wurde in einer kürzlich veröffentlichten US-amerikanischen Studie (Naylor et al. 2014) eine Kosteneffizienz der genetischen MODY-Testung errechnet, sobald der Anteil der MODY-Patienten am getesteten Gesamtkollektiv 6% beträgt. Eine Kostenersparnis ist gar zu erwarten, wenn der Anteil 30% oder mehr beträgt. Vor einer Testung kommt es also auf das Anlegen geeigneter Indikationskriterien an (siehe Tab. 1 und Tab. 2). Die Kosten einer genetischen Analyse für einen gesetzlich versicherten Patienten belaufen sich entsprechend EBM auf rund 400 bis 500 € pro Gen. Vor einer molekulargenetischen Diagnostik muss entsprechend des Gendiagnostikgesetzes eine Beratung und Aufklärung des Patienten erfolgen. Für einen symptomatischen Patienten kann bei vorliegendem Verdacht von jedem Arzt eine diagnostische molekulargenetische Untersuchung veranlasst werden. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und belasten im ambulanten Bereich nicht das Praxisbudget.

www.ladr.de



Teilnahme an der 14. Jahrestagung der DGKL in Oldenburg.

www.dgkl2017.de

Termin:

14. Jahrestagung der DGKL Laboratoriumsmedizin – von Omics und Big Data zur Grundversorgung
 11.-14. Oktober, Weser-Ems-Halle, Oldenburg
www.dgkl2017.de