

Vastasyntyneen diabetes

Noin 1–2 % kaikista diabetestapauksista aiheutuu yhden geenin alueella esiintyvistä mutaatioista (monogeeninen diabetes). Diabeteksen puhjetessa alle kuuden kuukauden iässä on todennäköisempää, että taustalla on monogeeninen syy, kuin että kyseessä olisi tyypin 1 diabetes. Noin puolet pysyvistä neonataalidiabetestapauksista aiheutuu mutaatioista geeneissä, jotka koodaavat insuliinin erityksen kannalta keskeisiä kalium-ATP-kanavaproteiineja (Kir6.2 ja SUR1). Harvemmin taustalla on insuliini- tai glukokinaasigeenin virhe. Lisäksi neonataalidiabetes voi esiintyä osana laajempaa oireyhtymää. Monogeenisen diabetesmuodon syyn tunnistaminen on tärkeää, koska sillä on useimmissa tapauksissa merkitystä hoitolinjan valinnassa sekä arvioitaessa sairauden ennustetta ja periytyvyyteen liittyviä tekijöitä. Erityisen tärkeää on löytää kalium-ATP-kanavageenien aiheuttama neonataalidiabetes, koska insuliinihoito voidaan tällöin yleensä korvata oraalisella sulfonyyliurealääkityksellä.

Neonataalidiabetes on harvinainen diabeteksen alatyyppejä, jonka esiintyvyydeksi on arvioitu eri tutkimusten perusteella 1:250 000–400 000 (Slingerland ym. 2009). Suurimmalla osalla lapsuusiässä sairastuneista diabeetikoista on tyypin 1 tauti, joka kehittyy beetasolujen tuhoutuessa autoimmuniprosessin seurauksena. Neonataalidiabetes sen sijaan on vain harvoin seurausta autoimmuniprosessista. Sen taustalla on todennäköisemmin yksittäisen geenin alueella esiintyvä geenivirhe, joka

johtaa taudin kehittymiseen (Rubio-Cabezas ym. 2009a).

Neonataalidiabetekseen liittyvä tutkimus edistyi merkittävästi vuonna 2004. Tuolloin kuvattiin ensimmäiset *KCNJ11*-geenin mutaatiot, jotka aiheuttavat insuliinin erityksen estymisen beetasoluista (Gloyn ym. 2004). Tämä jälkeen on tunnistettu useita muita aiheuttajageenejä, mutta noin puolessa pysyvistä neonataalidiabetestapauksista sairauden perussyö on edelleen tuntematon.

Kliininen kuva

Neonataalidiabetes puhkeaa määritelmän mukaisesti kuuden kuukauden ikään mennessä. Toisin kuin tyypin 1 diabeteksessa näillä potilailla ei yleensä todeta diabetekseen liittyviä autovasta-aineita (Rubio-Cabezas ym. 2009a) eikä tyypin 1 diabetekselle altistavien HLA-genotyyppien esiintyminen ole poikkeavaa suhteessa normaaliväestöön (Edghill ym. 2006). Noin puolelle potilaista sairaus jää pysyväksi (permanent neonatal diabetes, PNDM), ja näissä tilanteissa diabeteksen hoito vaatii yleensä heti täydet insuliinikorvausannokset (Polak ja Cavé 2007). Noin puolella potilaista diabetes osoittautuu ainakin aluksi ohimeneväksi (transient neonatal diabetes mellitus, TNDM) mutta tällöin sairaus usein uusiutuu myöhemmin lapsuus- tai nuoruusiässä (von Mühlendahl ja Herkenhoff 1995).

Sairauden diagnoosi perustuu jatkuvan hyperglykemian toteamiseen (plasman glukoosipitoisuus yli 8–11 mmol/l) vastasyntyneellä tai myöhemmin imeväisellä. Diagnoosivaiheessa ei yleensä pystytä arvioimaan varmasti, kummasta sairauden muodosta on kysymys. Ohimenevä neonataalidiabetes puhkeaa tyypillisesti ensimmäisen elinviikon aikana (Temple 2010).



Katso myös Kari Kauniston ym. tapauselostus Äidin ja vastasyntyneen diabetes – pistoksista pillereihin sivulla 559.

TAULUKKO 1. Ohimenevän (TNDM) ja pysyvän (PNDM) neonataali-diabeteksen kliiniset piirteet (Polak ja Cavé 2007).

