

## **Schwanger, schlank und trotzdem Diabetes? - MODY**

Bei einem Gestationsdiabetes handelt es sich um eine erstmals in der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukosetoleranzstörung. Sie ist die häufigste Erkrankung in der Schwangerschaft. Die Häufigkeit ist allerdings aufgrund unterschiedlicher Grenzwerte und unterschiedlicher Screening Untersuchungen in den verschiedenen Ländern nach Daten der Literatur schwankend (1-20 %). In Deutschland wurde 2010 eine Prävalenz von 3,7 % und 2011 bereits von 4,4 % angegeben (Kleinwechter et al., 2012). Die Häufigkeit hat in den letzten Jahren zugenommen.

Ein Gestationsdiabetes stellt die häufigste Ursache für einen intrauterinen Fruchttod dar. Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Makrosomie des Kindes und kann dadurch zu Geburtskomplikationen, wie z.B. einer Verletzung der Mutter oder Schädigung des Kindes (Schulterdystokie) führen. Postnatal besteht ein erhöhtes Risiko für Atemstörungen, eine Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperbilirubinämie und/oder Hypoglykämien. Ein Gestationsdiabetes ist des Weiteren mitverantwortlich für die familiäre Neigung zu Diabetes und Übergewicht der Kinder. Es besteht kein erhöhtes Risiko für die klassischerweise beim Diabetes bekannten Langzeitkomplikationen.

Die AWMF Leitlinie „Gestationsdiabetes“ definiert Risikogruppen und spricht Empfehlungen für eine Diagnostik und die entsprechenden Grenzwerte in der Schwangerschaft aus.

Empfohlen in der Leitlinie ist ein oraler Glukosetoleranztest mit 75 g Glukose zwischen der 24+0 bis 27+6 SSW. Es erfolgt eine Nüchternbestimmung der Glukose, sowie eine Bestimmung ein und zwei Stunden nach Trinken der Glukoselösung. Erfolgt nur eine Bestimmung nüchtern und nach 1 Stunde werden ca. 2,1% aller Schwangeren mit einem Diabetes übersehen. In der Mutterschaftsrichtlinie wird der 50 g Glukosetoleranztest empfohlen. Hierbei wird der Glukosewert einmalig nach einer Stunde gemessen. Bei Werten >135 mg/dl wird ein OGGT mit 75 g Glukose empfohlen. Die Falsch negativ Rate liegt nach den Daten der Literatur bei ca. 20%. Zusätzlich werden die Schwangeren mit einer isolierter Erhöhung des Nüchternwertes (ca. 8,3%) übersehen. Als Gestationsdiabetes wird das Erreichen oder Überschreiten von mindestens einem der 3 Grenzwerte im venösen Plasma gewertet. Folgende Grenzwerte gelten für den 75 g OGGT entsprechend den Leitlinien der AWMF:

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Diagnose-Grenzwerte</b>	
	(mg/dl)	(nmol/l)
24+0-27+6 SSW		
Nüchtern	92	5.1
Nach 1 Stunde	180	10.0
Nach 2 Stunden	153	8.5

2% aller Fälle mit einem Gestationsdiabetes haben eine Mutation im Glukokinase-Gen (MODY 2). Beim MODY handelt es sich um einen Erwachsenenidiabetes der bei Jugendlichen auftritt (Maturity onset diabetes of the young). Er wird autosomal dominant vererbt.

Klassischerweise ist er früh manifest. Etwa 2-5 % der Diabetiker haben einen MODY. Es gibt mittlerweile 13 Typen (MODY 1-13). Ursächlich sind Genveränderungen in den Genen des Glukosestoffwechsels, wodurch es zu einem genetischen Defekt der  $\beta$ -Zellen des Pankreas kommt. Die Patienten mit einem MODY sind in aller Regel schlank und haben nur selten Übergewicht. Beim MODY 2 liegen Genveränderungen im Glukokinase-Gen (GCK Gen) vor. Die Patienten haben eine milde Hyperglykämie mit persistierender erhöhter Nüchternglukose (100-160 mg/dl) von Geburt an. Im OGGT kommt es nur zu einem leichten Anstieg (2 h) von ca. 40 mg/dl. Der Beginn ist im Kindes- bis Erwachsenenalter. Die Patienten haben meist keinen Insulinbedarf, sondern können meist diätetisch behandelt werden. Es treten kaum

*Spätkomplikationen auf. Da viele Mutationsträger asymptomatisch sind, sollte man in jedem Fall bei Nachweis eines MODY 2 die Eltern und andere Familienmitglieder untersuchen.*

*Für die Betreuung in der Schwangerschaft spielt der Genotyp des Kindes, der Mutter und des Vaters eine wichtige Rolle. Ist die Mutter Anlageträgerin für eine GCK Mutation, das Kind aber nicht, ist das Risiko einer Makrosomie des Kindes durch die erhöhten Glukosespiegel der Mutter erhöht (durchschnittlich 600g schwerer, Spyer et al. 2009).*

*Sind Mutter und Kind Anlageträger für eine GCK Mutation findet ein normales Wachstum des Kindes statt. Sind der Vater und das Kind Anlageträger, die Mutter aber gesund, kann durch den vermehrten Glukosebedarf des Kindes eine Wachstumsverzögerung des Kindes eintreten. Es wird daher empfohlen, in diesen Familien serielle Ultraschalluntersuchungen durchzuführen, um das Wachstum des Kindes gut zu monitoren.*

*Beim MODY 1 und 3 liegen Genveränderungen im HNF1A- und HNF4A-Gen vor. Die Patienten haben deutlichere Hyperglykämien, meist schon im Kindesalter oder Pubertät. Es besteht eine deutlich verminderte Insulinsekretion, die im Verlauf weiter abnimmt. Die optimale Therapie ist zu Beginn die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, erst später muss ggfs. auf Insulin umgestellt werden. Spätkomplikationen treten genau so häufig wie bei D.M. Typ I/II auf. Bei Vererbung über die Mutter erkranken die Betroffenen durchschnittlich 10 Jahre früher. Bei Weitergabe der HNF4A-Mutation an ein Kind kann es zur Makrosomie des Kindes kommen, unabhängig, ob die Mutter selber einen Gestationsdiabetes entwickelt oder nicht. Die Anlageträger sind durchschnittlich 790 g schwerer als nicht betroffene Geschwisterkinder. Auch 46% der betroffenen Kinder von betroffenen Vätern und gesunden Müttern sind makrosom. Dieses bedeutet, dass hierbei der fetale Genotyp eine wichtige Rolle zu spielen scheint und nicht nur die mütterlichen Glukosespiegel. Nach der Geburt haben viele Kinder mit einer HNF4A Mutation milde hyperinsulinämische Hypoglykämien (Pearson et al. 2007).*

**Fazit:**

*Zusammenfassend sollte man an einen MODY denken, wenn man eine schlanke Patientin mit einem Gestationsdiabetes hat, insbesondere, wenn die Familienanamnese positiv ist und milde Hyperglykämien vorliegen. Das Geburtsgewicht der Kinder ist abhängig von fetalem, maternalem und paternalem Genotyp. Daher muss man eine individuelle Therapie planen. Durch eine gezielte genetische Untersuchung hat man die Möglichkeit den MODY Typ zu definieren und hierdurch Therapieschemen individuell zu beginnen. Das Geburtsmanagement kann verbessert werden, die Prognose besser eingeschätzt werden und die Patienten und Familien individueller betreut werden.*



[Dr. med. Rixa Woitschach, Fachärztin für Humangenetik](#)