Monogene Diabetesformen: Von der Genetik zur personalisierten Medizin

Valérie M Schwitzgebel, Genf
Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Abstract

Bisher wurden Menschen mit einer chronischen Hyperglykämie als Diabetes Typ 1 oder Typ 2 diagnostiziert. Wir wissen nun, dass Diabetes durch verschiedene Faktoren verursacht werden kann; dazu gehören Defekte eines einzelnen Gens, die mindestens 1 %, im Kindesalter bis zu 4 % aller Diabetesursachen ausmachen. Diagnostische Fehler sind gängig, da sich die klinischen Ausdrucksformen der einzelnen Diabetesformen überlappen: Über 90 % werden nicht korrekt diagnostiziert. Die ersten Symptome des monogenen Diabetes können kurz nach der Geburt auftreten, oder irgendwann später im Verlaufe des Lebens. Diese Übersicht beschreibt die am häufigsten betroffenen Gene des monogenen Diabetes und vermittelt auch einige Informationen zu selteneren Diabetesformen. Gewisse Gene sind an der Entwicklung der Betazellen beteiligt und führen oft zur Abnahme der Zahl dieser Zellen, während andere in Funktion und Erhaltung der Betazellen eingreifen. Es wird auch auf monogene Formen von Autoimmundiabetes eingegangen. Die genetische Diagnose kann die Wahl der Therapie und die Prognose beeinflussen, und ermöglicht die genetische Beratung der Familie. Das genetische Screening wird mehr und mehr mittels der «next generation»-Sequenzierung durchgeführt, da diese immer leistungsfähiger, zugänglicher und kostengünstiger wird.

Einführung

Die International Diabetes Federation (IDF) schätzte 2015 die Anzahl Diabetiker weltweit auf 415 Millionen (www.diabetesatlas.org). Obwohl all diese Menschen definitionsgemäss an einem Diabetes leiden *(Tab. 1)*, ist die Ursache nicht bei allen dieselbe. Die verschiedenen Diabetesformen werden nach der amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) in vier grosse Kategorien eingeteilt[1] *(Tab. 2)*. Beim Diabetes Typ 1 (DT1) führt die Zerstörung der Betazellen zu einem absoluten Insulinmangel. Der Diabetes Typ 2 (DT2) kennzeichnet sich durch eine progressive Abnahme der Insulinproduktion, kombiniert mit einer Insulinresistenz aus. Drittens spezifische Diabetesformen anderer Ursachen, wie monogene Diabetessyndrome, Diabetesformen die zu Beginn mit einer exokrinen Funktionsstörung (Cystische Fibrose) einhergehen, sowie durch Toxine oder Medikamente wie Cyclosporin oder Steroide bedingte Diabetesformen. Schlussendliche der Schwangerschaftsdiabetes, der verschiedene Ursachen haben kann.

1	Typ 1	Zerstörung der Betazellen
2	Typ 2	Progressive Abnahme der Insulinsekretion Insulinresistenz
3	Spezifische Diabetesformen anderer Ursachen	Monogene Diabetessyndrome (z. B. Neugeborenen-Diabetes, Maturity Onset Diabetes of the Young - MODY) Krankheiten des exokrinen Pankreas (z. B. cystische Fibrose) Toxine oder Medikamente (z. B. Ciclosporine)
4	Schwangerschaftsdiabetes (2. oder 3. Trimenon)	Verschiedene Ursachen

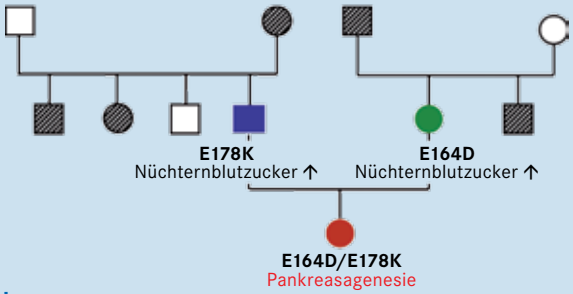
Tabelle 2: Klassifizierung der verschiedenen Diabetesformen

