

Hyperproinsulinemie

Monogene diabetes

OMIM: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, Hyperproinsulinism, Insulin dependent diabetes.

Genen/aandoeningen die apart aangevraagd kunnen worden dus niet als deel van het genpanel.

| OMIM | Aandoening | Gene |
|---|--|--------------------------------|
| 125850 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 1 | <i>HNF4A</i> |
| 125851 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 2; Permanente Neonatale Diabetes Mellitus (PNDM), Persisterende hyperinsulinemische hypoglykemie | <i>GCK</i> |
| 600496 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 3 | <i>HNF1A</i> |
| 606392 , 260370 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 4, Pancreatic agenesis | <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) |
| 137920 | Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD); former Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 | <i>HNF1B</i> |
| 606394 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 6 | <i>NEUROD1</i> |
| 613370, 125852, 606176, 616214 | Maturity Onset Diabetes of the Young 10 (no OMIM nr), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Hyperproinsulinemic, Insulin dependant diabetes | <i>INS</i> |
| 616329, 610582, 601820 | Maturity Onset Diabetes of the Young 13, Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Transient neonatal Diabetes mellitus type 3, Familial Hyperinsulinemic hypoglycaemia type 2, | <i>KCNJ11</i> |

| Gen | Technieken |
|-----|------------|
|-----|------------|

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>HNF4A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>GCK</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A t/m 10) inclusief intron/exon overgangen |
| <i>HNF1A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>HNF1B</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) incl. promotergebied en intron/exon overgangen en MLPA exon 1 t/m 9 HNF1B (MRC-Holland kit P241-D1) |
| <i>NEUROD1</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>INS</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>KCNJ11</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1) |

Vanaf 1-10-2015 wordt er ook genpanel analyse aangeboden voor MODY met NGS (zie voor lijst genen, core en niet-core, onderaan).

Procedure:

- Als er materiaal ingestuurd wordt met de vraagstelling bevestiging/uitsluiting MODY of analyse van 3 of meer genen, wordt standaard het MODY genpanel ingezet. Er wordt ook altijd MLPA ingezet.
- Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing of MLPA.
- Analyse van het HNF1B gen wordt ingezet als er ook verdenking is op nierafwijkingen (Renal cysts and diabetes syndrome; voorheen ook MODY5 genoemd). Aangezien ongeveer 50% van deze patiënten een deletie van het gehele gen heeft, wordt MLPA en sequentie analyse tegelijkertijd ingezet. Bij de meerderheid van de patiënten met een HNF1B deletie is de deletie groter dan het HNF1B gen. In dit geval is verdere analyse (met CNV tool of SNP array) geïndiceerd om de grootte van de deletie vast te stellen.

Detectie ratio:

HNF1A: 29,1%; GCK: 23,5%; HNF4A: 10,2%; de rest is zeer zeldzaam m.u.v. HNF1B.

Niet veranderd bij analyse MODY genpanel.

| Gen | Genproduct | Locus | Overerving | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|--------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------|
| <i>HNF4A</i> | HNF4A | 20q12-q13.1 | Autosomaal dominant | 600281 | NC_000020.9; NM_175914.3 |
| <i>GCK</i> | GCK | 7p15-p13 | Autosomaal dominant | 138079 | NC_000007.12; NM_000162.3 |
| <i>HNF1A</i> | HNF1A | 12q24.2 | Autosomaal dominant | 142410 | NC_000012.10; NM_000545.4 |
| <i>PDX1 (IPF1)</i> | PDX1 (IPF1) | 13q12.1 | Autosomaal dominant | 600733 | NC_000013.10; NM_000209.3 |
| <i>HNF1B</i> | HNF1B | 17q12 | Autosomaal dominant | 189907 | NC_000017.10, NM_000458.2 |
| <i>NEUROD1</i> | NEUROD1 | 2q32 | Autosomaal dominant | 601724 | NM_002500.2 |
| <i>INS</i> | INS | | Autosomaal dominant | | NG_007114.1; NM_000207.2 |
| <i>KCNJ11</i> | KCNJ11 | 11p15.1 | Autosomaal dominant | 600937 | NM_000525.3 |

Website links:

[Patiënten materiaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Databases / links:

Alle genen: HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

GCK, HNF1A en HNF4A: LOVD: <http://grenada.lumc.nl/LOVD2/diabetes/home.php>

Voor de genen in het genpanel zie <https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/aanvragen-laboratoriumdiagnostiek/Genpanels/>

Insuline afhankelijke diabetes

Monogene diabetes

OMIM: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, Hyperproinsulinism, Insulin dependent diabetes.

