

MODY – en autosomalt dominant form av diabetes

Diagnos via gentestning ger bättre behandling



ELLA KARLSSON, med dr, ST-läkare Ella.Karlsson@med.lu.se
LEIF GROOP, professor,

överläkare; båda endokrinologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Många minns nog »maturity onset diabetes of the young« (MODY) som någon udda form av diabetes som omnämndes i förfärdens under läkarutbildningen. Dock har de senaste årens molekylärbiologiska utveckling och möjligheten till genetisk testning avsevärt ökat intresset för denna diabetesform. Det är idag möjligt att klassificera diabetes på ett mycket mer nyanserat sätt än tidigare.

MODY är en autosomalt dominant form av diabetes, där mutationer i enstaka gener orsakar sjukdomen. Kliniskt definieras MODY som diabetes med diagnos före 25 års ålder i minst två efterföljande generationer med god metabol kontroll under minst 2 år utan insulinbehandling [1]. Genetisk testning krävs dock för en tillförlitlig MODY-diagnostik.

Det finns sex olika typer beskrivna, och i huvudsak kan dessa delas in i två grupper. Flertalet typer orsakas av mutationer i gener som kodar för transkriptionsfaktorer (MODY 1, 3, 4, 5 och 6), medan MODY 2 orsakas av mutationer i genen för glukokinas, vilket är ett enzym som fosforylerar glukos i betacellerna i pankreas (Tabell I) [2]. De flesta MODY-patienter har heterozygota mutationer, dvs de har en frisk och en skadad allel.

Står för 2–5 procent av all diabetes

Eftersom inga heltäckande incidensstudier finns, är det svårt att besvara frågan om hur vanlig MODY är, men den har föreslagits utgöra cirka 2–5 procent av all diabetes [2] (Figur 1). Det finns också rapporter om att drygt 10 procent av dem med tidigt debuterad diabetes (<40 år) kan ha MODY [3]. En studie från Storbritannien har visat att frekvensen av MODY respektive typ 2-diabetes är lika hög hos barn med oklar diabetes, där typ 1-diabetes uteslutits [4]. Förhoppningsvis får vi snart säkrare incidenssiffror i Sverige, eftersom en nystartad nationell barndiabetesstudie, »Bättre diabetesdiagnos« (BDD), har som ett delmål att undersöka förekomst av MODY-mutationer.

De incidenssiffror som beskriver patientfördelningen mellan olika typer av MODY baserar sig på europeiska studier; det kan därför inte uteslutas att fördelningen kan se annorlunda ut i andra befolkningsgrupper.

MODY 3 har beskrivits som den vanligaste typen av MODY och har uppskattats utgöra cirka 70 procent av all MODY i Europa, medan cirka 15 procent av patienterna skulle ha MODY 2

TABELL I. Klassificering av olika MODY-typer (MODY = maturity onset diabetes of the young).

MODY-typ	Transkriptionsfaktor/enzym som muterad gen kodar för	Förkortning
1	Hepatocyte nuclear factor-4 α	HNF-4 α
2	Glukokinas	GCK
3	Hepatocyte nuclear factor-1 α	HNF-1 α
4	Insulin promoter factor-1	IPF/PDX-1
5	Hepatocyte nuclear factor-1 β	HNF-1 β
6	NeuroD1/Beta2	NeuroD1/Beta2

[2, 5, 6]. Senare studier har visat att MODY 1 kan återfinnas hos upp till 30 procent av alla MODY-patienter som testats negativt för MODY 3 [7]. MODY 4 och 5 är ovanliga och återfinns hos <5 procent av MODY-patienterna [8, 9]. Det finns bara tre familjer i världen beskrivna med mutationer i genen för neuroD1/Beta2, dvs MODY 6 [10].

Patienter som misstänks ha MODY, men där inga mutationer identifierats i någon av ovanstående kända MODY-gener, brukar benämnas MODY X. Cirka 10–20 procent av europeiska patienter som uppfyller MODY-kriterier har MODY X. Motsvarande siffra i Asien kan vara så hög som 70–80 procent.

Klinisk bild och fenotypiska karakteristika

De första fenotypstudier som gjordes inskränkte sig till beskrivningar av enstaka familjer, där fenotypen till viss del var svår att värdera på grund av effekt av bakgrundsgener. På senare år har dock kommit allt fler rapporter, där man tittat på något större grupper, vilket bidragit till en klarare bild av hur dessa patienter ter sig. Några sammanfattande fenotypiska karakteristika finns beskrivna nedan.