	TNDM	PNDM
Osuus neonataali-diabeetikoista, %	50–60	40–50
Raskauden kesto viikkoina (SD)	38,2 (2,2)	39,2 (1,6)
Sikiön kasvuhäiriön yleisyys, %	74	35
Keskimääräinen diagnoosi-ikä, vrk (vaihteluväli)	6 (1–81)	27 (1–127)
Keskimääräinen insuliinitarve, IU/kg/vrk	0,6	1,4
Keskimääräinen paranemisikä, viikkoa	12	–
Sairauden uusiutumiskä, v (vaihteluväli)	14 (4–23)	–

Viimeisen raskauskolmanneksen aikana ilmaantuva kasvuhäiriö on seurausta insuliinin anabolisen vaikutuksen puutteesta, ja täysiaikaisina syntyvien lasten keskipaino on selvästi pienempi terveisiin vastasyntyneisiin verrattuna. Muita tähän diabetestyyppiin liittyviä erillisiä piirteitä voivat olla suurikielisyys (makroglossia) (30 %) ja napatyryä (9 %). Diagnoosivaiheessa lapsella todetaan yleensä nopeasti kehittynyt kuivumistila mutta ei ketoasidoosia. Sairauden tyyppillinen kulku on kolmivaiheinen: 1) neonataali-diabetes, joka paranee yleensä kolmen kuukauden ikään mennessä, 2) remissivaihe ja 3) tyyppin 2 diabeteksen puhkeaminen. Taustalla olevan geneettisen mekanismin mukaan, voi pysyvään neonataali-diabetekseen liittyä myös sikiöaikainen kasvuhäiriö.

Neonataali-diabeteksen hoito aloitetaan aina insuliinilla, jos kyseessä on kliinisesti merkittävä, glukosuriaa aiheuttava hyperglykemia. Tämä koskee myös ohimeneviä diabetestapauksia, mutta näissä insuliiniannos on selvästi pienempi kuin pysyvissä tapauksissa. Myöhemmin tai sairauden mahdollisesti uusiutuessa hoitolinja harkitaan potilaskohtaisesti ottaen huomioon taustalla oleva geneettinen muutos. Pysyvän ja ohimenevän neonataali-diabeteksen kliinisiä piirteitä on verrattu **TAULUKOSSA 1.**

Taustalla olevat syyt

Neonataali-diabeteksen taustalla olevat syyt voidaan jakaa karkeasti kolmeen ryhmään (Aguilar-Bryan ja Bryan 2008): 1) beetasolu-

jen toimintahäiriö, 2) haiman kehityshäiriö ja 3) beetasolujen lisääntynyt tuhoutuminen. Nykyisin tunnetaan useita geenejä, joilla on keskeinen merkitys neonataali-diabeteksen patogeneesissä näiden mekanismien välityksellä (**TAULUKKO 2** ja **KUVA 1**).

Kromosomialueen 6q24 poikkeavuudet. Ohimenevän neonataali-diabeteksen geneettinen tausta tunnetaan varsin hyvin. Suurimmalla osalla (noin 70 %) näistä potilaista poikkeavuus esiintyy kromosomialueella 6q24 (Temple ja Shield 2002). Normaalitylanteessa tämä kromosomialue ilmenee vain isän puolelta ja on äidin puolelta perityltä osaltaan vaimentunut. Tällä alueella sijaitsevien geenien (*PLAGL1* ja *HYMAI*) yli-ilmentymisellä on todennäköisesti keskeinen merkitys sairauden patogeneesissä, joskaan mekanismeja ei ole pystytty täysin selvittämään (Temple ja Shield 2010). Taustalla voi olla mikä tahansa mekanismi, joka johtaa *PLAGL1*- ja *HYMAI*-geenien kaksinkertaiseen ilmentymiseen. Käytännössä yli-ilmentyminen voi olla seurausta isänpuoleisen geenin aineksen kahdentumisesta, uniparentaalista disomiasta (molemmat kromosomit ovat isältä peräisin) tai äidinpuoleisen kromosomiaineksen epänormaalista metylaatiosta, joka estää geenien vaimentumisen. Ohimenevän neonataali-diabeteksen periytyminen seuraavalle sukupolvelle riippuu sairauden taustalla olevan geneettisen muutoksen luonteesta. Uniparentaalinen disomia esiintyy yksittäisinä tapauksina, ja sen periytymisriski on pieni. Miehillä, jotka ovat perineet molemmat geenikopiot isältään, on 50 %:n riski siirtää tämä muutos jälkeläisille, ja tällöin

TAULUKKO 2. Neonataalidiabeteksen taustalla olevat tunnetut syyt (Aguilar-Bryan ja Bryan 2008, Rubio-Cabezas ym. 2010, Smith ym. 2010).

