

Molekulargenetische Diagnostik

Maturity onset diabetes of the young (MODY-Diabetes)

Glukokinase-Gen (GCK, MIM 138079)

Hepatic Nuclear Factor 1 alpha (HNF1alpha, MIM 142410)

Hepatic Nuclear Factor 4 alpha (HNF4 alpha, TCF14, MIM 600281)

Indikationen:

- vor dem 25. Lebensjahr auftretender, nicht Insulin-abhängiger Diabetes mellitus mit familiärer Häufung ohne Nachweis von Insulin-Antikörpern
- Differentialdiagnostik des Typ-II Diabetes
- Familienangehörige von Patienten mit nachgewiesener MODY-Mutation

Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Eine besondere Form des nicht Insulin-abhängigen Diabetes mellitus (Typ 2 Diabetes) ist der Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY), der in sehr jungen Lebensjahren (in der Regel vor dem 25. Lebensjahr) auftritt. Er betrifft ca. 5% der Patienten mit Typ 2 Diabetes. Mutationen in mindestens sechs verschiedenen Genen wurden bislang als Ursache der klinisch heterogenen Erkrankung identifiziert: Das Enzym Glukokinase (MODY2), sowie die Transkriptionsfaktoren Hepatic Nuclear Factor-4 α (HNF4 α , MODY1), Hepatic Nuclear Factor-1 α (HNF1 α , MODY3), Insulin Promoter Factor-1 (IPF-1, MODY4), HNF1 β (MODY5) und NeuroD/BETA2 (MODY6). Charakteristisch für MODY sind die frühe Manifestation, der autosomal dominante Erbgang mit hoher Penetranz, d. h. es sind in der Regel mehrere aufeinanderfolgende Generationen in einer Familie betroffen, sowie das Fehlen der typischen Zeichen des Metabolischen Syndroms.

Die klinische Manifestation ist abhängig von dem jeweils ursächlichen Gendefekt. Die häufigsten Formen sind MODY2 (ca. 15% der Fälle) und MODY3 (ca. 69% der Fälle). In etwa 10% der klinisch betroffenen Familien muß zumindest ein noch unbekanntes weiteres Gen verantwortlich sein.

Kriterien zur Diagnose des MODY-Diabetes:

- Manifestation vor dem 25. Lebensjahr
- Body-Mass-Index unter 25
- Ausschluß eines Typ1-Diabetes
- Auftreten eines Diabetes mellitus in zwei oder drei Generationen einer Familie

MODY Typ 3 betrifft etwa 70% der Patienten mit einem MODY-Diabetes. Er beruht auf verschiedenen Punktmutationen in den Exons 1-10 und im Promotor des Transkriptionsfaktors HNF1 α (Hepatic Nuclear Factor 1 α). Dieses Protein wird u. a. in der Leber und in den β -Zellen des Pankreas exprimiert und reguliert die Transkription des Insulin-Gens und verschiedener weiterer Gene. Mutationen des HNF1 α -Gens führen zu einer progredienten Beeinträchtigung der β -Zellfunktion und damit zu einer eingeschränkten Insulinsekretion. MODY3 manifestiert sich häufig während der Pubertät durch ausgeprägte Hyperglykämie mit einer auffallend erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Sulfonyl-

harnstoffpräparaten sowie gutes Ansprechen auch auf geringe Insulinmengen. Unbehandelt führt diese Form des MODY-Diabetes bei mind. 30% der Patienten zu den bekannten Gefäßkomplikationen und wird insulinpflichtig.

MODY Typ 2 betrifft etwa 15% der Patienten. Er ist auf verschiedene Punktmutationen und Deletionen in den Exons 1-10 des Glukokinase-Gens zurückzuführen. Mehr als 150 verschiedene Mutationen des Gens sind bislang beschrieben. Die Glukokinase wird in der Leber und in den β -Zellen des Pankreas exprimiert. In den β -Zellen des Pankreas ist das Enzym Glukokinase Bestandteil des Glucose-Sensor-Systems und somit essentiell für die adäquate Insulinsekretion. Inaktivierende Mutationen des Gens führen dazu, daß der aktuelle Blutzuckerwert etwas zu niedrig gemessen wird, so daß im Mittel eine milde Hyperglykämie resultiert. Die Blutzuckerwerte bleiben in der Regel stabil, führen nicht zu für den Diabetes mellitus üblichen Gefäßschäden und sind dann nicht behandlungspflichtig. MODY2 manifestiert sich häufig während einer Schwangerschaft als Gestationsdiabetes.

MODY Typ 1 wird verursacht durch Mutationen im Gen für den Transkriptionsfaktor HNF4 α . Die Pathophysiologie des MODY Typ 1 ähnelt der des MODY Typ 3, da beide Transkriptionsfaktoren ein vergleichbares Expressionsmuster zeigen und HNF4 α die Expression von HNF1 α reguliert.

Da die MODY-Erkrankung zu 80% durch Mutationen im HNF1 α - oder Glukokinase-Gen verursacht wird, werden zunächst diese beiden Gene analysiert. Bei den von uns untersuchten Patienten wurden bislang bei 28% aller Patienten Mutationen in einem dieser beiden Gene nachgewiesen. Bei unauffälligem Befund kann bei entsprechender Indikation auch die Untersuchung des Transkriptionsfaktors HNF4 α erfolgen.

Die Analyse weiterer Gene, die zu MODY-Diabetes führen, kann zur Zeit nur im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen erfolgen.

Methode:

DNA-Extraktion; PCR, vollständige DNA-Sequenzierung des Glukokinase-Gens und des Gens für HNF1 α ; nach Rücksprache vollständige Sequenzierung des Gens für HNF4 α .

Untersuchungsmaterial:

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung: 6 - 8 Wochen

Literatur

Fajans SS et al. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young (2001) N Engl J Med 345: 971-980

Winter WE and Silverstein JH. Molecular and genetic bases for maturity onset diabetes of the youth (2000) Curr Opin Pediatr 12: 388-393

Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: Clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity (1998) Diabet Med 15: 15-24

Stride A and Hattersley AT. Different genes, different diabetes: Lessons from maturity-onset diabetes of the young (2002) Ann Med 34: 207-216

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern.

Stand 02/2005