MODY 1. Denna form debuterar ofta före 25 års ålder hos personer med BMI cirka 25 kg/m² eller lägre [7]. Högre insjuknandeålder och högre BMI kan dock förekomma [7]. MODY 1 är en progressiv typ av MODY, där mutationer i HNF-4 α resulterar i nedsatt alfa- och betacellsfunktion med minskad insulinfrisättning [11]. Insulinkänsligheten hos dessa patienter är jämförbar med den hos friska personer [12]. MODY 1-patienter uppvisar sänkta nivåer av triglycerider sekundärt till låga nivåer av apolipoprotein C-III, vars uttryck regleras av HNF-4 α [13].

MODY 2. Debuten av MODY 2 sker ofta under barndomen [14], men dess lindriga karaktär kan göra att den i vissa fall upptäcks sent i livet, t ex i samband med någon hälsokontroll. BMI är oftast ≤ 25 kg/m². Glukokinas fungerar som en glukosensor i betacellen, och inaktiverande mutationer i genen leder till nedsatt känslighet för glukos och därmed reducerad insulinfri-

SAMMANFATTAT

Den molekylärbiologiska utvecklingen har gett nya verktyg att diagnostisera monogena diabetesformer som MODY (maturity onset diabetes of the young).

MODY är en autosomalt dominant form av diabetes, där mutationer i enstaka gener orsakar sjukdomen.

Genetisk testning kan göras

för att diagnostisera MODY, men detta är kostsamt och tidskrävande. I Sverige görs klinisk MODY-diagnostik vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö.

Att klargöra vilken specifik form av diabetes en patient har kan vara till stor hjälp vid val av rätt diabetesbehandling.

sättning. Detta kompenseras dock genom ett lätt förhöjt fasteblodsocker [15, 16]. Sjukdomen progredierar inte och kräver vanligtvis ingen behandling.

Patienter med MODY 2 är ofta små för sin ålder vid födelsen (500 g under normalvikt) om modern är frisk, medan normal födelsevikt ses om både barn och moder har MODY 2 [17].

MODY 3. Primär funktionsnedsättning av betacellernas förmåga att frisätta insulin ses vid MODY 3. Insulinkänsligheten hos dessa patienter är jämförbar med den hos friska personer [18]. Även om sjukdomen kan debutera i alla åldrar, insjuknar de flesta i puberteten eller i samband med graviditet, dvs tillstånd med ökad insulinresistens [19]. Fenotypen förefaller lik den som ses vid MODY 1, vilket är logiskt eftersom HNF-1 α och HNF-4 α har föreslagits ingå i ett nätverk av transkriptionsfaktorer [20]. Förloppet är progressivt. Mikrovaskulära komplikationer förekommer i lika hög utsträckning vid MODY 3 som vid typ 1-diabetes, och i likhet med andra typer av diabetes tycks den metabola kontrollen vara en viktig faktor för processen [21]. Patienter med MODY 3 (och MODY 1) har ökad känslighet för sulfonylurea jämfört med t ex typ 2-diabetiker på grund av en störning uppströms om KATP-kanalerna (ATP-beoende kaliumkanaler, där sulfonylurea medierar sin effekt) [22].

Graviditetsdiabetes är vanligt bland MODY 3-patienter och har angetts förekomma hos cirka 38 procent [18]. Retrospektiva studier av individuella MODY 3-mutationer har rapporterat nedsatt födelsevikt med cirka 120 g, men detta är inte lika väl studerat som vid MODY 2.

MODY 4. Den första rapporten om MODY 4 som publicerades beskrev sambandet mellan transkriptionsfaktorn IPF/PDX-1 och pankreasutveckling hos ett barn med homozygot mutation i MODY 4-genen och som helt saknade pankreas [23]. Även om heterozygota mutationer har föreslagits förorsaka MODY 4 insjuknar patienterna senare än vid andra MODY-former.

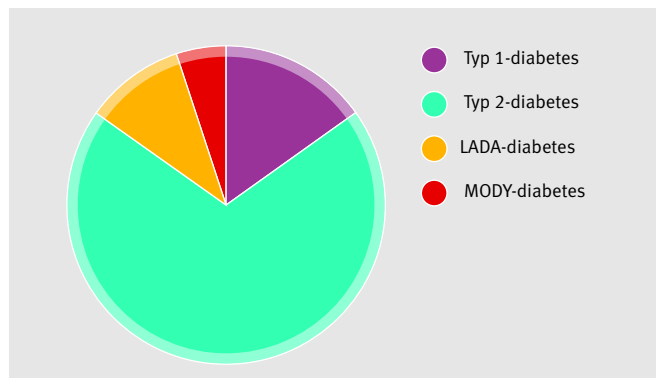
MODY 5. Patienter med mutationer i HNF-1 β återfinns snarare på njurkliniker än på diabeteskliniker, eftersom de ofta har missbildningar och cystor i njurarna, förutom tidigt debuterande diabetes. De kliniska konsekvenserna av njurförändringarna varierar mycket mellan och inom olika familjer. Det har rapporterats att cirka 50 procent av patienter med renala cystor och diabetes (RCAD, renal cysts and diabetes) utvecklar dialyskrävande njursvikt före 45 års ålder [2]. Även om patienter med MODY 5 uppvisar en störning av insulinsekretionen, är de klart mer insulinresistenta än patienter med t ex MODY 3. MODY 5 är den enda typ av MODY där ketoacidosis rapporterats vid insjuknandet (i ett fall) [24]. Sjukdomen är sannolikt vanligare än man tidigare trott, eftersom en del av mutationerna har missats med konventionell sekvenseringsmetodologi.