Glucoseintoleranz
• Blutglucose nüchtern 5.6–6.9 mmol/l • Blutglucose 2 Std. nach einer Mahlzeit 7.8–11.1 mmol/l
Diabetes
• Blutglucose ≥ 7 mmol/l nüchtern oder • Blutglucose ≥ 11 mmol/l 2 Std. nach Glucosebelastung oder • HbA1c ≥ 6.5 %

Tabelle 1: Definition des Diabetes

Fall 1: Termingeborenes

- Neugeborenes mit intrauterinem Wachstumsrückstand (GG 2140 g am Termin)
- Diabetes am 12. Lebenstag diagnostiziert (Hyperglykämie 43 mmol/l)
- Insulinbehandlung, trotzdem fehlende Gewichtszunahme
- Exokrine Pankreasinsuffizienz, Gewichtszunahme nach Substitution der Pankreasenzyme
- Diagnose: Heterozygote gemischte Mutation *PDX1*
- Günstiger Verlauf unter Doppeltherapie mit Insulin und Pankreasenzymen.



Fall 1: Stammbaum

Beide Eltern sind Träger für die heterozygote Mutation *PDX1*. Das Kind mit der Pankreasagenesie trägt die doppelte Mutation *PDX1*.

■ Familienmitglieder die einen Diabetes und wahrscheinlich eine heterozygote Mutation (*E164D* und *E178K*) haben, aber nicht genetisch untersucht werden konnten.

Tabelle 3: Fall 1: Termingeborenes

Monogene Diabetesformen

Die Prävalenz des monogenen Diabetes wird auf 1–4 % aller Diabetiker geschätzt[2]. Monogene Diabetes beruhen auf dem Defekt eines einzelnen Gens und umfassen drei grosse Kategorien. Die erste zeichnet sich durch Entwicklungsstörungen des Pankreas aus, die zu einer Verminderung der Betazellen führen, die zweite durch eine Funktionsstörung der Betazellen und die dritte Kategorie durch die progressive Zerstörung der Betazellen *(Abb. 1 und 2)*.

Diabetes bedingt durch strukturelle Pankreasdefekte

Transkriptionsfaktoren

Die Entwicklung des Pankreas wird durch ein Netz nukleärer Transkriptionsfaktoren kontrolliert. Je nach hierarchischer Stellung führen diese Defekte zu schweren Phänotypen wie die Pankreasagenesie mit neonatalem Diabetes und exokriner Pankreasinsuffizienz, Pankreashypoplasie, Fehlen der endokrinen Zellen, oder einem milden Phänotyp mit verminderter Betazellzahl *(Abb. 1)*. Die Pankreasagenesie führt durch fehlende Insulinsekretion (ein wichtiger Wachstumsfaktor) zu schwerem intrauterinem Wachstumsrückstand. Im Allgemeinen verursachen homozygote oder gemischt-heterozygote Mutationen schwerere Krankheitsbilder als heterozygote, die häufig mit einem später im Leben auftretenden Diabetes assoziiert sind. Zahlreiche Transkriptionsfaktoren spielen in verschiedenen Geweben eine Rolle und können zu syndromatischen Diabetesformen führen, die mit Missbildungen anderer Organe wie Herzfehler oder Magendarmmissbildungen einhergehen[3].

Der erste, im Zusammenhang mit der Pankreasagenesie beim Menschen beschriebene Gendefekt war das Gen *PDX1*, auch *IPF1* genannt. Homozygote und gemischt-heterozygote Mutationen bedingen einen schweren Phänotyp mit neonatalem Diabetes und exokriner Pankreasinsuffizienz, die eine Insulin- und Substitutionstherapie mit Pankreasenzymen erfordert[4] *(Fall 1, Tab. 3)*. Heterozygote Träger entwickeln einen spät auftretenden Diabetes der irrtümlicherweise als DT2 diagnostiziert werden kann. *PDX1* hat eine doppelte Funktion. Zu Beginn der Embryogenese wird das Gen in den Pankreasvorläuferzellen exprimiert und ist für die Pankreasbildung von Bedeutung, nach der Geburt spielt *PDX1* eine Schlüsselrolle beim Erhalt der Betazellen und der Insulinsekretion. Diese Funktionsänderung könnte erklären, weshalb sich der Diabetes bei den heterozygoten Trägern mit der Zeit verschlimmert.