Genen/aandoeningen die apart aangevraagd kunnen worden dus niet als deel van het genpanel.

| OMIM | Aandoening | Gene |
|---|--|--------------------------------|
| 125850 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 1 | <i>HNF4A</i> |
| 125851 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 2; Permanente Neonatale Diabetes Mellitus (PNDM), Persisterende hyperinsulinemische hypoglykemie | <i>GCK</i> |
| 600496 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 3 | <i>HNF1A</i> |
| 606392 , 260370 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 4, Pancreatic agenesis | <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) |
| 137920 | Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD); former Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 | <i>HNF1B</i> |
| 606394 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 6 | <i>NEUROD1</i> |
| 613370, 125852, 606176, 616214 | Maturity Onset Diabetes of the Young 10 (no OMIM nr), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Hyperproinsulinemic, Insulin dependant diabetes | <i>INS</i> |
| <i>616329, 610582, 601820</i> | Maturity Onset Diabetes of the Young 13, Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Transient neonatal Diabetes mellitus type 3, Familial Hyperinsulinemic hypoglycaemia type 2, | <i>KCNJ11</i> |

| Gen | Technieken |
|-----|------------|
|-----|------------|

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>HNF4A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>GCK</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A t/m 10) inclusief intron/exon overgangen |
| <i>HNF1A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>HNF1B</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) incl. promotergebied en intron/exon overgangen en MLPA exon 1 t/m 9 HNF1B (MRC-Holland kit P241-D1) |
| <i>NEUROD1</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>INS</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>KCNJ11</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1) |

Vanaf 1-10-2015 wordt er ook genpanel analyse aangeboden voor MODY met NGS (zie voor lijst genen, core en niet-core, onderaan).

Procedure:

- Als er materiaal ingestuurd wordt met de vraagstelling bevestiging/uitsluiting MODY of analyse van 3 of meer genen, wordt standaard het MODY genpanel ingezet. Er wordt ook altijd MLPA ingezet.
- Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing of MLPA.
- Analyse van het HNF1B gen wordt ingezet als er ook verdenking is op nierafwijkingen (Renal cysts and diabetes syndrome; voorheen ook MODY5 genoemd). Aangezien ongeveer 50% van deze patiënten een deletie van het gehele gen heeft, wordt MLPA en sequentie analyse tegelijkertijd ingezet. Bij de meerderheid van de patiënten met een HNF1B deletie is de deletie groter dan het HNF1B gen. In dit geval is verdere analyse (met CNV tool of SNP array) geïndiceerd om de grootte van de deletie vast te stellen.

Detectie ratio:

HNF1A: 29,1%; GCK: 23,5%; HNF4A: 10,2%; de rest is zeer zeldzaam m.u.v. HNF1B.

Niet veranderd bij analyse MODY genpanel.

| Gen | Genproduct | Locus | Overerving | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|--------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------|
| <i>HNF4A</i> | HNF4A | 20q12-q13.1 | Autosomaal dominant | 600281 | NC_000020.9, NM_175914.3 |
| <i>GCK</i> | GCK | 7p15-p13 | Autosomaal dominant | 138079 | NC_000007.12; NM_000162.3 |
| <i>HNF1A</i> | HNF1A | 12q24.2 | Autosomaal dominant | 142410 | NC_000012.10; NM_000545.4 |
| <i>PDX1 (IPF1)</i> | PDX1 (IPF1) | 13q12.1 | Autosomaal dominant | 600733 | NC_000013.10; NM_000209.3 |
| <i>HNF1B</i> | HNF1B | 17q12 | Autosomaal dominant | 189907 | NC_000017.10, NM_000458.2 |
| <i>NEUROD1</i> | NEUROD1 | 2q32 | Autosomaal dominant | 601724 | NM_002500.2 |
| <i>INS</i> | INS | | Autosomaal dominant | | NG_007114.1; NM_000207.2 |
| <i>KCNJ11</i> | KCNJ11 | 11p15.1 | Autosomaal dominant | 600937 | NM_000525.3 |

Website links:

[Patiënten materiaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Databases / links:

Alle genen: HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

GCK, HNF1A en HNF4A: LOVD: <http://grenada.lumc.nl/LOVD2/diabetes/home.php>

Voor de genen in het genpanel zie <https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/aanvragen-laboratoriumdiagnostiek/Genpanels/>

MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness)

Specifieke informatie Maternally inherited diabetes and Deafness syndrome (MIDD)

OMIM: 520000

| Gen | Technieken |
|-------------------------------|--|
| <i>MT-TL1, tRNA-leu (UUR)</i> | Detectie van m.3243A>G puntmutatie m.b.v. PCR, restrictie enzym analyse (ApaI) en fragment electroforese (heteroplasmie niveau van 1% is goed aantoonbaar) |

Procedure:

Met bovengenoemde techniek wordt vastgesteld of deze mitochondriële mutatie in een gering % (1- paar %) van de cellen aanwezig is. Vervolgens kunnen familieleden ingestuurd worden voor bevestiging/uitsluiting diagnose. Dezelfde mutatie is verantwoordelijk voor het veel ernstigere MELAS syndroom; aanvragen voor MELAS worden naar elders gestuurd.

Detectie ratio: nog nader te bepalen.

| Gen | Genproduct | Locus | Overerving | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|---------------|------------|----------------|------------|-------------|---------------------|
| <i>MT-TL1</i> | MTTL1 | mitochondrieel | maternaal | 590050 | NC_012920.1 |

Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Monogene diabetes

OMIM: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, Hyperproinsulinism, Insulin dependent diabetes.

Genen/aandoeningen die apart aangevraagd kunnen worden dus niet als deel van het genpanel.

| OMIM | Aandoening | Gene |
|---|--|--------------------------------|
| 125850 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 1 | <i>HNF4A</i> |
| 125851 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 2; Permanente Neonatale Diabetes Mellitus (PNDM), Persisterende hyperinsulinemische hypoglykemie | <i>GCK</i> |
| 600496 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 3 | <i>HNF1A</i> |
| 606392 , 260370 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 4, Pancreatic agenesis | <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) |
| 137920 | Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD); former Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 | <i>HNF1B</i> |
| 606394 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 6 | <i>NEUROD1</i> |
| 613370, 125852, 606176, 616214 | Maturity Onset Diabetes of the Young 10 (no OMIM nr), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Hyperproinsulinemic, Insulin dependant diabetes | <i>INS</i> |
| <i>616329, 610582, 601820</i> | Maturity Onset Diabetes of the Young 13, Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Transient neonatal Diabetes mellitus type 3, Familial Hyperinsulinemic hypoglycaemia type 2, | <i>KCNJ11</i> |

| Gen | Technieken |
|-----|------------|
|-----|------------|

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>HNF4A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>GCK</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A t/m 10) inclusief intron/exon overgangen |
| <i>HNF1A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>HNF1B</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) incl. promotergebied en intron/exon overgangen en MLPA exon 1 t/m 9 HNF1B (MRC-Holland kit P241-D1) |
| <i>NEUROD1</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>INS</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>KCNJ11</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1) |

Vanaf 1-10-2015 wordt er ook genpanel analyse aangeboden voor MODY met NGS (zie voor lijst genen, core en niet-core, onderaan).

Procedure:

- Als er materiaal ingestuurd wordt met de vraagstelling bevestiging/uitsluiting MODY of analyse van 3 of meer genen, wordt standaard het MODY genpanel ingezet. Er wordt ook altijd MLPA ingezet.
- Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing of MLPA.
- Analyse van het HNF1B gen wordt ingezet als er ook verdenking is op nierafwijkingen (Renal cysts and diabetes syndrome; voorheen ook MODY5 genoemd). Aangezien ongeveer 50% van deze patiënten een deletie van het gehele gen heeft, wordt MLPA en sequentie analyse tegelijkertijd ingezet. Bij de meerderheid van de patiënten met een HNF1B deletie is de deletie groter dan het HNF1B gen. In dit geval is verdere analyse (met CNV tool of SNP array) geïndiceerd om de grootte van de deletie vast te stellen.

Detectie ratio:

HNF1A: 29,1%; GCK: 23,5%; HNF4A: 10,2%; de rest is zeer zeldzaam m.u.v. HNF1B.

Niet veranderd bij analyse MODY genpanel.

| Gen | Genproduct | Locus | Overerving | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|--------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------|
| <i>HNF4A</i> | HNF4A | 20q12-q13.1 | Autosomaal dominant | 600281 | NC_000020.9; NM_175914.3 |
| <i>GCK</i> | GCK | 7p15-p13 | Autosomaal dominant | 138079 | NC_000007.12; NM_000162.3 |
| <i>HNF1A</i> | HNF1A | 12q24.2 | Autosomaal dominant | 142410 | NC_000012.10; NM_000545.4 |
| <i>PDX1 (IPF1)</i> | PDX1 (IPF1) | 13q12.1 | Autosomaal dominant | 600733 | NC_000013.10; NM_000209.3 |
| <i>HNF1B</i> | HNF1B | 17q12 | Autosomaal dominant | 189907 | NC_000017.10, NM_000458.2 |
| <i>NEUROD1</i> | NEUROD1 | 2q32 | Autosomaal dominant | 601724 | NM_002500.2 |
| <i>INS</i> | INS | | Autosomaal dominant | | NG_007114.1; NM_000207.2 |
| <i>KCNJ11</i> | KCNJ11 | 11p15.1 | Autosomaal dominant | 600937 | NM_000525.3 |

Website links:

[Patiënten materiaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Databases / links:

Alle genen: HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

GCK, HNF1A en HNF4A: LOVD: <http://grenada.lumc.nl/LOVD2/diabetes/home.php>

Voor de genen in het genpanel zie <https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/aanvragen-laboratoriumdiagnostiek/Genpanels/>

PNDM (Permanente Neonatale Diabetes Mellitus)

Monogene diabetes

OMIM: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, Hyperproinsulinism, Insulin dependent diabetes.

Genen/aandoeningen die apart aangevraagd kunnen worden dus niet als deel van het genpanel.

| OMIM | Aandoening | Gene |
|--|--|--------------------------------|
| 125850 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 1 | <i>HNF4A</i> |
| 125851 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 2; Permanente Neonatale Diabetes Mellitus (PNDM), Persisterende hyperinsulinemische hypoglykemie | <i>GCK</i> |
| 600496 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 3 | <i>HNF1A</i> |
| 606392 , 260370 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 4, Pancreatic agenesis | <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) |
| 137920 | Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD); former Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 | <i>HNF1B</i> |
| 606394 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 6 | <i>NEUROD1</i> |
| 613370, 125852, 606176, 616214 | Maturity Onset Diabetes of the Young 10 (no OMIM nr), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Hyperproinsulinemic, Insulin dependant diabetes | <i>INS</i> |
| 616329 , 610582 , 601820 | Maturity Onset Diabetes of the Young 13, Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Transient neonatal Diabetes mellitus type 3, Familial Hyperinsulinemic hypoglycaemia type 2, | <i>KCNJ11</i> |

| Gen | Technieken |
|-----|------------|
|-----|------------|

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>HNF4A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>GCK</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A t/m 10) inclusief intron/exon overgangen |
| <i>HNF1A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>HNF1B</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) incl. promotergebied en intron/exon overgangen en MLPA exon 1 t/m 9 HNF1B (MRC-Holland kit P241-D1) |
| <i>NEUROD1</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>INS</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>KCNJ11</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1) |

Vanaf 1-10-2015 wordt er ook genpanel analyse aangeboden voor MODY met NGS (zie voor lijst genen, core en niet-core, onderaan).