MODY 6. Få familjer har beskrivits, och det är svårt att finna någon enhetlig bild.

Diagnostik

Fördel testa patienter för MODY. Från medicinsk synvinkel finns det fördelar med att veta vilken specifik typ av diabetes en

»Problemet med MODY-mutationer är att de oftast är specifika för en familj och att man inte med säkerhet kan avgöra om mutationen förorsakar diabetes.«



Figur 1. Uppskattad fördelning av olika diabetestyper i Sverige. (LADA = latent autoimmune diabetes in adults; MODY = maturity onset diabetes of the young.)

patient har, eftersom det kan få betydelse för val av diabetesbehandling. Som exempel på hur genotypning kan påverka behandlingsstrategin kan nämnas en 14-årig pojke som deltog i en klinisk studie som vi genomförde. I början av studien uppvisade han ett HbA_{1c} på 5,2 procent och besvärades ofta av insulinkänningar. Efter det att diagnosen MODY 2 ställts med DNA-diagnostik sattes insulin ut, och patienten har nu stabil metabol kontroll utan någon behandling.

Riskindivider bör testas. Stark anhopning av tidigt debuterande diabetes (under 30 års ålder) i flera generationer är indikation för MODY-diagnostik. Avsaknad av tecken på autoimmunitet (GAD[glutaminsyradekarboxylas]-antikroppar) eller metabol syndrom samt ett relativt lågt insulinbehov är ytterligare indikationer. Riklig förekomst av graviditetsdiabetes i familjen ökar också misstanke om MODY. När MODY diagnostiserats hos en familjemedlem finns det skäl att testa även andra familjemedlemmar, eftersom det inte är ovanligt att MODY-mutationsbärare har utvecklat sjukdomen utan att veta om det. Sjukdomen har dessutom mycket hög penetrans (cirka 95–100 procent). Om diagnosen MODY ställts i en familj bör övriga familjemedlemmar testas med oral glukosbelastning.

Det är önskvärdt att individer som i släktanalyser visar sig vara friska bärare av MODY-mutationer följs regelbundet vad gäller t ex fasteglukos, HbA_{1c} och oral glukosbelastning. Förmodligen lämpar sig en individanpassad uppföljning bäst. Fertila kvinnor kan följas med förslagsvis årlig provtagning, medan män torde kunna kontrolleras mer sällan, kanske vartannat till vart tredje år.

En nyligen publicerad studie visar att en majoritet av släktingar till MODY-patienter är positiva till att delta i genetisk testning och tycker att detta bör erbjudas tidigt under barna- eller ungdomsåret [25]. Vid uppföljning 1 månad efter gentestet i studien angav också samtliga personer i studien att de var nöjda med att de genomgått testet.

Stegvis sekvensering. Om fasteglukos är förhöjt men glukosstegringen under glukosbelastning eller efter måltid är måttlig, börjar man med att sekvensera genen för glukokinas, annars genen för HNF-1 α . Om denna sekvensering är negativ men stark misstanke på MODY kvarstår sekvenserar man även genen för HNF-4 α och eventuellt IPF-1 och HNF-1 β .

Testning görs i Malmö. Klinisk DNA-diagnostik av MODY görs i Sverige vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö. Pris för analys och klinisk tolkning är 6 000 kronor för en MODY-gen. Vid analys av ytterligare MODY-gener tillkommer en kostnad

av 3 000 kronor per gen. Kostnaden för testning av övriga familjemedlemmar i en familj med säkerställd MODY är 3 500 kronor. Mer information och provtagningsremiss finns tillgänglig på <http://www.labmedicin.org>. Kommersiell MODY-testning av MODY 1, 2 och 3 görs inom Europa även vid bl a universitetet i Exeter, Storbritannien, där stor erfarenhet finns av forskning kring MODY.

Svårt bedöma testresultatets kliniska relevans. Problemet med MODY-mutationer är att de oftast är specifika för en familj och att man inte med säkerhet kan avgöra om mutationen förorsakar diabetes. För detta krävs att man kan påvisa att mutationen segregerar med sjukdomen eller att den påverkar funktionen av det protein som den muterade genen kodar för. I osäkra fall kan man med kunskap om var i genen mutationen sitter göra en teoretisk uppskattning av en mutations funktionalitet.