HNF1B

Der erste Bericht zum Transkriptionsfaktor *HNF1B* wurde 1997 publiziert, als Horikawa zwei japanische Familien mit heterozygoten *HNF1B*-Mutationen identifizierte, die an Diabetes assoziiert mit polyzystischen Nieren litten. Das Syndrom, das Nierenzysten mit Diabetes assoziiert, wird nun RCAD (Renal cysts and diabetes syndrome) genannt und umfasst oft auch Missbildungen im Genitalbereich. *HNF1B*-Defekte können auch zu neona-

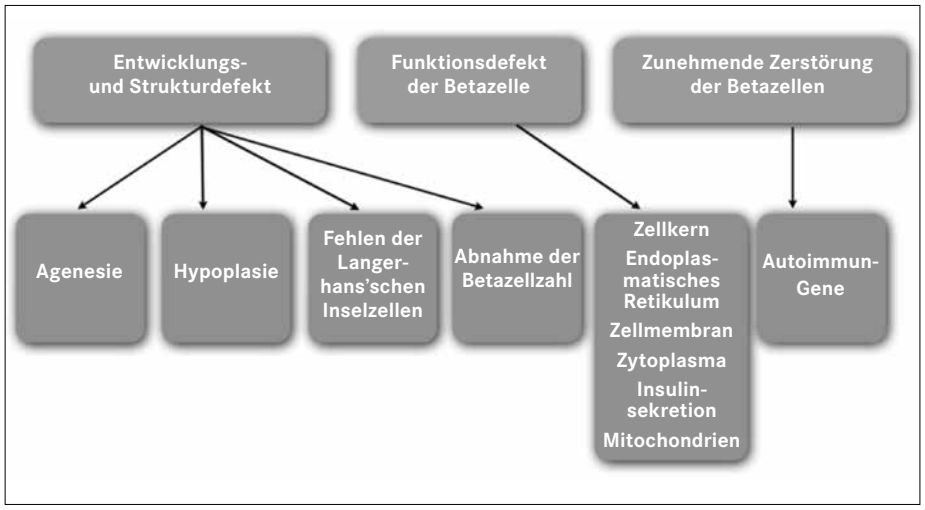


Abbildung 1: Monogene Diabeteskategorien. Monogene Diabetesformen sind die Folge eines einzigen Gendefektes und umfassen 3 grosse Kategorien. Die erste zeichnet sich aus durch Entwicklungsstörungen des Pankreas, die zur Verminderung der Betazellen führen, die zweite durch Funktionsstörung und die dritte durch progressive Zerstörung der Betazellen.

