

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

Monogen diabetes - HNF1A-MODY ("MODY3")

Ovanliga typer av diabetes som orsakas av en genetisk variant i någon gen involverad i blodsocker-reglering benämns monogen diabetes, varav MODY är en undergrupp. Det finns flera typer av MODY, och den kliniska bilden skiljer sig för varje typ av MODY. Detta informationsblad är specifikt för HNF1A-MODY (tidigare benämnd MODY3).

HNF1A (Hepatic Nuclear Factor 1A) är en gen som reglerar transkriptionen av andra gener i celler, inklusive gener som deltar i blodsocker-regleringen. Exakt hur denna reglering och interaktion fungerar är inte klarlagt. Genen uttrycks i lever, pankreas och njurar.

Vid en sjukdomsframkallande genetisk variant i HNF1A ses minskad insulinsekretion från betacellerna. I yngre år räcker insulinsekretionen till och blodsocker-nivåerna är normala, men med åren blir insulinsekretionen otillräcklig i förhållande till behovet och diabetes uppkommer. På grund av påverkan på njurar ses glukosuri även vid normala blodsocker. Dessa genetiska varianter ärvs dominant, vilket innebär att barn har 50% risk att ärva sjukdomsframkallande genvariant från förälder med HNF1A-associerad diabetes.

Diabetes

Vanligtvis är insulinproduktionen, och därmed blodsockernivåerna, helt normala under barndomen, och diabetesdiagnos ses oftast först i ungdomsår eller tidigt i vuxen ålder (vanligast innan 35 års ålder). I enstaka fallbeskrivningar ses patienter med diabetes diagnosticerad dels i mycket unga år, dels först i högre ålder. Diagnosen diabetes sätts på samma sätt som andra typer av diabetes avseende blodsockernivåer. Genetisk variant i HNF1A orsakar minskad reabsorption av glukos från urin, och U-glukos kan därmed vara förhöjt vid normala blodsockernivåer. Autoantikroppar är vanligtvis negativa. C-peptid är oftast varken låg eller hög. Det finns vanligtvis inte tecken till insulinresistens, såsom kraftig övervikt och acanthosis nigricans. Beroende på ålder och BMI har diabetes oftast felaktigt klassificerats som antingen typ 1 eller typ 2 om inte den genetiska varianten tidigare är känd i släkten.

HNF1A-MODY är associerad med hög risk för att utveckla komplikationer till diabetessjukdomen, såsom retinopati, nefropati och hjärt-kärlsjukdom. Bättre blodsockerkontroll minskar risken för komplikationer, på samma sätt som vid typ 1 och typ 2 diabetes. Mönstret för blodfetter vid HNF1A-MODY uppvisar inte sällan höga nivåer av HDL, vilket dock inte anses skyddande för utveckling av kardiovaskulär sjukdom. Blodfettssänkande behandling rekommenderas för att uppnå samma mål för LDL som vid typ 2 diabetes.

Behandling

Patienter med diagnosticerad HNF1A-MODY bör följas inom specialistsjukvården.

Kost- och motionsråd bör vara desamma som vid andra typer av diabetes. Diabetessjukdomen vid HNF1A-MODY är oftast progressiv. Målet för blodsockerkontroll är detsamma som vid andra typer av diabetes.

Studier som gjorts innan GLP1-analoger och SGLT2-hämmare var tillgängliga har visat att patienter med HNF1A-MODY är mycket känsliga för behandling med sulfonylurea. Ofta räcker det med låg dos. Särskilt under den första tiden efter diabetesdiagnos ses bättre reglering av blodsockernivåer med sulfonylurea jämfört med insulinbehandling. Senare rapporter, klinisk erfarenhet och mindre studier visar att behandling med GLP-1-analog också kan fungera väl. Avseende behandling med SGLT2-hämmare går åsikterna mer isär. Det kan fungera, men någon rapport har påpekat ökad risk för normoglykem ketoacidosis med SGLT2-hämmare med tanke på att HNF1A även påverkar funktionen av SGLT2 i njurtubuli.

Vid lång diabetesduration blir vanligtvis insulinbehandling nödvändigt.

Släktutredning

Det är hög sannolikhet att diabetes hos släktingar till patienter med HNF1A-MODY också förklaras av samma genetiska variant. Vid släktutredning är det av stor vikt att exakt genetisk variant för index-patienten är känd och kan hänvisas till på remiss för att undvika kostsam bredare genetisk diagnostik.

Vid påvisad HNF1A-MODY bör förstagrads släktingar (barn, syskon, föräldrar) med diabetesdiagnos rekommenderas genomgå genetisk testning (anlagsbärartestning), då detta kan innebära förändring i behandling och uppföljning. Det är ovanligt att diabetes debuterar efter 55 års ålder. För förstagrads släktingar som är äldre än 55 år utan känd diabetes rekommenderas provtagning med fP-glukos och HbA1c. Endast vid bekräftad diabetes rekommenderas genetisk testning.

För alla förstagrads släktingar (även utan diabetes) under 55 års ålder rekommenderas genetisk testning om individerna så önskar efter rådgivande samtal. Friska anlagsbärare bör följas regelbundet avseende risk att utveckla diabetes fram till cirka 55 års ålder. Detta kan göras inom primärvård för individer över 18 års ålder. När blodsockret stiger så att diabetesdiagnos erhålls rekommenderas remiss till specialistsjukvården.

Unga kvinnor med anlagsbärarskap bör informeras om behov av extra övervakning under graviditet och av det nyfödda barnet.

Graviditet

Vid HNF1A-MODY hos kvinnor bör endast insulin användas som blodsockersänkande behandling vid graviditetsönskan och under graviditet. Övriga läkemedel bör sättas ut.

Nyfödda barn till mammor med HNF1A-MODY har ökad risk för makrosomi och barnen kan utveckla behandlingskrävande hypoglykemier postpartum, varför det är viktigt med särskild övervakning av blodsocker och fosterutveckling under graviditet, och graviditeten bör därför följas på Specialistmödravård.

Friska anlagsbärare bör i tidig fas av graviditet erbjudas blodsockertest enligt riktlinjer för patienter med hög risk att utveckla diabetes under graviditet.

Barn

Barn har 50% risk att ärva sjukdomsframkallande genvariant från förälder med HNF4A-associerad diabetes

Ställningstagande till genetisk provtagning för barn med förstagrads släkting som diagnostiserats med HNF1A-MODY bör ske i samråd med barndiabetolog. Genetisk provtagning på icke-symtomatiska barn väcker särskilda etiska överväganden som bör diskuteras med vårdnadshavarna. Barn till en patient med känd HNF1A-MODY kan besparas upprepade provtagningstillfällen under uppväxten om deras status avseende bärarskap av genvarianten är utredd.

Barn och föräldrar behöver ett informationssamtal och skriftlig information vid diagnostillfället. Vid bekräftat anlagsbärarskap bör barnet följas på barndiabetesmottagning från 10 års ålder med årligt p-glukos, u-glukos och HbA1c. Familjen bör utrustas med blodsockermätare för kapillär provtagning och information om att söka tidigt vid postprandiella p-glukos över 11 mmol/l.

Om barnet inte utvecklat diabetes vid 17 års ålder bör den unge få individuellt informationssamtal om den höga diabetesrisken. Därefter kan provtagning ske via primärvård, med snabb remiss till endokrinolog vid stigande p-glukos över gränsvärden för diabetesdiagnos.

I fertil ålder bör även unga kvinnor som är friska anlagsbärare informeras om behov av speciell uppföljning under graviditet.