

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

Monogen diabetes - HNF4A-MODY ("MODY1")

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 HNF4A-MODY (tidigare benämnd MODY1).

HNF4A (Hepatic Nuclear Factor 4A) är en gen som reglerar transkriptionen av andra gener i celler, inklusive gener som deltar i blodsocker-regleringen. Genen uttrycks framför allt i lever, pankreas och njurar. Exakt hur denna reglering fungerar är inte klarlagt. Vid sjukdomsframkallande genetisk variation i HNF4A ses minskad insulinproduktion från beta-cellerna. I yngre år räcker ändå insulinsekretionen till och blodsockernivåerna är normala, men med åren blir insulinsekretionen otillräcklig i förhållande till behovet och diabetes uppkommer. Dessa genetiska varianter ärvs dominant, vilket innebär att barn har 50% risk att ärva sjukdomsframkallande genvariant från förälder med HNF4A-associerad diabetes.

Diabetes vid HNF4A-MODY

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. Autoantikroppar är vanligtvis negativa. C-peptid är oftast varken direkt låg eller hög. Det är mer ovanligt med kliniska tecken till insulinresistens, såsom kraftig övervikt och acanthosis nigricans. Beroende på ålder och BMI klassificeras diabetes inte sällan som antingen typ 1 eller typ 2 om inte den genetiska varianten tidigare är känd i släkten.

HNF4A-MODY är associerad med hög risk för att utveckla komplikationer till diabetessjukdomen, såsom mikroangiopati och hjärt-kärlsjukdom. Bättre blodsockerkontroll minskar risken för komplikationer, på samma sätt som vid typ 1 och typ 2 diabetes. Mönstret för blodfetter inkluderar ofta låga nivåer av triglycerider och HDL. Blodfettssänkande behandling rekommenderas med samma målvärde för LDL som vid typ 2 diabetes.

Behandling

Patienter med diagnosticerad HNF4A-MODY bör följas inom specialistsjukvården. Kost- och motionsråd bör vara desamma som vid andra typer av diabetes. Diabetessjukdomen vid HNF4A-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 HNF4A-MODY är känsliga för behandling med sulfonylurea. Särskilt under den första tiden efter diabetesdiagnos ses oftast bättre reglering av blodsockernivåer med sulfonylurea jämfört med insulinbehandling. Även "kortverkande SU" (repaglinid) kan fungera bra. Detta beror sannolikt på att med en viss egenproduktion av insulin som ibland fungerar blir det svårt att hitta rätt insulindos vid varje tillfälle. Det är också mycket lättare för patienten att hantera tablettbehandling jämfört med insulin många gånger dagligen med allt vad det tillför. Senare rapporter, klinisk erfarenhet och mindre studier visar att behandling med GLP-1-analog eller SGLT2-hämmare också kan fungera väl. Det finns inte tillräckligt med data för att kunna bedöma om risken att drabbas av normoglykem ketoacidosis är högre hos dessa patienter än vid typ 2 diabetes. Patienter med HNF4A-MODY har lägre nivåer av

insulin än vid typ 2 diabetes, och risken för ketoacidosis bör värderas individuellt. Vid lång diabetesduration blir vanligtvis insulinbehandling nödvändigt.

Släktutredning

Det är hög sannolikhet att diabetes hos släktingar till patienter med HNF4A-MODY också förklaras av samma genetiska variant. Vid släktutredning är det av stor vikt att exakt genetisk variant för index-patient är känd och kan hänvisas till på remiss för att undvika kostsam bredare genetisk diagnostik.

Vid påvisad HNF4A-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 orsakat av HNF4A-MODY debuterar efter 55 års ålder. För förstagrads-släktingar som är äldre än 55 år utan känd diabetes rekommenderas därför 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 risken att utveckla diabetes fram till cirka 55 års ålder. Detta kan göras inom primärvård för individer över 18 års ålder. När individen diagnosticeras med diabetes rekommenderas remiss till specialistsjukvården.

Unga patienter (män och kvinnor) med fastställd HNF4A-MODY bör informeras om behov av extra övervakning under graviditet samt av det nyfödda barnet.

Graviditet

Barnet har 50% risk att ärva genetisk variant hos mor eller far. Nyfödda barn till förälder (OBS! både mor och far) med HNF4A-MODY har ökad risk för makrosomi, och för att utveckla behandlingskrävande hypoglykemier, då den genetiska varianten ger hyperinsulinism hos foster oavsett moderns blodsockervärden. Det är därmed viktigt med övervakning av blodsocker och fosterutveckling under graviditet oavsett om det är mor eller far som bär på genetisk variant, och graviditeten bör därför följas på Specialistmödravård.

Vid HNF4A-MODY hos kvinnor bör endast insulin användas som blodsockersänkande behandling vid graviditetsönskan och under graviditet. Övriga läkemedel bör sättas ut. 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-MODY. Ställningstagande till genetisk provtagning för barn med förstagrads-släkting som diagnosticerats med HNF4A-MODY bör ske i samråd med barndiabetolog. Genetisk provtagning på icke-symtomatiska barn väcker särskilda etiska överväganden som bör diskuteras med vårdnadshavarna och barnet. Barn som är förstagrads-släkting till en person med känd HNF4A-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 ännu 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/klinisk diabetes.

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