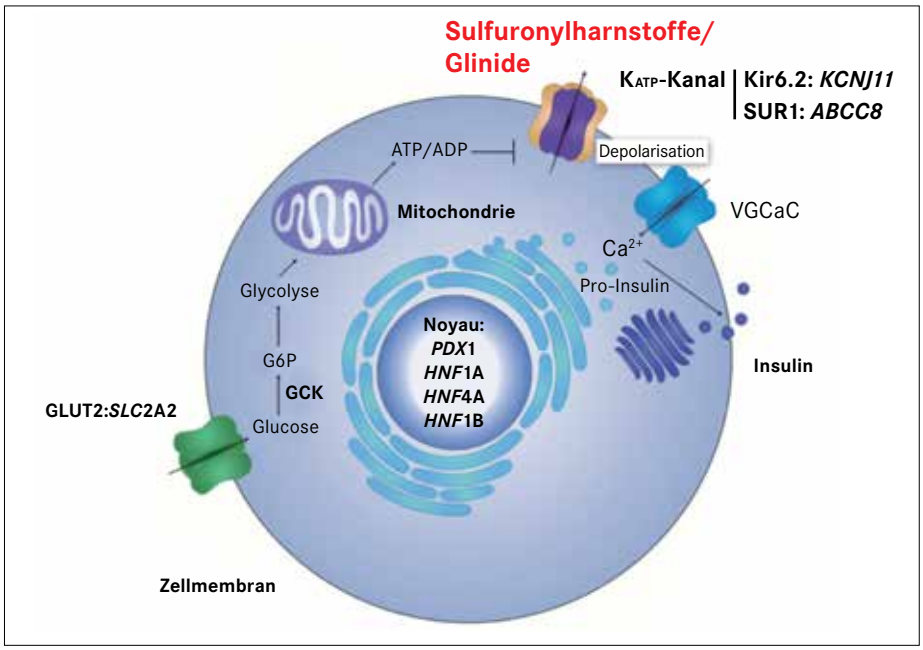


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Betazellen. Dieses Schema zeigt die subzelluläre Lokalisation der Defekte, die zum monogenen Diabetes führen. Glucose tritt mit Hilfe seines Transporters GLUT2 in die Zelle ein. Dort wird die Glucose durch das Enzym Glucokinase phosphoryliert und metabolisiert, was zur Zunahme des ATP/ADP-Verhältnisses führt und damit zur Schliessung des KATP-Kanals. Diese Kanäle sind oktaedrische Komplexe, bestehend aus 4 KIR6.2- und 4 SUR1-Untereinheiten. Die Schliessung des Kanals führt zu Membrandepolarisation und Kalziumeintritt, und damit zur Insulin-Exozytose. Angepasst nach Stekelenburg CM, Schwitzgebel VM, Endocrine Development 2016, 31: 179–202

talem Diabetes mit dysplastischen Nieren führen. Die histopathologische Untersuchung eines Föten zeigte ein hypoplastisches Pankreas mit unorganisierten Langerhans-Inselzellen und verminderter Betazellzahl. Diese Arbeit führte zur Schlussfolgerung, dass *HNF1B* für die Reifung der Betazellen wesentlich ist. Sonderbarerweise bestehen keine Unterschiede des Phänotypus zwischen grossen *HNF1B*-Gendeletionen, *HNF1B* -Gen-Rearrangements oder punktuellen *HNF1B*-Mutationen. Die Häufigkeit unter den monogenen Diabetesformen beträgt ca. 6 %, Insulintherapie ist in ca. 67 % der Fälle erforderlich.

