

PM för handläggning av patienter med MODY 2

Bakgrund

Glukokinas (GCK) fungerar som en "glukossensor" för betacellen, när blodsockret stiger ökar insulinfrisättningen varigenom blodsockret hålls normalt. Inaktiverande mutationer i genen leder till nedsatt känslighet för glukos och därmed reducerad insulinfrisättning. Detta kompenseras dock genom ett lätt förhöjt fasteplasmaglukos (oftast kring 5,5 – 8 mmol/L), vilket är märkbart redan vid födseln och bestående under hela livet. Jämfört med andra typer av diabetes är den postprandiella glukosstegringen mindre markant (2-tim värdet vid OGTT ökat < 3 mmol /L hos 70 % av patienterna). Eftersom MODY 2 (Maturity Onset Diabetes in Young, type 2) sällan ger symtom upptäcks flertalet av en tillfällighet, antingen vid rutinmässigt läkarbesök, under graviditet, eller riktat vid familjescreening för MODY.

Behandling

Patienter med GCK-mutationer behöver sällan någon farmakologisk behandling och majoriteten klarar sig på enbart diet. En nyligen publicerad studie visade att HbA1c hos 87 % av fallen inte försämrades av att pågående behandling med insulin eller perorala antidiabetika sattes ut. Det finns också rapporter om att behandling med insulin och perorala antidiabetika kan vara direkt riskfyllt för patienter med GCK-mutationer till följd av ett förändrat kontraregulatoriska svar på hypoglykemi. Påbörjad diabetesbehandling har ofta liten effekt på blodsockernivåerna eftersom glukosnivåerna hålls uppregerade. Familjemedlemmar till kända fall med MODY 2 bör vara medvetna om att de kan ha ärvt mutationen och få sina fastevärden kontrollerade, särskilt om de planerar graviditet då behandling kan bli aktuell. Man måste också ha i åtanke att en individ med känd förändring i GCK-genen även kan utveckla andra typer av behandlingskrävande diabetes och har samma risk att utveckla såväl typ 1- som typ 2-diabetes som övriga befolkningen.

Graviditet utgör ett undantag där insulinbehandling kan vara lämpligt, men endast vid ökad fostertillväxt. Fostret har en 50 % risk att ärva GCK-mutationen från modern. Om fostret inte ärver GCK-mutationen kommer det att svara med ökad insulinproduktion på moderns hyperglykemi med en ökad tillväxt som följd. Om fostret däremot ärver GCK-mutation kommer det att producera relativt sett normala mängder insulin och växa normalt. Det rekommenderas att gravida kvinnor med MODY 2 genomgår seriella ultraljud av fostret för att upptäcka en ökad tillväxt så att insulinbehandling kan påbörjas i tid. Oftast krävs då förhållandevis högre doser av insulin eftersom glukosnivåerna hålls uppregerade. Tidig förlossning i graviditetsvecka 38 är ofta lämpligt.

Barn med MODY 2 till friska kvinnor utan anlaget är till följd av ovanstående ofta små för sin ålder vid födseln (500 g under normalvikt i fullgången tid). Hos barn som inte ärvt anlaget från mamman och som utsatts för måttlig hyperglykemi (7-15 mmol/L) i livmodern till följd av MODY 2 hos mamman har ingen minskning av betacellsfunktionen eller försämrad glukostolerans rapporterats.

Uppföljning

Mikrovaskulära komplikationer förefaller sällsynta hos MODY 2-patienter. Det finns bara ett fåtal studier publicerade men mot bakgrund av den förhållandevis lindriga glukosstegringen vid MODY 2 och rapporter om en låg förekomst av hypertoni hos dessa patienter kan komplikationsrisken förväntas vara låg. Data från franska serier har visat låg frekvens (4-6 %) proliferativ retinopati, proteinuri och perifer neuropati hos MODY 2 patienter och baserat på en norsk kohortstudie enstaka fall av retinopati och makrovaskulär sjukdom. En viss försämring av fastebloodsocker är att förvänta med åldern varför

MODY 2-patienter kan rekommenderas årlig kontroll av HbA1c och regelbunden retinopatiscreening vid ålder över 40 år.

Genetisk testning

Alla familjemedlemmar till en patient med MODY 2 rekommenderas testning av fasteplasmaglukos. Är värdet förhöjt bör denna medlem testas för aktuell mutation. En GCK-mutation är osannolikt om fasteplasmaglukos ligger under 5,5 mmol/L (98 % av MODY 2 patienter ligger över denna nivå).

Referenser

1. Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, Beer NL, Bellanné-Chantelot C, Ellard S, Gloyn AL. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat.* 2009;30(11):1512-1526.
2. Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(4):200-213.
3. Karlsson E, Groop L. MODY -an autosomal dominant type of diabetes. Diagnosis via genetic testing results in better treatment. *Lakartidningen* 2007;104(37):2600-2602.

Martin Ridderstråle
Professor, Överläkare
Verksamhetschef

Nael Shaat, Leg.Läk
Ansvarig för MODY-testning