En säkerställd diagnos kan förändra diabetesbehandlingen

Vid säkerställd diagnos av MODY 2 bör man sträva efter att sätta ut all diabetesbehandling under uppföljning av HbA_{1c}. Pa-

tienter med MODY 1 och 3 är extremt känsliga för sulfonylurea, varför denna behandling kan prövas i individualiserade doser (risk finns för hypoglykemi). I en studie med åtta MODY 3-patienter visade man förbättrad metabol kontroll med sänkning av HbA_{1c} med 0,8 procent efter byte från insulin till sulfonylurea (gliklazid 20–320 mg) efter två månaders uppföljning [26]. Vidare visade studien att patienter, trots långvarig insulinbehandling (i genomsnitt 20 år), klarade bytet från insulinbehandling till sulfonylurea utan risk för ketoacidosis. Eftersom MODY 1 och 3 har ett progressivt förlopp behövs ofta insulinbehandling efter hand.

Billigare diagnostik i sikte

Bättre sekvenseringsteknologi kommer sannolikt att ge billigare MODY-diagnostik i en nära framtid.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

- Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes*. 1975;24:44-53.
- Hattersley AT. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med*. 1998;15:15-24.
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson SA, Lindgren C, Lipsanen-Nyman M, Weng J, et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia*. 1999;42:1131-7.
- Ehtisham S, Hattersley AT, Dunger DB, Barrett TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child*. 2004;89:526-9.
- Pruhova S, Ek J, Lebl J, Sumnik Z, Saudek F, Andel M, et al. Genetic epidemiology of MODY in the Czech republic: new mutations in the MODY genes HNF-4alpha, GCK and HNF-1alpha. *Diabetologia*. 2003;46:291-5.
- Barrio R, Bellanne-Chantelot C, Moreno JC, Morel V, Calle H, Alonso M, et al. Nine novel mutations in maturity-onset diabetes of the young (MODY) candidate genes in 22 Spanish families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2532-9.
- Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, Johansen A, Castleden HA, Lumb PJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005;48:878-85.
- Frayling TM, Evans JC, Bulman MP, Pearson E, Allen L, Owen K, et al. Beta-cell genes and diabetes: molecular and clinical characterization of mutations in transcription factors. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 1:S94-100.
- Furuta H, Furuta M, Sanke T, Ekiwa K, Hanabusa T, Nishi M, et al. Nonsense and missense mutations in the human hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) and their relation to type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3859-63.
- Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB, Molven A, Sovik O, Njolstad PR. Diagnostic screening of NEURODI (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005;22:1012-5.
- Herman WH, Fajans SS, Smith MJ, Polonsky KS, Bell GI, Halter JB. Diminished insulin and glucagon secretory responses to arginine in nondiabetic subjects with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-4alpha/MODY1 gene. *Diabetes*. 1997;46:1749-54.
- Lehto M, Bitzen PO, Isomaa B, Wipemo C, Wessman Y, Forsblom C, et al. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes*. 1999;48:423-5.
- Shih DQ, Dansky HM, Fleisher M, Assmann G, Fajans SS, Stoffel M. Genotype/phenotype relationships in HNF-4alpha/MODY1: haploinsufficiency is associated with reduced apolipoprotein (AII), apolipoprotein (CIII), lipoprotein(a), and triglyceride levels. *Diabetes*. 2000;49:832-7.
- Prisco F, Iafusco D, Franzese A, Sulli N, Barbetti F. MODY 2 presenting as neonatal hyperglycaemia: a need to reshape the definition of »neonatal diabetes«? *Diabetologia*. 2000;43:1331-2.
- Sakura H, Kawamori R, Kubota M, Morishima T, Kamada T, Akanuma Y, et al. Glucokinase gene mutation and impaired glucose uptake by liver. *Lancet*. 1993;341:1532-3.
- Velho G, Petersen KF, Perseghin G, Hwang JH, Rothman DL, Pueyo ME, et al. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *J Clin Invest*. 1996;98:1755-61.
- Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet*. 1998;19:268-70.
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, Widen E, Forsblom C, Sarelin L, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest*. 1997;99:582-91.
- Menzel S, Yamagata K, Trabb JB, Nerup J, Permutt MA, Fajans SS, et al. Localization of MODY3 to a 5-cM region of human chromosome 12. *Diabetes*. 1995;44:1408-13.
- Shih DQ, Stoffel M. Dissecting the transcriptional network of pancreatic islets during development and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:14189-91.

Har ni sett vår nya webbplats?

www.lakartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen