

Maturity-onset diabetes of the young (MODY)

OMIM [#606391](#)

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) er en klinisk og genetisk heterogen undergruppe af ikke-autoimmun diabetes (Fajans SS et al.: N Engl J Med. 2001;345:971-80).

Omkring 1-2 % af al diabetes skyldes MODY.

Forud for klarlæggelsen af den genetiske baggrund, blev MODY introduceret som fællesbetegnelse for de typer af diabetes som havde følgende karakteristika:

- Tidlig sygdomsdebut (ofte før 25-års alderen)
- Et nedarvningsmønster med diabetes i 2-3 eller flere konsekutive generationer (tydende på autosomal dominant arvegang)
- En fænotype, der hyppigt mere ligner type 2 diabetes end type 1. Diabetes sygdommen kan ofte, men ikke altid, behandles med diæt eller tabletter

Der findes forskellige former for MODY. Hver form skyldes en ændring (en mutation) i ét gen. Til dato er 6 forskellige MODY gener identificeret: MODY1-6, forårsaget af mutationer i henholdsvis hepatocyt nukleær faktor-4 α (*HNF4A*), glukokinase (*GCK*), *TCF1* også kaldet *HNF-1 α* , insulin promoter faktor-1 (*IPF1*), *TCF2* også kaldet *HNF-1 β* og neurogenisk differentieringsfaktor (*NEUROD1*). Mutationer i hvert af disse gener medfører specifikke former for MODY. Nedenfor gives yderligere information om de relativt hyppige MODY former MODY1-MODY3. Ydermere er et syndrom med autosomal dominant nedarvet tidligt debuterende diabetes der opfylder kriterierne for MODY og exokrin pankreatisk dysfunktion for nylig vist at være forårsaget af mutationer i carboxyl-ester lipase genet *CEL* (Ræder H et al.: Nat Genet 2006;38:54-62)

Vi har på basis af en national epidemiologisk undersøgelse vist at omtrent 50 % af al MODY i Danmark kan forklares ved mutationer i enten *HNF4A* (MODY1), *GCK* (MODY2) eller *TCF1* (MODY3) generne (Johansen A et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4607-4614). Desuden er der fundet MODY mutationer hos patienter, der primært er diagnosticeret som type 1 diabetes, type 2 diabetes eller gestationel diabetes. Et fællestræk for disse misklassificerede diabetesformer er, at der i alle familier er kendt diabetes i flere generationer og ofte i flere grene af familien.

Hvorfor er det vigtigt at diagnosticere MODY?

- Der er som nævnt mange forskellige former for MODY. Ved at diagnosticere den specifikke MODY subtype er der mulighed for at iværksætte den mest effektive behandling med de færreste uønskede bivirkninger.
- Kendskab til den specifikke MODY undergruppe giver mulighed for at rådgive om, hvordan diabetes sygdommen vil forløbe, især hvad angår risikoen for udvikling af komplikationer
- MODY er arvelig, så andre familiemedlemmer efter molekylærgenetisk undersøgelse kan rådgives omkring risikoen for at arve sygdommen

MODY3 - Transcription factor 1 (*TCF1*) MODY

OMIM [#600496](#); gen lokus 12q24.2

Alternativt navn: Hepatocyt nukleær faktor-1 α MODY

TCF1 er en transkriptionsfaktor, udtrykt i lever, nyre, tyndtarmen og pankreas, der er vist at regulere ekspresionen af mange gener, som koder for proteiner involveret i glukose -og lipid metabolismen.

TCF1 MODY er den hyppigste form for kendt MODY i Danmark, og omkring 30 % af al MODY skyldes mutationer i *TCF1* (Johansen A et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4607-4614).

TCF1 MODY debuterer ofte først omkring puberteten, og mere end 50 % af *TCF1* mutationsbærere har udviklet diabetes inden 25 års alderen. Livstidsrisikoen for udvikling af diabetes er >95 %. I modsætning til den stabile milde hyperglykæmi, der ses hos *GCK* MODY (*MODY2*) patienter gennem hele livet, udvikler *TCF1* MODY patienter en hurtig progression fra nedsat glukose tolerance til regelret diabetes. Efter sygdomsdebut forringes glukose tolerancen yderligere som følge af kontinuerligt aftagende β -celle funktion. Sygdommen debuterer til tider abrupt med klassiske hyperglykæmiske symptomer som polyuri og polydipsi . Omkring 50 % af *TCF1* patienter behandles med insulin resten med diæt eller orale antidiabetika. Patienter med *TCF1* MODY er ekstremt følsomme overfor behandling med sulfonylurinstoffer (SU), og et SU lægemiddel i relativ lav dosis kan ofte med fordel anvendes i behandlingen af deres hyperglykæmi i stedet for insulin (OBS risiko for hypoglykæmi)(Pearson ER et al.: Lancet. 2003;362:1275-81). At SU virker specielt godt hos patienter med *TCF1* MODY skyldes formentligt både at SU i høj grad stimulerer beta-cellen til at secernere insulin og at *TCF1* MODY patienter har en bedre insulinfølsomhed end patienter med senere debuterende type 2 diabetes.

Dette er et af de første eksempler på farmakogenetik – dvs. en patients specifikke DNA influerer på behandlingsresponsen på et specifikt lægemiddel.

TCF1 MODY er associeret med udvikling af diabetiske senkomplikationer. Det anbefales, at patienter med *TCF1* MODY undersøges for sendiabetiske komplikationer med samme hyppighed som andre diabetespatienter.

Halvdelen af *TCF1* MODY patienters børn og søskende har en forhøjet risiko for at udvikle diabetes i en yngre alder end resten af befolkningen. Familiemedlemmer til *TCF1* MODY patienter skal derfor være opmærksomme på symptomer på diabetes og de skal have kontrolleret deres blodsukker ved symptomer forenelig med hyperglykæmi.

Omkring 5-10 % af familiær type 1 diabetes kan være misklassificeret og reelt skyldes mutationer i *TCF1* (Møller AM et al.: Diabetologia. 1998;41:1528-31). Disse patienter kan identificeres ved den familiære anamnese med autosomal dominant arvegang, deres ofte relativt beskedne insulinbehov (sammenlignet med klassiske type 1 diabetikere) og deres mangel på evne til at udvikle ketoacidose trods betydelig hyperglykæmi. Også patienter med gestationel diabetes og en familiær anamnese med 'type 2' diabetes i flere generationer kan have mutationer i *TCF1*.

MODY2 - Glukokinase (GCK) MODY

OMIM [#125851](#); gen lokus 7p15-p13

Glucokinase enzymet fosforlyserer glukose til glukose-6-fosfat i β -cellen i pankreas og i leverens hepatocytter. Fosforlyseringen er hastighedsbestemmende for glukose metabolismen i β -cellen og dermed også for den glukose-stimulerede insulinsekretion. Glukokinasen opfattes således som en slags "glukose sensor" i pankreas. Patienter med glukokinase mutationer har dysfunktion af beta-cellerne karakteriseret ved en defekt glukosefølsomhed. Evnen til insulinsekretion er bevaret, men plasma glukose tærsklen, ved hvilken insulinsekretionen initieres, er øget og dosis-respons kurven for den glukose-inducerede insulin sekretion er forskudt mod højre. *GCK* MODY patienter har en forhøjet faste plasma-glukose, der oftest ligger mellem 6-8 mmol/l. Efter en OGTT har *GCK* MODY patienter kun en lille (< 3 mmol/l) stigning i plasma glukose og færre end 50 % af patienterne er "diabetiske" vurderet ud fra 2 timers plasma glukose værdier ved en OGTT, på trods af et diabetisk faste plasma glukose (Stride A et al.: *Diabetologia*. 2002;45:427-35).

På trods af de biokemiske defekter, giver mutationer i glukokinase enzymet kun anledning til en mild form for diabetes. Mindre end halvdelen af *GCK* MODY patienterne har regelret diabetes, mens resten præsenterer sig med nedsat glukose tolerance. I overensstemmelse hermed er *GCK* MODY patienter oftest asymptomatiske og bliver hyppigt diagnosticeret tilfældigt eller i forbindelse med screening under graviditet eller pga. mistanke om MODY ved familiær ophobning af diabetes. Hyperglykæmien er påviselig tidligt i barnealderen, således at mange patienter har fået diagnosen inden puberteten.

I en nylig undersøgelse af 78 danske MODY familier havde 10 % *GCK* MODY (Johansen A et al.: *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4607-4614).

GCK MODY patienter kan i langt de fleste tilfælde behandles udelukkende med livsstilsændringer (kost og motion). I modsætning til klassisk type 2 diabetes udviser *GCK* MODY ingen association til andre komponenter af det metaboliske syndrom, som hypertension, adipositas og dyslipidæmi. *GCK* MODY patienter har desuden en langt lavere forekomst af mikrovaskulære komplikationer (retinopati, nefropati og neuropati) sammenlignet med de andre MODY former og klassisk type 2 diabetes. På grund af det oftest milde forløb kan hyppigheden af de ambulante konsultationer i de fleste tilfælde reduceres.

MODY1 – *HNF4A* MODY

OMIM [#125850](#); gen lokus 20q12-q13.1

MODY1 skyldes mutationer i *HNF4A*, der koder for transkriptionsfaktoren hepatocyt nukleær faktor-4 α *HNF4A*, tilhører en såkaldt steroid/thyroid hormon receptor superfamilie og er udtrykt i lever, nyre, tarm og i beta-cellen i pankreas. *HNF4A* genet udtrykkes fra 2 forskellige promotorer, P1 og P2. Mutationer i både den kodende del af *HNF4A* og i P2 promoteren er vist at give MODY1 (Hansen SK et al.: J Clin Invest. 2002;110:827-33; Pearson ER et al.: Diabetologia. 2005;48:878-85).

Omtrent 5 % af al MODY i Danmark kan forklares ved mutationer i *HNF4A* (Johansen A et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:4607-4614).

Klinisk ligner MODY1 meget diabetes forårsaget af mutationer i MODY3 genet (*TCF1*), og det anbefales at screene for mutationer i *HNF4A* hos patienter med klinisk MODY3, hvor der ikke er påvist mutationer i MODY3 genet (*TCF1*)(Pearson ER et al.: Diabetologia. 2005;48:878-85).

Transcription factor 2 (*TCF2*) eller *HNF1B*

OMIM [#604284](#); gen lokus 17cen-q21.3

Alternativt navn: Hepatocyt nukleær faktor-1 β , MODY5, RCAD (Renal Cysts And Diabetes)

TCF2 eller *HNF-1 β* er en transkriptionsfaktor udtrykt i nyrerne, genitalier, leveren, galdegangene, tyndtarmen og pankreas. *TCF2*, der fungerer ved at danne homodimere eller heterodimere med *HNF-1 α* , er vigtig for embryonal overlevelse og for udviklingen af ovennævnte organer. Den først beskrevne *TCF2* mutation blev fundet hos en familie med autosomt dominant tidligt debuterende diabetes. *TCF2* blev derfor kaldt MODY5 gen. Senere studier har vist at *TCF2* mutationer langt fra altid er associeret med diabetes. Oftest ses ikke-diabetisk nyresygdom, der i sin kliniske manifestation er meget heterogen, men oftest involverer nyrecyster. Andre beskrevne kliniske træk ved *TCF2* mutationsbærere inkluderer genitale malformationer, abnorm lever funktions test, pankreas atrofi og eksokrin insufficiens, arthritis urica og hyperurikæmi. En del af de beskrevne mutationer er *de novo* mutationer, hvilket vil sige, at de beskrevne kliniske fund ikke altid segregerer i familierne (Edghill EL et al.: J Med Genet, Online First, published on June 8, 2005; Bellanné-Chantelot C et al.: Ann Intern Med 2004;140:510-517).

Kliniske præsentationer ved *TCF2* mutationer:

- Uforklaret familiær cystenyre, med og uden kendt diabetes i familien
- Føtale nyrecyster
- Tidligt debuterende ikke-insulin krævende diabetes
- Genitale malformationer
- Hyperurikæmi og arthritis urica

KCNJ11 diabetes – insulinkrævende diabetes diagnosticeret før 6 måneders alderen

OMIM [#600937](#); gen lokus 11p15.1

Det er for nyligt vist, at ”gain-of-function” mutationer i genet, der koder for Kir.6.2 (*KCNJ11*) definerer en ny subtype af diabetes, som debuterer indenfor de første 6 levemåneder (Gloyn AL et al.: N Engl J Med 2004;350(18):1838-1849; og *egne ikke publicerede data*). Kir.6.2 er en subunit i den ATP-følsomme kalium kanal i blandt andet beta-cellens plasmamembran, der spiller en afgørende rolle central i den glukose stimulerede insulinsekretion. De fleste patienter har *de novo* mutationer og derfor ingen slægtninge med samme form for diabetes. I nogle tilfælde ses imidlertid transmission fra generation til generation, hvilket svarer til autosomal dominant arvegang. De fleste patienter med denne form for diabetes ligner fænotypisk meget patienter med tidligt debuterende type 1 diabetes, men der forekommer ikke autoantistoffer mod beta-cellen. Ofte ses diabetes debut med meget høje blodglukose værdier og ketoacidose og de cirkulerende niveauer af serum C-peptid er meget lave eller ikke målbare hverken ved stimulation med glukose eller glukagon. Alle ”gain-of-function” *KCNJ11* mutationer syntes at give tidligt debuterende diabetes ved at mindske den ATP-følsomme kalium kanals evne til at respondere på en øget cellulær ATP koncentration. Graden af ændret ATP følsomhed afspejles i den fænotypiske præsentation. Milde mutationer kan give en transient neonatal diabetes, hvor det har været muligt at seponere den initiale insulinbehandling i mindst 1 år. Meget svære mutationer kan give syndromet DEND (developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes).

Sulfonylurinstof (f.eks. tolbutamid eller glibenclamid), der benyttes i behandlingen af type 2 diabetes, stimulerer insulin sekretion ved en direkte påvirkning af den ATP-følsomme kalium kanal. Meget interessant har initiale studier af 7 børn med diabetes forårsaget af mutationer i *KCNJ11* vist god effekt ved behandlingsskift fra insulin til sulfonylurinstof lægemidler. Identifikation af børn med diabetes forårsaget af mutationer i *KCNJ11* kan således have stor betydning - ikke kun rådgivningsmæssigt, men også terapeutisk.

Hvilke patienter skal testes?

- Patienter med diabetes debut før 6 måneders alderen, især hvis de ikke har cirkulerende beta-celle autoantistoffer (op mod 50 % af alle patienter med diabetes debut før 6 måneders alderen har mutationer i *KCNJ11* (Hattersley AL and Ashcroft FM: Diabetes 2005;54:2503-2513)). Også voksne patienter med diabetes bør testes, hvis de har haft kendt diabetes debut før 6 måneders alderen.
- Vi anbefaler, at der om muligt tages blod eller DNA fra begge forældre, da det vil hjælpe os til at afgøre om en mutation er opstået *de novo*.

***MC4R* – Melanocortin 4 receptor**

OMIM [#155541](#); gen lokus 18q22

Melanocortin 4 receptoren (*MC4R*) er en 332 aminosyrer stor receptor, der kodes af et enkelt exon. *MC4R*. Receptoren tilhører familien af G protein-koblede 7-transmembran receptorer, som er udtrykt i flere neuroner i hjernen blandt andet i hypothalamus. *MC4R* er af central betydning for appetitregulering og i flere humane studier er der påvist mutationer i *MC4R* genet, der medfører juvenilt debuterende fedme.

Et dansk studie har påvist en bærer frekvens på 2.5 % af patogene *MC4R* mutationer hos unge adipøse mænd (Larsen LH et al.: J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:219-224) og *MC4R* betinget adipositas er dermed den hyppigste form for kendt monogen fedme.