Patofysiologia	Taustalla oleva geeni, proteiini tai kromosomilokus	Selitysosuus / kuvatut potilastapaukset	Periytyvyys	Muut sairauteen liittyvät piirteet
Beetasolun toimintahäiriö	Kalium-ATP-kanava	50 % PNDM 25 % TNDM	AV / AP	Älyllinen kehitysvammaisuus, epilepsia (DEND-oireyhtymä)
	Kromosomi 6q24	70 % TNDM	Vaihteleva	Makroglossia, napatyträ
	Glukokinaasi homotsygoottinen	6 PNDM-potilasta (6 perhettä)	AP	Molemmilla vanhemmilla MODY-diabetes, potilaalla vaikea insuliinipuutos
	heterotsygoottinen	Paljon potilaita	AV	Lievä hyperglykemia syntymästä
	<i>SLC2A2</i> (<i>GLUT2</i>)	1 PNDM-potilas	AV	Hypergalaktosemia, maksan vajaatoiminta
	<i>GLIS3</i>	6 PNDM-potilasta (3 perhettä)	AP	Synnynnäinen hypotyreoosi, glaukooma, maksafibroosi, munuaiskystat
Beetasolujen kehityshäiriö	<i>PTF1A</i>	5 PNDM-potilasta (2 perhettä)	AP	Haiman ja pikkuaivojen agenesia
	<i>PDX1</i> (<i>IPF1</i>)	2 PNDM-potilasta (2 perhettä)	AP	Haiman agenesia
	<i>HNF1B</i>	1 PNDM-potilas 1 TNDM-potilas	AV	Eksokriinisen haiman vajaatoiminta, munuaiskystat
	<i>RFX6</i>	7 PNDM-potilasta (6 perhettä)	AP	Suoliatresia, kolestaasi
	<i>NEUROG3</i>	1 potilas		Intrauteriininen kasvuhäiriö, malabsorptio
	<i>NEUROD1</i>	2 potilasta		Neurologiset ongelmat
Lisääntynyt beetasolujen tuhoutuminen	<i>EIF2AK3</i>	25 PNDM-potilasta (15 perhettä)	AP	Luustopoikkeavuudet, munuaisvaurio, maksan toimintahäiriö, älyllinen kehitysvammaisuus (Wolcott-Rallisonin oireyhtymä)
	<i>FOXP3</i>	17 PNDM-potilasta (13 perhettä)	X-kromosomaalinen	Immunitetin häiriöt, suolistooireet, ihottuma, suurentunut IgE-pitoisuus (IPEX-oireyhtymä)
	Insuliini	21 PNDM-potilasta (16 perhettä)	AV	–

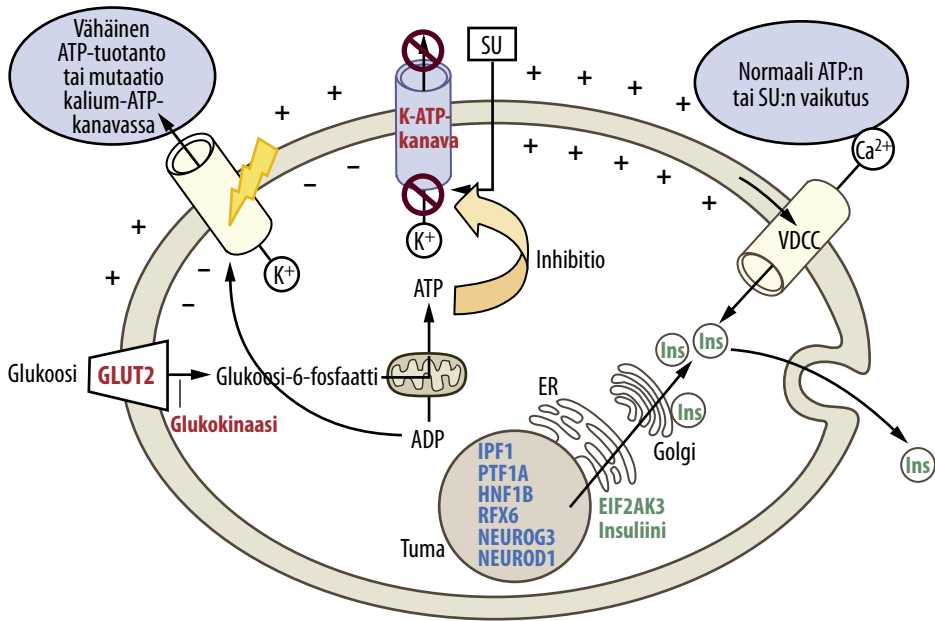
TNDM = ohimenevä neonataalidiabetes, PNDM = pysyvä neonataalidiabetes, AV = autosomaalinen vallitseva, AP = autosomaalinen peittyvä, DEND = developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes, IPEX = immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome.

Geenien lyhenteet, jotka eivät esiinny tekstissä: *SLC2A2* = solute carrier family 2, member 2, *GLIS3* = Glis family zinc finger 3, *PTF1A* = pancreas specific transcription factor 1a, *PDX1* = pancreatic and duodenal homeobox 1, *HNF1B* = hepatocyte nuclear factor homeobox B, *NEUROG3* = neurogeniini 3.

myös diabetesriski on suuri. Vastaavassa tilanteessa olevien naisten lapsilla on myös 50 % riski periä duplikaatio ilman, että se aiheuttaa diabetesta.

K-ATP-kanavageenejä aktivoivat mutaatiot. Haiman beetasolujen solukalvolla sijaitsevilla kalium-ATP-kanavilla on keskeinen merkitys insuliinierityksen säätelyssä (Huopio

ym. 2005). Kromosomin 11 lyhyen haaran alueella sijaitsevat *KCNJ11*- ja *ABCC8*-geenit koodaavat Kir6.2- ja SUR (sulfonyyliureareseptori) 1 -proteiineja, joiden muodostama oktameerikompleksi saa aikaan toiminnallisen kalium-ATP-kanavan. Normaalityltilanteessa veren glukoosipitoisuuden suuretessa beetasolun sisäinen ATP-pitoisuus kasvaa ja



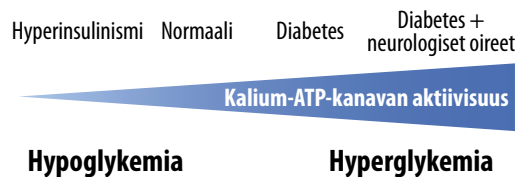
KUVA 1. Neonataalidiabeteksen taustalla voi olla beetasolun ionikanavien tai metabolian toimintahäiriö (kaavion vasen puoli, punaisella merkityt), haiman saarekesolujen kehityshäiriö (sinisellä merkityt) tai beetasolujen lisääntynyt tuhoutuminen (vihreällä merkityt). SU = sulfonyyliurea, GLUT2 = glukoositransportteri 2, Ins = insuliini, ER = solulimakalvosto. Muut lyhenteet: ks. taulukko 2.

kalium-ATP-kanavat sulkeutuvat. Tämän seurauksena beetasolun solukalvo depolarisoituu ja sen kalsiumkanavat aukeavat. Kalsiumin virtaus soluun laukaisee insuliinin erityksen. Noin 50 %:ssa pysyvistä ja noin 30 %:ssa ohimenevistä neonataalidiabetestapauksista sairauden taustalla on geenivirhe kalium-ATP-kanavaproteiineissa. Nämä kalium-ATP-kanavia aktivoivat mutaatiot vähentävät kanavien herkkyyttä solunsisäisen ATP:n lisääntymiselle, minkä seurauksena kanavat pysyvät auki ja insuliinin erityksessä beetasoluista estyy.

Sairauden ilmiössä esiintyy vaihtelua taustalla olevan geenivirheen mukaan, ja tiettyjen geenivirheiden osalta onkin todettu selvä genotyyppi-fenotyyppikorrelaatio (Hattersley ja Ashcroft 2005). Inaktivoivat mutaatiot samoissa geeneissä johtavat päinvastaiseen ilmiöön eli hyperinsulineemiseen hypoglykemiaan (Huopio ym. 2005) (KUVA 2).

Kir6.2-kanavaproteiinia koodaavan *KCNJ11*-geenin mutaatiot ovat tavallisin tunnettu pysyvän neonataalidiabeteksen syy (Slingerland ja Hattersley 2005). Näitä mutaatioita tunnetaan

nykyisin kymmeniä erilaisia. Sikiöaikainen kasvuhäiriö on tavallinen ja heijastaa insuliinin puutetta. Diabetes puhkeaa keskimäärin viiden viikon mutta yleensä kuitenkin 26 viikon ikään mennessä. Diagnoosivaiheessa todetaan tavallisesti vaikea hyperglykemia ja ketoasidoosi. Noin 20 %:lla potilaista oirekuvan liittyy eriaistaisia neurologisia ongelmia, kuten kehitysviivettä, lihasheikkoutta, poikkeavia kasvopiirteitä ja epilepsiaa (DEND-oireyhtymä = developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes). Haiman beetasolujen li-



KUVA 2. Beetasolun kalium-ATP-kanavan toimintaan vaikuttavat mutaatiot voivat johtaa eriaistaiseen insuliinin liikaeritykseen (hyperinsulineeminen hypoglykemia) tai insuliinin erityksen estymiseen (synnynnäinen diabetes).

YDINASIAT

- ▶ Neonataalidiabetesta tulisi epäillä kaikilla potilailla, joilla on diagnosoitu diabetes alle kuuden kuukauden iässä.
- ▶ Potilaan iästä riippumatta tulisi harkita sairauden geneettisiä selvityksiä, koska niillä voi olla suuri merkitys diabeteksen hoidon, ennusteen ja perinnöllisyysneuvonnan kannalta.
- ▶ Mutaatiot kalium-ATP-kanavaproteiineja Kir6.2 ja SUR1 koodittavissa geeneissä ovat tavallisin tunnettu pysyvän neonataalidiabeteksen aiheuttaja.
- ▶ Suurimmalla osalla potilaista on saavutettu parempi hoitotasapaino sulfonyyliurealääkityksellä kuin insuliinihoidolla.

säksi Kir6.2 ilmentyy myös lihas-, hermo- ja aivokudoksissa, ja neurologisten oireiden ajatellaankin selittyvän tällä mekanismilla.

SUR1-proteiinia koodittavan *ABCC8*-geenin virheen seurauksena puhkeavan neonataalidiabeteksen kliininen kuva on pääpiirteissään samanlainen kuin Kir6.2-neonataalidiabeteksessa, vaikka tällöin kyseessä onkin useammin sairauden ohimenevä muoto. DEND-oireyhtymän esiintyminen SUR1-neonataalidiabetekseen liittyvänä on mahdollista mutta selvästi harvinaisempaa kuin Kir6.2-neonataalidiabeteksessa (Proks ym. 2007).

Kir6.2- ja SUR1-neonataalidiabetes voivat periytyä vallitsevasti tai peittyvästi. Useimmissa tilanteissa kummallakaan sairastuneen lapsen vanhemmista ei ole todettu diabetesta. Suurimmassa osassa näistä sporadisista tapauksista sairauden taustalla on uusi mutaatio heterotsygoottimuodossa, johon liittyy 50 %:n periytymisriski seuraavalle sukupolvelle. Osalla näistä potilaista mutaatio on seurausta sukusolujen mosaikismista. Tällöin on mahdollista, että sairauteen liittyvä muutos periytyy myös perheen muille lapsille, vaikka mutaatiota ei havaittaisi vanhempien verestä eristetystä DNA:ssa (Edghill ym. 2007). Noin 40 % sporadisista tapauksista periytyy peittyvästi, jolloin sairauden periytymisriski perheen muille

lapsille on 25 % mutta hyvin pieni sairastuneen omille jälkeläisille (Ellard ym. 2007).

Diabeteksen hoidossa käytetyt sulfonyyliureat sitoutuvat kalium-ATP-kanavan sulfonyyliureareseptoriin, minkä seurauksena kanavat sulkeutuvat ja insuliinin erityis haiman beetasoluista lisääntyy. Kun diabetes johtuu kalium-ATP-kanavageenin mutaatiosta, näiden kanavien herkkyys solunsisäiselle ATP-pitoisuuden kasvulle on vähentynyt mutta vaste sulfonyyliurealääkitykseen on useimmissa tapauksissa säilynyt. Tällä havainnolla on ollut suuri merkitys neonataalidiabetesta sairastavien hoidolle. Suurimmalle osalle potilaista insuliinihoito on voitu vaihtaa huomattavasti yksinkertaisemmin toteutettavaksi tabletti- tai injektio- muotoiseksi sulfonyyliurealääkitykseksi, ja samalla diabeteksen hoitotasapaino on parantunut (Pearson ym. 2006). Lisääntynyt insuliinieritys sulfonyyliureahoidon aloituksen jälkeen on osittain myös seurausta beetasolujen herkistymisestä ns. inkretiinivaikutukselle, joka välittyy pääosin suolistopeptidi GLP-1:n kautta. Tavallisimmin neonataalidiabeteksen hoitona on käytetty glibenklamidia, joka sitoutuu SUR1-reseptoriin beetasolujen lisäksi myös hermo-, lihas- ja aivokudoksessa. Osalla DEND-potilaista onkin havaittu myös kognitiivisten toimintojen parantumista sulfonyyliurealääkityksen aloituksen jälkeen (Shimomura ym. 2007). Hoitoon käytettävät glibenklamidiannokset ovat merkittävästi suurempia kuin tyyppin 2 diabeteksen hoidossa. Tyyppillinen annos on 0,4–0,8 mg/kg/vrk. Hoito on osoittautunut varsin tehokkaaksi ja turvalliseksi. Hypoglykemiaa ei tyyppillisesti esiinny, ja haittavaikutuksena on kuvattu ainoastaan ohimenevää ripulia.

Insuliinigeenin mutaatiot. Noin 15–20 %:ssa tapauksista pysyvän neonataalidiabeteksen taustalla on heterotsygoottinen muutos insuliinigeenissä (Garin ym. 2010). Näissä tilanteissa sairaus puhkeaa suurimmalle osalle puolen vuoden ikään mennessä ja yleensä viimeistään 12 kuukauden iässä. Diagnoosivaiheessa todetaan yleensä joko oireinen hyperglykemia tai ketoasidoosi. C-peptidipitoisuus on yleensä hyvin pieni tai mittaamattomissa. Insuliinigeenin mutaatio aiheuttaa pysyvän diabetek-

sen, joka vaatii elinikäisen insuliinihoidon. Pientä syntymäpainoa lukuun ottamatta tähän diabetesmuotoon ei liity poikkeavia piirteitä. Sairauden syntymekanismi perustuu proinsuliinin solunsisäisen synteessin häiriöön, mikä johtaa vähitellen beetasolujen apoptoottiseen tuhoutumiseen.

Glukokinaasi (GK) on avainasemassa insuliinierityksen käynnistymisen säätelijänä haiman beetasoluissa. Heterotsygoottimuodossa esiintyvät inaktivoivat GK-mutaatiot aiheuttavat MODY 2 -tyyppisen diabeteksen, jonka tyypillinen piirre on lievä paastohyperglykemia (5,5–8 mmol/l) (Froguel ym. 1993). Vastasyntyneellä satunnaisesti mitatut plasman glukosiarvot voivat olla selvästi tätä suurempia (6,5–11,5 mmol/l) (Cuesta-Muñoz ym. 2010). Geenivirheen seurauksena glukokinaasientsyymin aktivoitumiskynnys nousee suhteessa veren glukosipitoisuuden kasvuun. Hyperglykemia taipumus voidaan todeta jo vastasyntyneellä, mutta oireettomuutensa takia se tulee esiin useimmiten vasta aikuisiässä esimerkiksi raskauden aikana tai terveystarkastuksen yhteydessä sattumalöydöksenä. Molekyyli geneettisellä diagnoosilla on merkitystä hyperglykemian hoitoa ja ennustetta arvioitaessa. Tämä diabeteksen muoto ei yleensä tarvitse lääkettä, ja diabetekseen liittyvien mikrovaskulaarikomplikaatioiden esiintyminen on hyvin harvinaista. Insuliinihoidon tarve tulee kyseeseen lähinnä joissakin tilanteissa raskauden aikana (Cuesta-Muñoz ym. 2010).

GK-mutaatiot periytyvät vallitsevasti, eli jälkeläisillä on 50 %:n sairastumisriski. Mutaatiota kantavan äidin lapsen sikiöaikainen kasvu riippuu siitä, onko lapsi perinyt GK-mutaation vai ei (Spyer ym. 2001). Jos sikiö ei ole perinyt mutaatiota, reagoi se äidin hyperglykemiaan lisäämällä omaa insuliinieritystään, ja tämä puolestaan johtaa sikiön suuri-kokoisuuteen. Mikäli taas lapsi on perinyt mutaation äidiltään, ei se äidin hyperglykemiasta huolimatta kykene lisäämään insuliinieritystään ja kasvaa näin ollen normaalisti.

GK-mutaation esiintyminen homotsygoottimuodossa aiheuttaa glukokinaasientsyymin täydellisen vajaatoiminnan ja pysyvän, heti

TIETOLAATIKKO. Suomalaisia neonataali-iässä sairastuneita diabeetikkoja koskeva tutkimus on juuri käynnistynyt. Tutkimukseen otetaan mukaan kaikki alle kuuden kuukauden iässä diabetekseen sairastuneet nykyisestä iästä riippumatta. Näitä potilaita hoitavia lääkäreitä pyydetään ottamaan yhteyttä tämän artikkelin kirjoittajiin.

ensimmäisen elinvuorokauden aikana puhkeavan vaikean diabeteksen (Njølstad ym. 2001). Nämä tapaukset ovat äärimmäisen harvinaisia ja vain muutamia yksittäisiä potilaita on kuvattu.

Neonataali diabetes osana oireyhtymää. Edellä kuvattujen lisäksi tunnetaan joukko harvinaisia monogeenisiä diabetestyyppisiä, joihin liittyy myös muita syndroomapiirteitä (**TAULUKKO 2**). Osassa näistä sairauden taustalla on mutaatio haiman sikiökautisen kehityksen kannalta keskeisessä transkriptiotekijässä, minkä seurauksena haima jää joko kokonaan kehittymättä tai kehitys häiriintyy. Osalle potilaista neonataali diabetes kehittyy beetasolujen lisääntyneen tuhoutumisen seurauksena. Näiden harvinaisten oireyhtymien mahdollisuutta ja geenidiagnostiikkaa tulisi harkita, mikäli potilaalla havaitaan neonataali diabeteksen lisäksi muita oireyhtymän piirteitä. Näissä tilanteissa yhteistyö perinnöllisyysyksikön asiantuntijoiden kanssa voi olla hyödyllistä.

Autosomissa peittyvästi periytyvä Wolcott-Rallisonin oireyhtymä (WR-oireyhtymä) kuvattiin jo 1970-luvulla (Wollcott ja Rallison 1972). Oireyhtymän taustalla tunnetaan yli 20 erilaista geenivirhettä *EIF2AK3*-geenin (eukaryotic translation initiation factor-2 α kinase 3) alueella. Ne aiheuttavat neonataali diabeteksen beetasolujen apoptoosin tai nekroosin seurauksena (Rubio-Cabezas ym. 2009b). Oireyhtymän kliininen kuva on heterogeeninen, mutta sen keskeisiä komponentteja neonataali diabeteksen lisäksi ovat luustopoikkeavuudet, munuaisvaurio, maksan toimintahäiriö ja älyllinen kehitysvammaisuus. WR-oireyhtymää on kuvattu lähinnä eristyneissä väestöissä. Syntyessään nämä lapset ovat yleensä normaalipainoisia, ja sairaus puhkeaa tyypillisesti

yli kolmen viikon mutta alle kuuden kuukauden isässä. Geneettinen diagnoosi viivästyy useimmissa tapauksissa, koska oireyhtymän muut komponentit ilmaantuvat vasta myöhemmässä vaiheessa.

