



Arztinformation

▶ **ERBLICHER DIABETES**

LEITSYMPTOM: DIABETES MIT ERSTMANIFESTATION UNTER DEM 45. LEBENSJAHR

▶ Genetische Differentialdiagnose

Es gibt eine große Anzahl monogenetisch bedingter Syndrome und Stoffwechselerkrankungen, die mit einem Diabetes vergesellschaftet sein können. Die häufigsten sind:

- ▶ **MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young)-Diabetes** und
- ▶ **MIDD (Maternal Inherited Diabetes and Deafness)**

▶ Merkmale des MODY (Maturity Onset Diabetes Of the Young)

Der MODY ist klinisch schwer zu diagnostizieren, da er sowohl typische Merkmale des Diabetes mellitus Typ 1 als auch typische Merkmale des Diabetes mellitus Typ 2 aufweist und somit häufig fälschlicherweise einer dieser beiden Hauptformen des Diabetes mellitus zugeteilt wird.

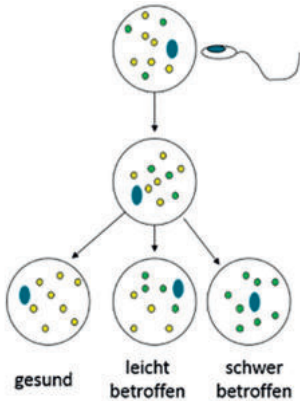
- ▶ Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 2 Manifestation meistens bereits vor dem 45. Lebensjahr
- ▶ nur selten begleitendes metabolisches Syndrom
- ▶ autosomal dominanter Erbgang, daher Familienanamnese in der Regel positiv
- ▶ Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 meistens keine Auto-Antikörper nachweisbar, bei vielen MODY- Formen keine Insulintherapie erforderlich

Übersicht: MODY-Formen

	MODY	Pathophysiologie	Merkmale	Therapie
HNFA4	1	B-Zell Dysfunktion	Neonatale Hyperinsulinämie, niedrige Triglyceride	Sulfonylharnstoff
GCK	2	B-Zell Dysfunktion	Hyperglykämie im Neugeborenenalter	Diät
HNFA1	3	B-Zell Dysfunktion	Glykosurie	Sulfonylharnstoff
PDX1	4	B-Zell Dysfunktion	Bei Homozygotie Pankreasagenesie	Diät, OAD oder Insulin
HNFA1B	5	B-Zell Dysfunktion	CAKUT-Formenkreis, Pankreashypoplasie	Insulin
NEUROD1	6	B-Zell Dysfunktion	Diagnosestellung im Erwachsenenalter	OAD oder Insulin
KLF11	7	B-Zell Dysfunktion	Ähnliche Präsentation wie D.m. Typ 2	OAD oder Insulin
CEL	8	endokrine und exokrine Pankreas-Dysfunktion	Exokrine Insuffizienz, Lipomatose	OAD oder Insulin
PAX4	9	B-Zell Dysfunktion	Mögliche Ketoazidose	Diät, OAD oder Insulin
INS	10	Insulin-Genmutation	Auch PNDM	OAD oder Insulin
BLK	11	Insulin-Sekretionsdefekt	Übergewicht, relativer Insulin-Sekretionsdefekt	Diät, OAD oder Insulin
ABCC8	12	K-Kanal-Dysfunktion	Homozygot: PNDM Heterozygot: transienter neonatale Diabetes	OAD (Sulfonylharnstoff)
KCNJ11	13	K-Kanal-Dysfunktion	Homozygot: PNDM	Diät, OAD oder Insulin
APPL1	14	Insulin-Sekretionsdefekt		Diät, OAD oder Insulin

▶ Merkmale des MIDD (Maternal Inherited Diabetes and Deafness)

- ▶ Manifestation meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr
- ▶ fast immer besteht begleitend eine Innenohrschwerhörigkeit
- ▶ maternale Vererbung über die mitochondriale DNA



Mitochondriale Vererbung:

Pathogene Veränderungen des mitochondrialen Genoms werden maternal vererbt, da die Mitochondrien ausschließlich über die Eizelle der Mutter an Nachkommen weitergegeben werden. Da das Verhältnis von gesunder zu pathogener veränderter mitochondrialer DNA bei Betroffenen (auch wenn diese aus derselben Familie kommen) unterschiedlich sein kann und auch von Gewebe zu Gewebe derselben Person stark variieren kann (Heteroplasmie, mitotische Segregation in den Geweben), sind sowohl die Verläufe der Erkrankung als auch die Organbeteiligungen variabel und nicht vorhersehbar.

■ DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

▶ Diagnostischer Algorithmus MODY

Die Diagnose MODY wird primär über die genetische Untersuchung gestellt. Über eine NGS-Panel-Untersuchung, bei der alle 14 bisher bekannten ursächlichen Gene zeitgleich analysiert werden, kann die Diagnose korrekt gestellt oder auch weitestgehend ausgeschlossen werden.

Mögliche Indikationen zur humangenetischen Diagnostik bei V.a. MODY:

- ▶ Schwangerschaftsdiabetes
- ▶ Diabetes mellitus vor dem 45. Lebensjahr, der sich nicht klar dem Typ 1 oder Typ 2 zuordnen lässt
- ▶ Anhaltend niedriger Insulinbedarf
- ▶ V.a. Diabetes mellitus Typ 1 ohne Nachweis von Auto-Antikörpern
- ▶ Positive Familienanamnese vereinbar mit autosomal dominantem Erbgang
- ▶ V.a. D.m. Typ 1 mit persistierendem Nachweis von C-Peptid
- ▶ Diabetes und positive Familienanamnese für Fehlbildungen von Niere und/oder Pankreas oder Nierenzysten

▶ Diagnostischer Algorithmus MIDD

Am häufigsten ist die **Mutation m.3243 A>G**, die auch mit dem **MELAS-Syndrom assoziiert ist**, ursächlich für den mitochondrialen Diabetes. Auf das Vorliegen dieser Variante sollte bei V.a. MIDD in erster Stufe gezielt getestet werden. Seltener sind jedoch auch andere Mutationen im mitochondrialen Genom als Ursache beschrieben, so dass in zweiter Stufe eine Komplettssequenzierung der mitochondrialen DNA erfolgen kann. Der Nachweis aus Blut kann schwierig sein, da der Heteroplasmiegrad des Blutes sich im Laufe des Lebens zugunsten der gesunden mitochondrialen DNA verschieben kann und somit die Diagnostik aus dem Blut schwieriger wird. Gegebenenfalls kann die Untersuchung eines zweiten Gewebes sinnvoll sein.

Mögliche Indikationen zur humangenetischen Diagnostik bei V.a. MIDD:

- ▶ Diabetes und Innenohrschwerhörigkeit
- ▶ Schwangerschaftsdiabetes
- ▶ Positive Familienanamnese vereinbar mit maternalem Erbgang

▶ Mutationsdetektionsraten

- ▶ Es wird davon ausgegangen, dass mindestens 1 - 2 % aller Diabetiker einen **MODY** haben, davon sind die meisten nicht korrekt als solcher diagnostiziert.
- ▶ Bei ca. 1 % aller Diabeteserkrankungen handelt es sich um eine **mitochondrial vererbte Form (MIDD)**.

Clinical Utility / Klinischer Wert der humangenetischen Diagnostik

Die exakte molekulargenetische Diagnostik ist wichtig für

- ▶ die Prognose hinsichtlich vaskulärer Komplikationen
- ▶ die Therapieempfehlung
- ▶ die genetische Beratung von Betroffenen und deren Familien hinsichtlich eines Wiederholungsrisikos

MODY: Die korrekte Diagnose ist gerade beim MODY von entscheidender Bedeutung. Denn die Therapieempfehlungen und auch das Risiko für die Entwicklung von makro- und mikrovaskuläre Komplikationen hängen maßgeblich vom Genotyp ab.

MIDD: Da mitochondriale Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose einhergehen, ist eine Metformintherapie kontraindiziert. Bei mitochondrial vererbtem Diabetes besteht ein hohes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, sodass entsprechende Kontrollen empfohlen werden. Häufig ist eine Insulintherapie zur Blutzuckereinstellung notwendig.

ERBLICHER DIABETES

Leitsymptom

Diabetes mellitus vor dem 45. Lebensjahr

Genetische Ursachen

MODY: heterogen (14 assoziierte Gene bekannt), MIDD: am häufigsten Nachweis der mitochondrialen Mutation m.3243A>G, seltener andere Mutationen der mitochondrialen DNA

Häufigkeit

Mindestens 1 - 2 % der Diabetesfälle

Erbgang

Autosomal dominant (MODY) oder maternal (MIDD)

Manifestation

Von Kindheit bis ins hohe Erwachsenenalter möglich. Meistens vor dem 45. Lebensjahr.

Verlauf

Abhängig von der ursächlichen genetischen Veränderung. Das Spektrum reicht von nicht behandlungsbedürftigen Formen ohne nennenswertes Risiko für assoziierte Komplikationen (GCK-assoziiertes MODY) bis zu prognostisch ungünstigen und schwer einstellbaren Formen.

REFERENZEN

Suzuki et al. Diabetes Res Clin Pract., 2003; 59(3):207-17

Wang et al. Biochem Biophys Res Commun, 2006; 340(2): 583-8

Tim J. McDonald and Sian Ellard, Annals of Clinical Biochemistry, 2013; 50(5): 403-415

■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter www.mgz-muenchen.de



Prof. Dr. med.
Elke Holinski-Feder
Fachärztinnen für Humangenetik



PD Dr. med.
Angela Abicht

Dr. med. Stefanie Balg

Brigitte Schönfeld

Dr. med. Teresa Neuhann

Dr. med. Kerstin Becker

Daniela González Fassrainer

Dr. med. Verena Steinke-Lange

Dr. med. Yvonne Müller-Koch

Dr. med. Anne Behnecke

Fachärztinnen für Humangenetik

Dr. med. Silja Gnann

Fachärztin für Innere Medizin

Fachärztin für Humangenetik, in Weiterbildung

PD Dr. med. Isabel Diebold

Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin

Fachärztin für Humangenetik, in Weiterbildung

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

PD Dr. med. Angela Abicht

Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ



Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de