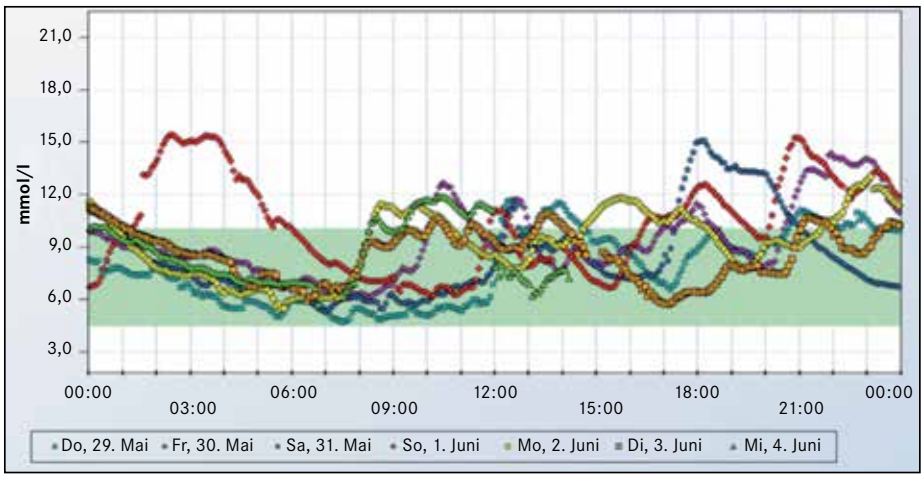
Diabetes durch Betazelldysfunktion

Transkriptionsfaktoren

HNF1A und HNF4A

Obwohl sich die Transkriptionsfaktoren *HNF1A* und *HNF4A* im Verlaufe der Embryogenese exprimieren, verursacht ihr Fehlen keine strukturellen Pankreasmissbildungen, und der Diabetes tritt meist in der Adoleszenz oder im Erwachsenenalter auf. Das *HNF1A*-Protein bildet mit *HNF1B* Homo- oder Heterodimere. *HNF1A* ist ein essentieller Transkriptionsfaktor für die glucosestimulierte Insulinsekretion. Es resultiert bei dieser Diabetesform eine progressive Hyperglykämie. Der Phänotyp ist variabel, es wurden mehrere Faktoren identifiziert, die den Phänotyp beeinflussen, z. B. führt Schwangerschaftsdiabetes zu einem im Mittel 10 Jahre früheren Auftreten des Diabetes bei den Nachkommen. Trotz günstigem Lipidprofil besteht ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Komplikationen. *HNF1A* regelt ebenfalls die Glucoseabsorption in der Niere und bei Abnahme der *HNF1A*-Funktion tritt eine Glucosurie auf. In Grossbritannien ist dieser Diabetes unter den monogenen Diabetesformen mit 52 % die häufigste, gefolgt vom Gen GCK- und Gen *HNF4A*-gebundenen Diabetes (32 % bzw. 19 %)[5].

HNF4A ist ein nuklärer Transkriptionsfaktor, der in beinahe allen *PDX1*-positiven Zellen exprimiert wird, und dies in einem sehr frühen Stadium der Embryogenese. Am Ende der Pankreasentwicklung wird *HNF4A* in allen endokrinen Zelltypen des Pankreas exprimiert, *HNF4A*-Mutationen betreffen deshalb die Funktion aller Zellen der Langerhans'schen Inseln, und nicht nur der Betazellen. Klinische Studien haben bei Patienten mit *HNF4A*-Mutation eine gleichzeitige Verminderung der Insulin-, Glucagon-, PP- (Pankreaspolypeptid) und Amylinsekretion gezeigt. *HNF4A* wirkt hauptsächlich als Homodimer und *HNF1A*- und *HNF1B*-Promoter. Bei Trägern einer *HNF4A*- und *HNF1A*-Mutation kann sich ein doppelter Phänotyp ergeben, Hyperinsulinismus-bedingte Hypoglykämie bei Geburt und Diabetes viele Jahre später. Dieser doppelte Phänotyp könnte durch verschiedenen Bindungstellen von *HNF4A*- und *HNF1A* im Laufe der Zeit erklärt werden und den Übergang vom fötalen und perinatalen Hyperinsulinismus zum Hypoinsulinismus im Adoleszentenalter begründen. Die progressive Erschöpfung der Betazellen kann zusätzlich zum später auftretenden Diabetes beitragen *(Fall 2, Tab. 4)*. Die kontinuierliche Glucosemessung belegt den erhöhten postprandialen Glucosepiegel. Die Bedeutung der Diagnosestellung liegt in den therapeutischen Konsequenzen, da diese beiden Diabetesformen besonders gut auf Sulfuronylharnstoffe und Glinide ansprechen[6]. Diese Behandlung umgeht die Funktionsstörung der Betazellen indem sie nach dem genetischen Defekt ansetzt und so die Insulinsekretion stimuliert. Die Glinide haben den Vorteil weniger Hypoglykämien zu verursachen als die Sulfuronylharnstoffe.



Fall 2: 16-jährige Jugendliche

- Mutter Schwangerschaftsdiabetes, Diabetes besteht nach der SS weiter
- Termingeboren (GG 4300 g, Makrosomie)
- Mit 16 Jahren zunehmende Hyperglykämie, BMI 16.7 Kg/m^2
- HbA1c 7.8 % (61.7 mmol/mol), Norm < 6 % (< 42 mmol/mol)
- Diagnose: *HNF1A-Mutation*
- Behandlung: Glinidin Novoform® 3 x 0.5 mg/Tag p.o.
- Nach 5 Monaten Behandlung: HbA1c 5.9 % (42 mmol/mol) ohne Hypoglykämien

Fall 2: Kontinuierliche Glucosemessung (CGMS) vor Behandlung

Kontinuierliche Glucosemessung während 7 Tagen, jede Farbe stellt einen Tag dar. Maximale Glucosewerte bis 15 mmol/l v.a. postprandial