X-kromosomissa periytyvän IPEX-oireyhtymän (immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome) tiedetään kehittyvän *FOXP3*-geenin (forkhead box P3) virheen aiheuttaman CD4/CD25-säätelijä-T-solujen geenitranskription häiriön seurauksena (Rubio-Cabezas ym. 2009c). Tällöin riski sairastua erilaisiin autoimmuunitauteihin lisääntyy. Enteropatiaa esiintyy lähes kaikilla IPEX-potilailla, ja muita tavallisia sairauden komponentteja ovat diabetes (70 %), dermatiitti (65 %), kasvuhäiriö (50 %), tyreoidiitti (30 %) ja toistuvat infektiot (20 %). Sairauden vaikeusaste vaihtelee, ja tällä on suuri vaikutus elinikäennusteeseen. Vaikea muoto johtaa yleensä kuolemaan jo lapsuusiässä. IPEX-oireyhtymää tulisi epäillä miespuolisilla potilailla, joilla on todettu diabetes alle kuuden kuukauden isässä ja joilla esiintyy lisäksi yksi tai useampia oireyhtymän piirteitä.

Hiljattain on kuvattu *Rfx6*-geenin aiheuttama synnynnäisen diabeteksen muoto, johon liittyy myös suoliatresia (Smith ym. 2010). Näillä potilailla haiman eksokriininen toiminta on normaalia mutta endokriinisen toiminnan kannalta välttämättömät Langerhansin saarekkeet eivät kehity. Myös eräät muut transkriptiotekijägeenit voivat aiheuttaa synnynnäiseen diabetekseen johtavan haiman kehityshäiriön (TAULUKKO 2).

Suomalaiset potilaat

Diabeteksen puhkeaminen alle kuuden kuukauden iässä on erittäin harvinaista myös suomalaisessa väestössä (Huopio, suullinen tiedonanto 2010). Suomessa on tarjolla geeni-diagnostiikkamahdollisuus *KCNJ11*, *ABCC8*, *insuliini*-, *glukokinaasi*- ja *FOXP3*-geenien tutkimusta varten (www.uku.fi/dhu/ktk). Tähän mennessä suomalaisilta neonataalidiabetesta sairastavilta on löydetty yksittäisiä kalium-ATP-kanavagenimutaatioita ja yhdessä su-

vussa esiintyvä insuliinigeenimutaatio. Useat glukokinaasigeenin mutaatiot ovat selittäneet jo neonataalivaiheessa todettua lievää hyperglykemiaipumusta.

Parhailaan on käynnistynyt kansallinen suomalaista neonataalidiabetesta koskeva tutkimus, joka koskee kaikkia viime vuosikymmenien aikana alle kuuden kuukauden isässä sairastuneita diabeetikkoja nykyisestä iästä riippumatta. Geneettisen diagnoosin selvittämisellä vaikka vuosikymmenten kuluttua voi olla suuri merkitys potilaalle sekä hänen oman diabeteksensä hoidon että myös perinnöllisyysneuvonnan kannalta. Mikäli potilaalla todetaan neonataalidiabetesta aiheuttava geenivirhe, järjestetään perheelle mahdollisuus perinnöllisyysneuvontaan.

Lopuksi

Neonataalidiabetes puhkeaa tavallisesti kuuden kuukauden ikään mennessä. Tässä ikäryhmässä diabetes on hyvin harvoin seurausta autoimmuuniprosessista. Jokaisen potilaan tapauksessa tulisikin arvioida, voiko sairauden taustalla olla geneettinen syy. Kaikilta neonataalidiabetesta sairastavilta tulisi etsiä aktiivisesti kalium-ATP-kanavageenivirhettä, koska tällöin insuliinihoito voidaan todennäköisesti korvata huomattavasti yksinkertaisemmin toteutettavalla ja parempiin tuloksiin johtavalla tablettilääkityksellä. Oraaliseen lääkeyhtymään siirtyminen on mahdollista myös vuosia kestäneen insuliinihoidon jälkeen. Muidenkin geneettisten syiden etsintä on aiheellista täsmällisen diagnoosin määrittämiseksi ja sairauden ennusteen arvioimiseksi. ■

HANNA HUOPIO, LT, erikoislääkäri

KYS:n lastenkliniikka
PL 1777, 70211 Kuopio

TIMO OTONKOSKI, LKT, professori

HYKS:n lastenkliniikka
ja Helsingin yliopisto, molekyylineurologian
tutkimusohjelma
PL 63, 00014 Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Timo Otonkoski: Toiminut lääkeyhtymien asiantuntijana (Novo Nordisk Farma Oy), ollut kutsuttuna luennoitsijana lääkeyhtymien järjestämissä koulutustilaisuuksissa (Eli Lilly Finland).