Procedure:

- Als er materiaal ingestuurd wordt met de vraagstelling bevestiging/uitsluiting MODY of analyse van 3 of meer genen, wordt standaard het MODY genpanel ingezet. Er wordt ook altijd MLPA ingezet.
- Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing of MLPA.
- Analyse van het HNF1B gen wordt ingezet als er ook verdenking is op nierafwijkingen (Renal cysts and diabetes syndrome; voorheen ook MODY5 genoemd). Aangezien ongeveer 50% van deze patiënten een deletie van het gehele gen heeft, wordt MLPA en sequentie analyse tegelijkertijd ingezet. Bij de meerderheid van de patiënten met een HNF1B deletie is de deletie groter dan het HNF1B gen. In dit geval is verdere analyse (met CNV tool of SNP array) geïndiceerd om de grootte van de deletie vast te stellen.

Detectie ratio:

HNF1A: 29,1%; GCK: 23,5%; HNF4A: 10,2%; de rest is zeer zeldzaam m.u.v. HNF1B.

Niet veranderd bij analyse MODY genpanel.

| Gen | Genproduct | Locus | Overerving | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|--------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------|
| <i>HNF4A</i> | HNF4A | 20q12-q13.1 | Autosomaal dominant | 600281 | NC_000020.9, NM_175914.3 |
| <i>GCK</i> | GCK | 7p15-p13 | Autosomaal dominant | 138079 | NC_000007.12; NM_000162.3 |
| <i>HNF1A</i> | HNF1A | 12q24.2 | Autosomaal dominant | 142410 | NC_000012.10; NM_000545.4 |
| <i>PDX1 (IPF1)</i> | PDX1 (IPF1) | 13q12.1 | Autosomaal dominant | 600733 | NC_000013.10; NM_000209.3 |
| <i>HNF1B</i> | HNF1B | 17q12 | Autosomaal dominant | 189907 | NC_000017.10, NM_000458.2 |
| <i>NEUROD1</i> | NEUROD1 | 2q32 | Autosomaal dominant | 601724 | NM_002500.2 |
| <i>INS</i> | INS | | Autosomaal dominant | | NG_007114.1; NM_000207.2 |
| <i>KCNJ11</i> | KCNJ11 | 11p15.1 | Autosomaal dominant | 600937 | NM_000525.3 |

Website links:

[Patiënten materiaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Databases / links:

Alle genen: HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

GCK, HNF1A en HNF4A: LOVD: <http://grenada.lumc.nl/LOVD2/diabetes/home.php>

Voor de genen in het genpanel zie <https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/aanvragen-laboratoriumdiagnostiek/Genpanels/>

Persisterende hyperinsulinemische hypoglykemie

Monogene diabetes

OMIM: Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Persistent hyperinsulinemic hypoglycaemia, Hyperproinsulinism, Insulin dependent diabetes.

Genen/aandoeningen die apart aangevraagd kunnen worden dus niet als deel van het genpanel.

| OMIM | Aandoening | Gene |
|---|--|--------------------------------|
| 125850 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 1 | <i>HNFA4</i> |
| 125851 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 2; Permanente Neonatale Diabetes Mellitus (PNDM), Persisterende hyperinsulinemische hypoglykemie | <i>GCK</i> |
| 600496 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 3 | <i>HNFA1A</i> |
| 606392 , 260370 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 4, Pancreatic agenesis | <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) |
| 137920 | Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD); former Maturity Onset Diabetes of the Young type 5 | <i>HNFA1B</i> |
| 606394 | Maturity Onset Diabetes of the Young type 6 | <i>NEUROD1</i> |
| 613370, 125852, 606176,616214 | Maturity Onset Diabetes of the Young 10 (no OMIM nr), Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Hyperproinsulinemic, Insulin dependant diabetes | <i>INS</i> |
| <i>616329, 610582,601820</i> | Maturity Onset Diabetes of the Young 13, Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (PNDM), Transient neonatal Diabetes mellitus type 3, Familial Hyperinsulinemic hypoglycaemia type 2, | <i>KCNJ11</i> |

| Gen | Technieken |
|-----|------------|
|-----|------------|

| | |
|--------------------------------|--|
| <i>HNF4A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>GCK</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1A t/m 10) inclusief intron/exon overgangen |
| <i>HNF1A</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 10) incl. promoter gebied en intron/exon overgangen |
| <i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>) | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>HNF1B</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) incl. promotergebied en intron/exon overgangen en MLPA exon 1 t/m 9 HNF1B (MRC-Holland kit P241-D1) |
| <i>NEUROD1</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>INS</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 en 2 (MRC Holland kit P357) |
| <i>KCNJ11</i> | Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1) |

Vanaf 1-10-2015 wordt er ook genpanel analyse aangeboden voor MODY met NGS (zie voor lijst genen, core en niet-core, onderaan).

Procedure:

- Als er materiaal ingestuurd wordt met de vraagstelling bevestiging/uitsluiting MODY of analyse van 3 of meer genen, wordt standaard het MODY genpanel ingezet. Er wordt ook altijd MLPA ingezet.
- Bij bekend mutatie onderzoek wordt er alleen naar de in de familie voorkomende pathogene mutatie gekeken met Sanger sequencing of MLPA.
- Analyse van het HNF1B gen wordt ingezet als er ook verdenking is op nierafwijkingen (Renal cysts and diabetes syndrome; voorheen ook MODY5 genoemd). Aangezien ongeveer 50% van deze patiënten een deletie van het gehele gen heeft, wordt MLPA en sequentie analyse tegelijkertijd ingezet. Bij de meerderheid van de patiënten met een HNF1B deletie is de deletie groter dan het HNF1B gen. In dit geval is verdere analyse (met CNV tool of SNP array) geïndiceerd om de grootte van de deletie vast te stellen.

Detectie ratio:

HNF1A: 29,1%; GCK: 23,5%; HNF4A: 10,2%; de rest is zeer zeldzaam m.u.v. HNF1B.

Niet veranderd bij analyse MODY genpanel.

| Gen | Genproduct | Locus | Overerving | OMIM nummer | Referentiesequentie |
|--------------------|-------------|-------------|---------------------|-------------|------------------------------|
| <i>HNF4A</i> | HNF4A | 20q12-q13.1 | Autosomaal dominant | 600281 | NC_000020.9; NM_175914.3 |
| <i>GCK</i> | GCK | 7p15-p13 | Autosomaal dominant | 138079 | NC_000007.12; NM_000162.3 |
| <i>HNF1A</i> | HNF1A | 12q24.2 | Autosomaal dominant | 142410 | NC_000012.10; NM_000545.4 |
| <i>PDX1 (IPF1)</i> | PDX1 (IPF1) | 13q12.1 | Autosomaal dominant | 600733 | NC_000013.10; NM_000209.3 |
| <i>HNF1B</i> | HNF1B | 17q12 | Autosomaal dominant | 189907 | NC_000017.10, NM_000458.2 |
| <i>NEUROD1</i> | NEUROD1 | 2q32 | Autosomaal dominant | 601724 | NM_002500.2 |
| <i>INS</i> | INS | | Autosomaal dominant | | NG_007114.1; NM_000207.2 |
| <i>KCNJ11</i> | KCNJ11 | 11p15.1 | Autosomaal dominant | 600937 | NM_000525.3 |

Website links:

[Patiënten materiaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Databases / links:

Alle genen: HGMD: <http://www.biobase-international.com/product/hgmd>

GCK, HNF1A en HNF4A: LOVD: <http://grenada.lumc.nl/LOVD2/diabetes/home.php>

Voor de genen in het genpanel zie <https://www.lumc.nl/org/klinische-genetica/patientenzorg/aanvragen-laboratoriumdiagnostiek/Genpanels/>