

## MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young): häufig unterdiagnostiziert und fehlbehandelt

Bei Manifestation eines Diabetes im Kindes- und Jugendalter sowie im frühen Erwachsenenalter und während einer Schwangerschaft ist der „Maturity Onset Diabetes of the Young“ (MODY) eine wichtige Differentialdiagnose zum Typ-1- bzw. Typ-2-Diabetes und bedingt etwa 1–3 % der Fälle. Für die Bestimmung der richtigen Langzeitprognose und Wahl der optimalen Therapie ist für die betroffenen Patienten die molekulargenetische Diagnosestellung eines MODY essentiell.

Beim MODY wird durch einen dominant vererbten Defekt in einem einzelnen Gen eine Dysfunktion der Beta-Zellen verursacht. Der hierdurch bedingte Diabetes manifestiert

sich typischerweise vor dem 25. Lebensjahr bei oft schlanken Patienten, ist meist nicht insulinabhängig, und es werden in der Regel keine diabetesspezifischen Autoantikörper

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

Klinisches Bild	Typ-1-Diabetes	Typ-2-Diabetes, früh manifestierender	GCK-MODY	HNF1A-, HNF1B-, HNF4A-MODY (Transkriptionsfaktoren)
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 Erstlinienbehandlung	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

nachgewiesen (Abb. 1). In 80–90 % der Fälle wird MODY als Typ-1- oder Typ-2-Diabetes fehldiagnostiziert und dadurch fehlbehandelt.

- Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes in mindestens 2 Generationen einer Familie
- Manifestation vor dem 25. Lebensjahr
- keine pankreatischen Autoantikörper
- Evidenz für eine endogene Insulinproduktion (C-Peptid messbar)
- BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> bzw. keine Adipositas

Abb. 1. Indikationskriterien MODY

Die Diagnose MODY sollte aber bei Patienten nicht generell ausgeschlossen werden, wenn nicht alle diese Kriterien erfüllt sind. So kann das Fehlen von weiteren Diabetesfällen in der Familie oft durch milde Verlaufsformen bedingt sein oder durch das Auftreten von Neumutationen bei dem Patienten (ca. 8 %). Zusätzlich werden ca. 40 % der MODY-Patienten erst nach dem 25. Lebensjahr diagnostiziert, und ca. 8–9 % der unter 30-jährigen MODY-Patienten sind nicht schlank, sondern übergewichtig. Mehr als 50 % der MODY-Patienten erfüllen nicht alle genannten Indikationskriterien. Daher sollte ein MODY bei allen Formen des Gestationsdiabetes sowie bei früh manifestierendem Diabetes, wenn kein typischer Typ-1- oder Typ-2-Diabetes vorliegt, in Betracht gezogen werden.

Nur eine molekulargenetische Diagnostik erlaubt die Sicherung der Diagnose MODY, die Klassifikation des MODY-Subtyps und dadurch die Wahl der optimalen Therapie (Tab. 1). Für erstgradig Verwandte besteht ein 50%iges Risiko, ebenfalls die jeweilige Mutation zu tragen und dann mit >95%iger Wahrscheinlichkeit auch an MODY zu erkranken. Dieses Wissen ermöglicht die Früherkennung bei bisher asymptomatischen Angehörigen.

### Abgrenzung zum Typ-1-Diabetes

Patienten mit der klinischen Diagnose eines Typ-1-Diabetes mit einer über 2 oder 3 Generationen reichenden positiven Familienanamnese und Anzeichen einer fehlenden Insulinabhängigkeit sollten als MODY-Verdachtsfälle behandelt werden. Die Abwesenheit von Autoantikörpern gegen pankreatische Antigene und der Nachweis von messbaren Konzentrationen an C-Peptid bei Plasma-Glucose-Werten > 144 mg/dl bzw. > 8 mmol/l außerhalb der „Honeymoon-Periode“ (3 bis 5 Jahre nach Diagnosestellung) sprechen ebenfalls für das Vorliegen eines MODY, ebenso wie ein geringer Insulinbedarf über Jahre (< 0,5 Einheiten/kg/Tag) ohne Neigung zur Ketoazidose in Abwesenheit von Insulin (Tab. 1).

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
- hochsensitives 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
- extrapancreatische Manifestationen (angeborene Nierenanomalien, Nierenzysten, Pankreasatrophie, Genitaltraktanomalien, abnormale Leberfunktionstests)
- reduziertes Geburtsgewicht bei Mutationsträgern
- Hypomagnesiämie (44 %), Hyperuricämie und Gicht (20 %)

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

### Abgrenzung zum Typ-2-Diabetes

Bei Patienten, bei denen ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert wurde, die aber keine Anzeichen einer Insulinresistenz aufweisen (damit verbundene klinische Zeichen wie Acanthosis nigricans, Übergewicht, Bluthochdruck, Dyslipidämie und polyzystisches Ovarialsyndrom), sollte ein MODY in Betracht gezogen werden. Auch das Vorliegen einer erhöhten Sensitivität gegenüber Sulfonylharnstoffen kann auf einen MODY hinweisen sowie das Vorhandensein von im Vergleich zu Diabetes Typ-2-Patienten erhöhten HDL-Cholesteroll-Levels und niedrigeren Triglycerid-Levels oder erniedrigten Werten von hochsensitivem C-reaktivem Protein (CRP).

## Überblick über die häufigsten MODY-Formen

Inzwischen sind Defekte in 13 Genen identifiziert worden, die jeweils einen spezifischen MODY-Subtyp mit unterschiedlichem klinischen Verlauf auslösen. Vier Subtypen machen zusammen etwa 80–90 % der Fälle aus und sollen wegen ihrer klinischen Relevanz hier näher betrachtet werden (Tab. 2).

### GCK-MODY (MODY2)

Der GCK-MODY bedingt 20–50 % der MODY-Fälle (Tab. 2). Die Glucokinase (GCK) wirkt in den Beta-Zellen des Pankreas als „Glucose-Sensor“ bei der Insulinausschüttung, und inaktivierende Mutationen führen zu einer verminderten Glucose-stimulierten Insulinsekretion. Von Geburt an besteht bei 98 % der Patienten eine milde Nüchtern-Hyperglykämie (99–144 mg/dl bzw. 5,5–8 mmol/l), die über Monate oder Jahre stabil bleibt und in der Regel auf diätische Maßnahmen gut anspricht. Selten ist eine medikamentöse Behandlung nötig, und diabetische Spätkomplikationen sind selten. Der HbA1c-Wert ist typischerweise über dem Normalbereich, aber nicht höher als 7,5 %. Im oralen Glucosetoleranztest ist nur ein Anstieg von weniger als 55 mg/dl bzw. 3 mmol/l (oGTT; 2-Stunden-Glucose) messbar. Typischerweise ist bei einem Elternteil ebenfalls eine milde Hyperglykämie nachweisbar. Etwa 2 % aller schwangeren Frauen leiden an einem Gestationsdiabetes. Von diesen sind wiederum 2–5 % auf einen GCK-MODY zurückzuführen, der in der Regel nur einer Behandlung in der Schwangerschaft bedarf. Bei Schwangeren mit einem GCK-MODY besteht für das Kind ein Makrosomierisiko, wenn es nicht auch Träger der GCK-Mutation ist, was eine Anpassung der Therapie an das fetale Wachstum erfordert.

### HNF1A-MODY (MODY3)

HNF1A-Mody macht, wie GCK-MODY, etwa 20–50 % der MODY-Fälle aus. Es liegt typischerweise eine über mehrere Generationen bestehende Familienanamnese für Diabetes vor. Das *HNF1A*-Gen kodiert einen Transkriptionsfaktor, der in den pankreatischen Beta-Zellen Gene reguliert, die an der Insulinproduktion und Sekretion beteiligt sind sowie am Glucosemetabolismus und -transport. Bei Patienten mit HNF1A-MODY wird in der Kindheit noch eine normale Menge an Insulin produziert, doch kommt es zu einer progressiven Reduktion der Insulinsekretion mit Verlust der Betazellfunktion und Betazellmasse. Der Diabetes manifestiert sich typischerweise im Jugend- bzw. jungen Erwachsenenalter. Es liegt eine erniedrigte Nierenschwelle mit einer Glucosurie bei Blut-Glucose-Spiegeln < 180 g/dl bzw. < 10 mmol/l vor. Typischerweise steigt der

nur leicht erhöhte Nüchternglucosespiegel im oralen Glucosetoleranztest nach 2 Stunden stark an (> 90 mg/dl bzw. > 5 mmol/l). Das hochsensitive CRP ist meistens reduziert (CRP ≤ 0,2 mg/l) und das HDL-Cholesterin erhöht. HNF1A-MODY-Patienten haben ein ähnliches Risiko für diabetische Spätkomplikationen wie Typ-1- und Typ-2-Diabetiker. Sie zeigen eine erhöhte Sensitivität gegenüber Sulfonylharnstoffen und sind in der Regel über einen längeren Zeitraum hinweg mit niedrigen medikamentösen Dosen ohne Insulintherapie gut einzustellen, obwohl sich aber im weiteren Verlauf eine Insulinpflicht entwickeln kann.

### HNF4A-MODY (MODY1)

HNF4A-Mody bedingt ca. 5–10 % der MODY-Fälle. Das *HNF4A*-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Pankreas, der Aufrechterhaltung der Beta-Zell-Masse und der Regulation der Glucose-stimulierten Insulinsekretion spielt. Das klinische Bild des HNF4A-MODY ist dem des HNF1A-MODY sehr ähnlich, aber es besteht keine erniedrigte Nierenschwelle für Glucose. Eine *HNF4A*-Analyse kann daher auch dann in Frage kommen, wenn der Verdacht auf einen HNF1A-MODY besteht, aber keine Mutation identifiziert werden konnte. Schwangerschaften, bei denen eines der Elternteile Träger einer *HNF4A*-Mutation ist, bedürfen besonderer Aufmerksamkeit. Wenn das Kind ebenfalls Mutationsträger ist, besteht ein erhöhtes Risiko für ein gesteigertes Geburtsgewicht (durchschnittlich 790 g) sowie ein Makrosomie-Risiko von 56 %. Zusätzlich liegt ein 15%iges Risiko für eine transiente neonatale Hypoglykämie vor, die aber auch persistieren kann und dann in der Regel auf eine Behandlung mit Diazoxid anspricht.

### HNF1B-MODY (MODY 5)

HNF1B-MODY macht ca. 2–6 % der MODY-Fälle aus und ist mit einem hoch variablen Phänotyp an extrapankreatischen Manifestationen verbunden (auch bezeichnet als RCAD, Renal Cysts and Diabetes Syndrome). HNF1B ist ein Transkriptionsfaktor, der die Expression von Genen in unterschiedlichen Geweben wie dem Pankreas, der Niere, der Leber und dem Genitaltrakt reguliert und auch während der Embryonalentwicklung aktiv ist. Ein Defekt im *HNF1B*-Gen kann neben Diabetes, der sich zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr manifestiert und bei nur etwa der Hälfte der Mutationsträger auftritt, auch angeborene Anomalien in den genannten Organen auslösen. Am häufigsten finden sich Nierenzysten (25–60 %), eine Atrophie des Pankreas und/oder eine exokrine Pankreasinsuffizienz (10–40 %), Missbildungen des Genitaltraktes

(bei erwachsenen Patienten bei 45 % der Frauen und 10–30 % der Männer) und eine abnorme Leberfunktion (bei erwachsenen Patienten bei 40–85 %). Der Verlauf des Diabetes ähnelt dem von HNF1A-MODY, wobei aber eine höhere Insulinresistenz vorliegt. Bis zu 50–60 % der Mutationen sind bei dem Patienten neu entstanden, sodass hier keine positive Familienanamnese vorliegt. Anders als Defekte in den Transkriptionsfaktoren HNF1A und HNF4A bedarf der HNF1B-MODY einer Insulintherapie.

### Molekulargenetische Diagnostik

Die MODY-Diagnostik erfolgt bei symptomatischen Patienten durch eine Mutationsanalyse der entsprechenden Gene. Dabei können mittels Sequenzierung kleinere Genveränderungen nachgewiesen werden, während die MLPA-Analyse den Nachweis von größeren Deletionen und Duplikationen erlaubt. Liegt kein Verdacht auf einen spezifischen MODY-Subtyp vor, erfolgt eine Stufendiagnostik gemäß der beschriebenen Häufigkeiten der Subtypen. Als Material werden 5 ml EDTA-Blut benötigt.

Gemäß Gendiagnostikgesetz besteht bei diagnostischen genetischen Untersuchungen Aufklärungspflicht seitens des veranlassenden Arztes. Bitte senden Sie uns daher nach erfolgter Aufklärung den ausgefüllten und unterschriebenen Einsendeschein für die genetische Untersuchung zusammen mit der Probe zu. Diese Untersuchungen belasten nicht Ihr Budget. Bei Privatpatienten empfiehlt sich das Einreichen eines Kostenvoranschlages bei der Krankenkasse mit der Einholung einer Kostenübernahmeerklärung.

### Literatur

- Ellard, S., et al. „Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young.“ *Diabetologia* 51.4 (2008): 546-553.
- Murphy, Rinki, Sian Ellard, and Andrew T. Hattersley. „Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic  $\beta$ -cell diabetes.“ *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 4.4 (2008): 200-213.
- Knebel, B., D. Muller-Wieland, and J. Kotzka. „Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY): Eine monogene Form der pankreatischen  $\beta$ -Zell-Dysfunktion.“ *Diabetologie und Stoffwechsel* 5.03 (2010): 176-183.
- Gardner, D. S., and E. Shyong Tai. „Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY).“ *Diabetes Metab Syndr Obes* 5 (2012): 101-108.

Abrechnung		
Stufendiagnostik	EBM	GOÄ
Stufe 1: <i>HNF1A</i> -Gen	11513 x 7, 11512	3922 x 13, 3926 x 12, 3924 x 11
<i>GCK</i> -Gen	11513 x 5, 11512	3922 x 11, 3926 x 10, 3924 x 11
Stufe 2: <i>HNF4A</i> -Gen	11513 x 5, 11512	3922 x 11, 3926 x 10, 3924 x 10
Stufe 3: <i>HNF1B</i> -Gen	11513 x 6, 11512	3922 x 10, 3926 x 9, 3924 x 10
Ziffern pro Einsendung einmalig	11301, 11302, 40100	3920, 80, 95, Transport

**Abrechnungsziffern EBM (Stand: 2. Quartal 2017)** 11513 (524 Punkte, 57,07 €); 11512 (1.229 Punkte, 129,41 €); 11301 (224 Punkte, 23,59 €); 11302 (927 Punkte, 97,61 €); 40100 (2,60 €)

**Abrechnungsziffern GOÄ** 3922 (33,52 €/1,15-fach); 3926 (134,06 €/1,15-fach); 3924 (20,11 €/1,15-fach); 3920 (60,33 €/1,15-fach); 80 (40,22 €/2,3-fach); 95 (3,50 €/1-fach)

Haben Sie Fragen? Ihr LADR Labor vor Ort berät Sie gern:

**LADR Laborzentrum  
Baden-Baden**  
T: 07221 2117-0

**LADR Laborzentrum  
Büdelsdorf**  
T: 04331 70820-20

**LADR Laborzentrum  
Leer**  
T: 0491 45459-0

**LADR Laborzentrum  
Plön**  
T: 04522 504-0

**LADR Laborzentrum  
Berlin**  
T: 030 301187-0

**LADR Zentrallabor  
Dr. Kramer & Kollegen**  
T: 04152 803-0

**Hormonzentrum  
Münster**  
T: 0251 87113-23

**LADR Laborzentrum  
Recklinghausen**  
T: 02361 3000-0

**LADR Laborzentrum  
Braunschweig**  
T: 0531 31076-100

**LADR Laborzentrum  
Hannover**  
T: 0511 90136-0

**LADR Laborzentrum  
Neuruppin**  
T: 03391 3501-0

**LADR Laborzentrum  
Bremen**  
T: 0421 4307-300

**LADR Laborzentrum  
Nord-West**  
T: 05923 9887-100

**LADR Laborzentrum  
Paderborn**  
T: 05251 288 187-0

LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR  
Lauenburger Straße 67, 21502 Geesthacht, T: 04152 803-0, F: 04152 803-369, [interesse@LADR.de](mailto:interesse@LADR.de), [www.LADR.de](http://www.LADR.de)  
Weitere Fachinformationen unter [www.LADR.de/informationen](http://www.LADR.de/informationen)

Die LADR GbR dient ausschließlich der Präsentation des LADR Laborverbundes unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.