



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Geen diabetes type 1 maar erfelijke diabetes: na vijftien jaar werd de juiste diagnose gesteld

Tuin, K. van der; Vries, L. S. de; Reek, J. van den; Odink, R. J.

Citation

Tuin, K. van der, Vries, L. S. de, Reek, J. van den, & Odink, R. J. (2023). Geen diabetes type 1 maar erfelijke diabetes: na vijftien jaar werd de juiste diagnose gesteld. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775271>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775271>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Geen diabetes type 1 maar erfelijke diabetes

Na vijftien jaar werd de juiste diagnose gesteld

Karin van der Tuin, Linda S. de Vries, Judith J.C.C. van den Reek en Roel J. Odink

Samenvatting

Achtergrond

Voorbijgaande neonatale diabetes mellitus (TNDM) is een zeldzame genetische aandoening, gekenmerkt door verminderde insulinesecretie in de eerste weken na de geboorte. TNDM gaat na enkele weken tot maanden in remissie, maar een groot aantal kinderen ontwikkelt in de puberteit niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.

Casus

Een volwassen vrouw werd sinds haar 22e levensjaar met insuline behandeld, omdat werd verondersteld dat zij diabetes mellitus type 1 had. In het beloop van het diagnostische traject bleek dat zij als pasgeborene TNDM had doorgemaakt. Toen zij 37 jaar oud was, bevestigde aanvullend genetisch onderzoek de diagnose '6q24-gerelateerde TNDM'. Behandeling met tolbutamide bleek succesvol; zij kon stoppen met de insuline.

Conclusie

Het is belangrijk om bij iedere patiënt met een verdenking op diabetes mellitus type 1 aandacht te schenken aan de voorgeschiedenis en familieanamnese. Hierdoor kan op indicatie genetische diagnostiek naar andere vormen van diabetes plaatsvinden.

Aan de hand van de ziektegeschiedenis van een patiënte met diabetes die in 1980 in dit tijdschrift als neonaat werd beschreven,¹ laten wij het belang van levensloopgeneeskunde in de diabeteszorgketen zien. De ziektegeschiedenis illustreert dat er door de jaren heen sprake van aanpassingen in de diagnostiek en behandeling, gebaseerd op voortschrijdend inzicht.

Ziektegeschiedenis

Patiënte werd eind jaren 70 na een zwangerschapsduur van 37 weken thuis geboren als tweede kind van niet-verwante, gezonde ouders. Vanwege haar lage geboortegewicht (1830 g) volgde opname in het ziekenhuis. Met uitzondering van een holosystolische soufflé werden er bij lichamelijk onderzoek geen afwijkingen gevonden. Zij kreeg voeding per os. Op 1, 2, 3 en 12 uur post partum waren de bloedsuikerwaarden respectievelijk 2,4, 1,2, 2,9 en 12 mmol/l. Aanvullend onderzoek toonde glucosurie aan; er waren geen ketonen in de urine. De familieanamnese bleek positief te zijn voor diabetes mellitus type 2 (vader-van-vader). Op basis van de combinatie van de hyperglykemie en intra-uteriene groeivertraging werd gedacht aan al dan niet voorbijgaande neonatale diabetes mellitus (TNDM). C-peptide, een maat voor de endogene insulineproductie, en diabetes mellitus-gerelateerde antistoffen werden niet bepaald. De patiënte werd behandeld met insuline subcutaan 0,5 E/kg per 24 h, verdeeld over 4 injecties. Na 10 weken kon de insulinetherapie gestopt worden. De soufflé bleek later na beeldvormend onderzoek te berusten op pulmonaalklepstenose in combinatie met een ventrikelseptumdefect (VSD), waarvoor de patiënte op de leeftijd van 4 jaar valvulotomie en sluiting van het VSD onderging.

Op de kinderleeftijd en als tiener was haar vochtbehoefte groter dan bij de andere gezinsleden. Achteraf gezien kan dit passen bij licht verhoogde bloedsuikerspiegels en polyurie. Haar BMI was altijd laag-normaal. Op 22-jarige leeftijd werd de diagnose 'diabetes type 1' (DM1) gesteld op basis van een diabetische ketoacidose. C-peptide en autoantistoffen werden niet bepaald. De insulinebehandeling bestond uit 3 maal daags snelwerkend insuline en 1 maal daags langwerkend insuline. Toen zij 6 weken insuline gebruikt had, werd voor het eerst haar HbA_{1c}-waarde bepaald; deze bedroeg 101 mmol/mol. Bij de eerste oogcontrole 5 jaar na de diabetische ketoacidose werd een proliferatieve retinopathie vastgesteld. Op 30-jarige leeftijd beviel ze bij 28 weken zwangerschap van een gezonde dochter.

Op 37-jarige leeftijd legde ze contact met de auteurs van haar casusbeschrijving uit 1980.¹ Zij herkende zichzelf onvoldoende als jongvolwassene met DM1. De gesprekspunten waren haar proliferatieve retinopathie ondanks een goede metabole controle (HbA_{1c}: 48 mmol/mol) en het feit dat haar dagelijkse dosis insuline nog steeds laag was (< 0,5 E/kg/dag), 15 jaar nadat de diagnose

DM1 was gesteld. Dit was het moment waarop levensloopgeneeskunde – dat wil zeggen: de levensloop van een patiënt bij de overwegingen betrekken – haar ziektegeschiedenis nieuwe impulsen gaf.

De auteurs kwamen tot de conclusie dat er in deze ziektegeschiedenis meerdere bijzonderheden opvielen (tabel 1). Deze signalen ('red flags') waren aanleiding om aanvullend genetisch onderzoek te laten doen in Exeter (Verenigd Koninkrijk). Hierbij werd een methyleringsdefect aangetoond op chromosoom 6q24, passend bij TNDM met of zonder aangeboren afwijkingen (zie de kadertekst).

Na deze uitslag werd de insulinebehandeling op 38-jarige leeftijd van de patiënte omgezet naar orale medicatie (tolbutamide). Voor haar is een nieuw leven begonnen. Zij heeft een boek geschreven over deze periode.² Ruim 5 jaar na de overstap op tolbutamide varieert haar HbA_{1c}-waarde tussen de 40 en 46 mmol/mol.

leeftijd	gebeurtenis
jaar	intra-uteriene groeiretardatie
	voorbijgaande neonatale diabetes mellitus
	pulmonaalklepstenose en ventrikelseptumdefect
12-22 jaar	lichte polydipsie en polyurie (retrospectief)
23-32 jaar	laag-normaal BMI
	diabetische ketoacidose
	diagnose 'diabetes mellitus type 1'
	begint met insuline
33-37 jaar	goede glucoseregulatie met relatief lage dosis insuline
38 jaar	proliferatieve retinopathie
39 jaar	DNA-onderzoek: hypomethylatie 6q24 op basis van uniparentale disomie
40 jaar	stopt met insuline, begint met tolbutamide
41-43 jaar	goede glucoseregulatie met tolbutamide

Er werden geen autoantistoffen of C-peptide bepaald. De uitslag van die bepalingen had ook een aanwijzing voor erfelijke diabetes kunnen opleveren.

Tabel 1
Overzicht van de ziektegeschiedenis met aanwijzingen ('red flags') voor 6q24-gerelateerde voorbijgaande neonatale diabetes mellitus

Beschouwing

Voorbijgaande neonatale diabetes mellitus is een zeldzame aandoening (incidentie: 1:100.000-200.000 pasgeborenen). De eerste casus werd in 1926 door Ramsey beschreven, en in 1986 beschreef Briggs de eerste patiënt met TNDM die op latere leeftijd diabetes mellitus ontwikkelde.^{3,4} Voordat de genetische etiologie bekend was, was de definitie gebaseerd op klinische criteria.

Klinisch beeld

TNDM wordt gekenmerkt door: intra-uteriene groeivertraging, voorbijgaande hyperglykemie in de neonatale periode, uitdroging en de afwezigheid van ketoacidose, al of niet in combinatie met macroglossie en aangeboren afwijkingen aan hart, nieren of urinewegen.^{5,6} Terugkerende hyperglykemie, al of niet met diabetische ketoacidose, kan optreden in de puberteit, bij jongvolwassenen of tijdens een zwangerschap. Op dat moment kan ten onrechte de diagnose DM1 worden gesteld. Aanwijzingen voor een genetische predispositie bij de verdenking op DM1 zijn onder andere TNDM in de voorgeschiedenis, aangeboren afwijkingen, afwezigheid van autoantistoffen, aanwezigheid van C-peptide, lage insulinebehoefte en een positieve familiegeschiedenis voor diabetes mellitus op een leeftijd < 40 jaar (tabel 2).^{7,8}

aanwijzing

voorbijgaande neonatale diabetes mellitus
 aangeboren afwijkingen (van onder andere hart, nier of pancreas)
 debuut diabetes op een leeftijd < 6 maanden
 afwezigheid van autoantistoffen
 C-peptide meer dan 3 jaar na de diagnose nog aanwezig*
 langdurig lage insulinebehoefte
 familieanamnese: meerdere generaties met diabetes op jonge leeftijd
 (< 40 jaar)

* De aanwezigheid van C-peptide is een aanwijzing voor endogene insulineproductie.

Tabel 2
Aanwijzingen voor genetische predispositie bij een patiënt met
verdenking op diabetes mellitus type 1

Behandeling

Na de diagnose 'TNDM' wordt een pasgeborene meestal enkele maanden met insuline behandeld, waarna remissie optreedt. Laagfrequente controles op tekenen van diabetes mellitus kan worden overwogen, gezien het verhoogde risico op een relaps. Bij een relaps van de diabetes kunnen patiënten vaak behandeld worden met orale sulfonylureumpreparaten.⁹ Bij deze patiënte was behandeling met tolbutamide succesvol.

Etiologie

Bij ongeveer 70% van de patiënten wordt TNDM veroorzaakt door chromosoom-6q24-afwijkingen. Verder spelen andere genen een rol bij geïsoleerde of syndromale TNDM, waaronder *KCNJ11*, *ABCC8*, *INS*, *PDX1*, *GCK* en *HNF1B*.

Bij deze patiënte werd vastgesteld dat er sprake was van hypomethylatie van de chromosoom-6q24-regio op basis van een paternale uniparentale disomie (zie de kadertekst).⁵ Verondersteld wordt dat overexpressie van *PLAGL1* in utero en vroeg postnataal leidt tot hypoplasie van β -cellen van de alvleesklier en een tekort aan insulinesecretiecapaciteit, met als gevolg intra-uteriene groeivertraging en hyperglykemie. De postnatale periode wordt vervolgens gekenmerkt door toename van β -celmassa, gevolgd door een normalisatie van de insulinesecretiecapaciteit.¹⁰ Het exacte mechanisme van relaps bij 6q24-gerelateerde TNDM is niet bekend. Verondersteld wordt dat metabole of hormonale veranderingen aan een relaps bijdragen.

Erfelijkheid

Het risico voor broers, zussen en kinderen om TNDM of op latere leeftijd diabetes mellitus te ontwikkelen, hangt af van het genetische mechanisme in de familie. Een uniparentale disomie ontstaat nieuw bij een patiënt ('de novo') en wordt in principe niet doorgegeven op het nageslacht. In de geslachtscellen wordt de bestaande inprenting verwijderd en opnieuw toegevoegd volgens het geslacht van het betreffende individu.

Conclusie

Deze casusbeschrijving laat het belang van levensloopgeneeskunde zien. Als vermoed wordt dat een patiënt diabetes mellitus type 1 heeft, is het van groot belang aandacht te besteden aan de voorgeschiedenis (heeft de patiënt voorbijgaande neonatale diabetes mellitus gehad? Zijn er aangeboren afwijkingen?) en de familieanamnese (diabetes in meerdere generaties?) en aanvullend onderzoek te doen naar autoantistoffen en C-peptide.

Het stellen van de diagnose 'erfelijke diabetes' kan voor een patiënt leiden tot aanpassing van de behandeling en biedt familieleden de mogelijkheid tot counseling.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7129
- Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, afd. Klinische Genetica: dr. K. van der Tuin, afd. klinische genetica; afd. Neonatologie: prof.dr. L.S. de Vries, kinderarts. LeefKrachtig, Nijmegen: drs. J.J.C.C. van den Reek, communicatiedeskundige. Stichting Kidz&Ko, Eindhoven: drs. R.J. Odink, niet-praktiserend kinderarts-endocrinoloog.
- Contact: K. van der Tuin (k.van_der_tuin@lumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
- Aanvaard op 14 januari 2023

— Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2023;167:D7129

Literatuur

1. De Vries LS. [Het syndroom van voorbijgaande diabetes mellitus bij de pasgeborene](#). Ned Tijdschr Geneeskd. 1980;124:1920-2 [Medline](#).
2. Van den Reek J. Ik ben niet van suiker – levensverhaal van een zeldzame diabeet. Utrecht: Uitgeverij de Graaff; 2018.
3. Ramsey WR. Glycosuria of the newborn treated with insulin. Trans Am Pediatr Soc. 1926;100-1.
4. Briggs JR. Permanent non-insulin dependent diabetes mellitus after congenital transient neonatal diabetes. Scott Med J. 1986;31:41-2. [doi:10.1177/003693308603100113 Medline](#)
5. Temple IK, Mackay DJG. [Diabetes mellitus, 6q24-related transient neonatal](#). In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). GeneReviews. Seattle: University of Washington; 1993.
6. Docherty LE, Kabwama S, Lehmann A, et al. Clinical presentation of 6q24 transient neonatal diabetes mellitus (6q24 TNDM) and genotype-phenotype correlation in an international cohort of patients. Diabetologia. 2013;56:758-62. [doi:10.1007/s00125-013-2832-1 Medline](#)
7. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021;44:2589-625. [doi:10.2337/dci21-0043 Medline](#)
8. Novak A, Bowman P, Kraljevic I, et al. Transient neonatal diabetes: an etiologic clue for the adult diabetologist. Can J Diabetes. 2020;44:128-30. [doi:10.1016/j.jcid.2019.05.002 Medline](#)
9. Garcin L, Kariyawasam D, Busiah K, et al. Successful off-label sulfonylurea treatment of neonatal diabetes mellitus due to chromosome 6 abnormalities. Pediatr Diabetes. 2018;19:663-9. [doi:10.1111/ pedi.12635 Medline](#)
10. Yorifuji T, Higuchi S, Hosokawa Y, Kawakita R. Chromosome 6q24-related diabetes mellitus. Clin Pediatr Endocrinol. 2018;27:59-65. [doi:10.1297/cpe.27.59 Medline](#)

Kernpunten

- Voorbijgaande neonatale diabetes mellitus (TNDM) is een zeldzame genetische aandoening.
- Een groot aantal kinderen met TNDM ontwikkelt later niet-insulineafhankelijke diabetes mellitus.
- Het is belangrijk om bij iedere patiënt met verdenking op diabetes mellitus type 1 aandacht te schenken aan de voorgeschiedenis en de familieanamnese.
- Het stellen van de diagnose 'genetisch bepaalde diabetes' is van belang voor de patiënt vanwege het verschil in natuurlijk beloop vergeleken met andere vormen van diabetes, de keuze van de behandeling en de counseling van familieleden.

6q24-gerelateerde voorbijgaande neonatale diabetes mellitus

6q24-gerelateerde voorbijgaande neonatale diabetes mellitus ('transient neonatal diabetes mellitus', TNDM) wordt veroorzaakt door hypomethylatie van de 6q24-regio. Dit resulteert in overexpressie van het *PLAGL1*- en *HYMAI*-gen. Het fenomeen dat ten grondslag ligt aan 6q24-TNDM is 'imprinting'. Normaal gesproken komen het *PLAGL1*- en *HYMAI*-gen alleen op het paternale allel tot expressie en zijn ze uitgeschakeld op het maternale allel.

Drie verschillende genetische mechanismen kunnen resulteren in tweemaal de normale genexpressie van *PLAGL1* en *HYMAI*: Paternale uniparentale disomie (UPD); bij een UPD zijn beide DNA-kopieën overgeërfd van één ouder, in dit geval van de vader. Deze beide kopieën zijn actief.

Een duplicatie van de 6q24-regio op het paternale allel.

Het maternale allel wordt niet goed uitgeschakeld (hypomethylatie).