Hanna Huopio: Osallistunut ulkomaiseen kongressiin lääkeyhtymien tuella (Merck Oy)

KIRJALLISUUTTA

- Aguilar-Bryan L, Bryan J. Neonatal diabetes mellitus. *Endocrine Rev* 2008;29:265–91.
- Cuesta-Muñoz A, Tuomi T, Cobovullemer N, ym. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the Glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care* 2010;33:290–2.
- Edghill EL, Dix RJ, Flanagan SE, ym. HLA genotyping supports a nonautoimmune etiology in patients diagnosed with diabetes under the age of 6 months. *Diabetes* 2006;55:1895–8.
- Edghill EL, Gloyn AL, Goriely A, ym. Origin of de novo KCNJ11 mutations and risk of neonatal diabetes for subsequent siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1773–7.
- Ellard S, Flanagan SE, Girard CA, ym. Permanent neonatal diabetes caused by dominant, recessive, or compound heterozygous SUR1 mutations with opposite functional effects. *Am J Hum Genet* 2007;81:375–82.
- Froguel P, Zouali H, Vionnet N, ym. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697–702.
- Garin I, Edghill EL, Akerman I, ym. Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:3105–10.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, ym. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838–49.
- Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503–13.
- Huopio H, Laakso M, Otonkoski T. Synnynnäinen hyperinsulinismi. *Duodecim* 2005;121:1166–75.
- von Mühlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995;333:704–8.
- Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Muñoz A, ym. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001;344:1588–92.
- Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, ym. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006;355:467–77.
- Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:12.
- Proks P, Shimomura K, Craig TJ, Girard CA, Ashcroft FM. Mechanism of action of a sulphonylurea receptor SUR1 mutation (F132L) that causes DEND syndrome. *Hum Mol Genet* 2007;16:2011–9.
- Rubio-Cabezas O, Edghill EL, Argente J, Hattersley AT. Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody-negative clinically defined Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2009(a);26:1070–4.
- Rubio-Cabezas O, Patch AM, Minton JA, ym. Wolcott-Rallison syndrome is the most common genetic cause of permanent neonatal diabetes in consanguineous families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009(b);94:4162–70.
- Rubio-Cabezas O, Minton JA, Caswell R, ym. Clinical heterogeneity in patients with FOXP3 mutations presenting with permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* 2009(c);32:111–6.
- Rubio-Cabezas O, Minton JA, Kantor I, Williams D, Ellard S, Hattersley AT. Homozygous mutations in NEUROD1 are responsible for a novel syndrome of permanent neonatal diabetes and neurological abnormalities. *Diabetes* 2010;59:2326–31.
- Rubio-Cabezas O. Diabetes due to neurogenin 3 deficiency. *Abstraktikirjassa: European society for paediatric endocrinology (ESPE), Prague* 22.–25.9.2010.
- Shimomura K, Hörster F, de Wet H, ym. A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain. *Neurology* 2007;69:1342–9.
- Slingerland AS, Hattersley AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes: new insights and new treatment. *Ann Med* 2005;37:186–95.
- Slingerland AS, Shields BM, Flanagan SE, ym. Referral rates for diagnostic testing support an incidence of permanent neonatal diabetes in three European countries of at least 1 in 260,000 live births. *Diabetologia* 2009;52:1683–5.
- Smith SB, Qu HQ, Taleb N, ym. Rfx6 directs islet formation and insulin production in mice and humans. *Nature* 2010;463:775–80.
- Spyker G, Hattersley AT, Sykes JE, Sturley RH, MacLeod KM. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:240–1.
- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000;49:1359–66.
- Temple IK, Shield JP. Transient neonatal diabetes, a disorder of imprinting. *J Med Genet* 2002;39:872–5.
- Wolcott CD, Rallison ML. Infancy-onset diabetes mellitus and multiple epiphyseal dysplasia. *J Pediatr* 1972;80:292–7.

Summary

Neonatal diabetes mellitus

Instead of type 1 diabetes, the underlying cause in diabetes with an onset before the age of six months is more likely to be monogenic. Approximately half of the permanent cases of neonatal diabetes are due to mutations in genes coding for the potassium ATP channel proteins essential to insulin secretion. Identification of the cause of a monogenic form of diabetes is important, since it will affect the mode of treatment, prognosis and heritability. It is especially important to detect neonatal diabetes caused by K-ATP channel genes, as insulin therapy can then usually be replaced by oral sulfonylurea medication.