Tabelle 4: Fall 2: 16-jährige Jugendliche

Kaliumkanal und Insulin-Gen

Mutationen der *INS-, ABCC-8, KCNJ11*-Gene sind häufige Ursachen des Neugeborenen-Diabetes[7]. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 9 Wochen, im Allgemeinen ketoazidosebedingt. Über 80 % sind de novo-Mutationen. Das Phänotypspektrum ist breit, da gewisse Familienmitglieder mit derselben Mutation ihren Diabetes erst mit 30 Jahren entwickeln. Alle Mutationen der *KCNJ11*- und *ABCC8*-Gene, die Untereinheiten des KATP-Kanals kodieren, verändern die Funktion des *KATP*-Kanals, und folglich die Insulinsekretion *(Abb. 2)*. Schwere, zu einem Funktionszunahme führende Mutationen verursachen einen permanenten, weniger ausgeprägte Mutationen einen transitorischen Neugeborenen-Diabetes. Da das *KCNJ11*-Gen ebenfalls im Gehirn und im Skeletmuskel exprimiert wird, kann der Diabetes dem DEND-Syndrom assoziiert sein (Entwicklungsrückstand, Epilepsie und neonataler Diabetes)[8]. Alle Patienten mit einem neonatalen Diabetes müssen sorgfältig genetisch abgeklärt werden. Die genaue Diagnose ist wichtig, da sie die Behandlung beeinflussen und Spätfolgen begrenzen kann. Die Mehrzahl Patienten mit einem Defekt des *KATP*-Kanals reagiert auf die Sulfuronylharnstoffbehandlung. Der Behandlungserfolg scheint desto besser, je jünger der Patient ist[9].

Zytoplasmatischer Faktor

Das *GCK*-Gen kodiert für das Enzym, das die Bildung von Glucose-6-phosphat aus Glucose katalysiert, nachdem diese durch die Betazelle aufgenommen wurde *(Abb. 2)*.

Heterozygote Mutationen mit Funktionsverlust führen zu leicht erhöhtem Nüchternglucosespiegel, 5.5–8 mmol/l, postprandialer Zunahme um 3 mmol/l und einem mittleren *HbA1c* von 6.9 % (52 mmol/mol). Der Diabetes verschlimmert sich im Verlaufe der Zeit nicht und es wurden nur wenige Spätkomplikationen beschrieben[10]. Es gibt keine pharmakologische Behandlung *(Fall 3, Tab. 5)*, ausser während der Schwangerschaft, wo eine Insulinbehandlung notwendig sein kann. Homozygote, inaktivierende Mutationen verursachen hingegen einen neonatalen, behandlungsbedürftigen Diabetes. Aktivierende Mutationen desselben Enzyms haben die gegenteilige Wirkung und verursachen eine durch Hyperinsulinismus bedingte Hypoglykämie des Neugeborenen.

Mitochondrialer Diabetes

Der durch die Mutter vererbte Diabetes mit Schwerhörigkeit (MIDD) ist eine mitochondriale Krankheit, die sich durch Diabetes und neurosensorielle Schwerhörigkeit auszeichnet, und durch die Mutter übertragen wird, da die mitochondriale DNA (mtDNA) in den Eizellen, aber nicht in den Spermatozoen vorhanden ist. Die Prävalenz ist unbekannt, aber MIDD macht wahrscheinlich 0.2–3 % aller Diabetesfälle aus. Die ersten Symptome können in jedem Alter auftreten. Es wird Insulintherapie vorgeschlagen.

Durch exokrine Pankreasdefekte gestörte endokrine Funktion

Das Enzym Carboxylester-Lipase (CEL) ist an der Hydrolyse des Cholesterolesters beteiligt und wird im exokrinen Pankreas, hingegen nicht im endokrinen Teil exprimiert. Ein Defekt dieses Gens führt zu Pankreaslipomatose und exokriner Pankreasinsuffizienz im Kindesalter, gefolgt von Diabetes, der im Mittel mit 34 Jahren auftritt. Es ist wahrscheinlich, dass der Gendefekt zu einer verminderten Verbiegung der Proteine und intra- und extrazellulärer Aggregation führt, mit zytotoxischen Auswirkungen, die auch die Langerhans'schen Inselzellen betreffen. Der Anteil unter den monogenen Diabetesformen beträgt <1 %.

Monogener Autoimmundiabetes

Monogener Autoimmundiabetes ist sehr selten. Als erstes wurde das Gen *AIRE* mit einer systemischen Autoimmunkrankheit assoziiert. Mutationen dieses Gens verursachen eine Polyendokrinopathie Typ 1 (APS1). Es handelt sich um eine genetische Krankheit, die sich im Jugendalter manifestiert und chronische mukokutane Candidiasis, Nebenschilddrüsenunterfunktion und autoimmune Nebennierenninsuffizienz assoziiert. Ovarialinsuffizienz, Autoimmundiabetes, Autoimmunthyreoiditis und lymphozytäre Hypophysitis sind seltener. Weitere autoimmune Krankheiten, wie intestinale Malabsorption, atrophische Gastritis, autoimmune Hepatitis, Alopezie, Vitiligo, Zahnschmelzhypoplasie, Nageldystrophie, Keratokonjunktivitis, rheumatologische, Knochen-, Muskel-, Nieren-, Bronchien- und Blutveränderungen sind häufig. Der AIRE-Transkriptionsfaktor ist an Mechanismen der Immuntoleranz beteiligt und trägt zur negativen Selektion der auto-reaktiven T-Lymphozyten in Thymus, Lymphknoten und Milz bei.

Mutationen des *FOXP3*-Gens führen ebenfalls zu einer systemischen Autoimmunkrankheit, X-gebundenes Immun-Dysregulation- Polyendokrinopathie-Enteropathie-Syndrom (IPEX) genannt. Dieses schwere Syndrom, das beim Neugeborenen Durchfall, Diabetes, Ekzem, Autoimmunthyreoiditis und übertriebene Reaktionen auf virale Infekte verursacht, führt oft zu frühem Tod. Das Gen *FOXP3* ist für die Entwicklung der regulierenden T-Zellen und die Autoimmunsuppression wesentlich.

Fall 3: 5 ½-jähriges Mädchen

- Termingeboren, GG 3240 g, transitorische Hyperglykämie 12.4 mmol/l nach der Geburt; am folgenden Tag 5.8 mmol/l
- Mit 5 Jahren Nüchternblutzucker 5.66 und 5.86 mmol/l (Norm < 5.6 mmol/l)
- Mit 5 ½-Jahren BMI 16.1 Kg/m2, HbA1c 6.3 % (Norm 4–6 %)
- Spitalaufnahme des 5 ½-jährigen Mädchens zur Einleitung der Insulintherapie bei beginnendem DT1
- Diagnose: Heterozygote Mutation *GCK*
- Keine pharmakologische Behandlung notwendig, wohl aber gute Lebenshygiene
- Insulinbehandlung gestoppt!

Tabelle 5: Fall 3: 5 ½-jähriges Mädchen

Wann muss man an einen monogenen Diabetes denken?

Es ist wichtig, unter den verschiedenen Diabetesformen zu unterscheiden, da sich Therapie und Langzeitverlauf wesentlich unterscheiden, wie es die drei klinischen Fälle illustrieren. Die genetische Ursache kann für weitere Familienmitglieder von Bedeutung sein und sie dazu bewegen, um eine genetische Beratung nachzusuchen.

Initial sollte jedoch jedes Kind, das eine Nüchternhyperglykämie, Ketose sowie metabolischen Störungen aufweist, mit Insulin behandelt werden.

An einen nicht-Typ1-Diabetes sollte gedacht werden, wenn die Familienanamnese eindeutig positiv mit dominantem Vererbungsmodell ist, wenn sich der Diabetes vor dem Alter von 6 Monaten einstellt, wenn die anti-Insulin-, anti-Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD)-, anti-Islet-Antigen2 (IA2)- und anti-Zink-Transporter 8-Autoimmunantikörper negativ sind oder weitere Störungen assoziiert sind. Bei Taubheit oder Opticusatrophie muss an einen mitochondrialen, mütterlicherseits vererbten Diabetes gedacht werden. Bei ausgeprägter Insulinresistenz, oder bei minimem oder gar fehlendem Insulinbedarf ausserhalb der partiellen Remissionsphase (>3 Jahre) mit residuellem C-Peptid, muss die Diagnose DT1 überdacht werden. Es besteht auch die Möglichkeit, den Wahrscheinlichkeitsrechner (http://www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator) zu benutzen.

Genetische Abklärung

Die DNA-Hochfrequenzsequenzierung (SHD), Next-Generation Sequencing (NGS), oder Massive Parallel Sequencing, ersetzen zunehmend die klassischerweise seit 1980 verwendete Sequenzierung nach Sanger. Die Methode besteht in einer Serie von Massnahmen, um einfacher, kostengünstiger und schneller, entweder grosse Gene bestehend aus mehreren Dutzend Exonen, oder einige wenige bis viele Tausende Gene zu sequenzieren. Die beiden extremen Ansätze ermöglichen die Sequenzierung entweder aller kodierenden Teile aller menschlichen Gene, man spricht

dann von Sequenzierung des gesamten Exoms, oder des gesamten nukleären DNA, d.h. die Sequenzierung des Genoms. Wird das Genom nicht vollständig sequenziert, dann müssen, wie dies für das Exom oder eine Genauswahl der Fall ist, die zu sequenzierenden Teile der DNA durch ein, Capture genanntes, Verfahren eingefangen werden, das dazu dient, DNA für die SHD vorzubereiten (Bereitstellung der Genbank). SHD ist die gendiagnostische Methode der Wahl für genetisch heterogene Krankheiten, die definitionsgmäss durch mehrere Gene bedingt sind (Dutzende bis Hunderte).

Schlussfolgerungen

Im Verlaufe der vergangenen Jahrzehnte haben Entdeckungen im Bereiche des monogenen Diabetes zu einem besseren Verständnis der Funktionsweise der menschlichen Betazelle geführt. Die genaue genetische Diagnose ermöglicht es, die Behandlung anzupassen, wie es die Fallvignetten illustrieren. Das Unterbrechen der Insulinbehandlung wirkt sich ganz wesentlich auf die Lebensqualität des jungen Diabetikers und seiner Familie aus. Die Diagnostik kann auf die ganze Familie ausgedehnt werden und u. U. Aussagen zum Fortschreiten des Diabetes ermöglichen. Es können damit auch Informationen zu Spätkomplikationen gegeben und Präventionsmassnahmen implementiert werden. Die Hochfrequenz-Sequenzierung wird uns befähigen, das genetische Spektrum des Diabetes weiter zu ergänzen und die Behandlung noch besser den individuellen Bedürfnissen anzupassen.

Referenzen

1) American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. American Diabetes Association; 2015: 38 (Supplement 1): S8–S16.
2) Ledermann HM. Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? Lancet. 1995; 11: 345 (8950): 648.
3) Schwitzgebel VM. Many faces of monogenic diabetes. J Diabetes Invest. 2014; 23: 5(2): 121–33.
4) Schwitzgebel VM, Mamin A, Brun T, Ritz-Laser B, Zaiko M, Maret A, et al. Agenesis of human pancreas due to decreased half-life of insulin promoter factor 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 88(9): 4398–406.
5) Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? Diabetologia. Springer-Verlag; 2010; 53 (12): 2504–8.
6) Becker M, Galler A, Raile K. Meglitinide Analogues in Adolescent Patients With HNF1A-MODY (MODY 3). PEDIATRICS. 2014; 28: 133(3): e775–9.
7) De Franco E, Flanagan SE, Houghton J, Allen HL. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. The Lancet. 2015.
8) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. N Engl J Med. 2004; 29; 350(18): 1838–49.
9) the United States Neonatal Diabetes Working Group, Thurber BW, Carmody D, Tadie EC, Pastore AN, Dickens JT, et al. Age at the time of sulfonylurea initiation influences treatment outcomes in KCNJ11-related neonatal diabetes. Diabetologia. Springer Berlin Heidelberg; 2015; 17: 1–6.
10) Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, Colclough K, Ellard S, Hattersley AT. Prevalence of Vascular Complications Among Patients With Glucokinase Mutations and Prolonged, Mild Hyperglycemia. JAMA. American Medical Association; 2014; 15: 311(3): 279–86.
11) Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. Diabetologia. Springer-Verlag; 2012; 55(5): 1265–72.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. Valérie M. Schwitzgebel
Responsable d'Unité d'Endocrinologie
et Diabétologie Pédiatriques
Département de l'enfant et de l'adolescent
Hôpitaux Universitaires de Genève
1211 Genève
valerie.schwitzgebel@unige.ch

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.