

# MODY-diabetes – yksigeeninen haiman beetasolujen kehitys- ja toimintahäiriö

MODY viittaa joukkoon yhden geenin mutaatioiden aiheuttamia sairauksia, joihin liittyy autosomissa vallitsevasti periytyvä, tavallisesti nuoruudessa todettava diabetes tai hyperglykemia. Yleensä suvussa on vähintään yksi alle 25-vuotiaana sairastunut henkilö. Potilaille todetaan puutteellinen insuliinivaste glukoosiin, joskus heillä on myös eri elinten kehityshäiriöitä. Taudin yleisin muoto on glukokinaasimutaatioiden aiheuttama GCK-MODY, joka ilmenee ensisijaisesti veren glukoosipitoisuuden suurentuneena paastoarvona tavallisesti ilman lisäsairauksien riskiä. *HNF-4 $\alpha$* - ja *HNF-1 $\alpha$* -mutaatioiden aiheuttamat MODY-muodot puolestaan johtavat veren suureen aterianjälkeiseen glukoosipitoisuuteen ja HbA<sub>1c</sub>-arvon suurentumiseen. Niihin liittyy riski lisäsairauksista tyyppin 1 diabeteksen tapaan. Diagnoosi on molekyylogeneettinen.

**Beetasolujen** insuliinineritys on monimutkaisen säätelyjärjestelmän alainen. Eri osatekijöiden geenivirheet voivat johtaa joko insuliinin liikaeritykseen eli hyperinsulinismiin ja eriaistaiseen hypoglykemia- tai puutteelliseen insuliinineritykseen ja diabetekseen. Yksigeenisistä diabetesmuotoja tunnetaan useita. Hyvin harvinaiset muodot liittyvät tyyppillisesti erilaisiin oireyhtymiin. Yleisemmissä muodoissa on kyse puhtaammin haiman kehityshäiriöön tai beetasolun toimintahäiriöön liittyvästä puutteellisesta insuliininerityksestä (Fajans ja Bell 2011). Jälkimmäisiä on kutsuttu kliinisen kuvan perusteella MODY-diabetekseksi (maturity-onset diabetes of the young, aikuistyyppin diabetes nuorilla) jo ennen geneettisen taustan selviämistä, koska

sairaus todetaan usein lapsuus- tai nuoruusiässä mutta täydellistä insuliinipuutetta ei kehity ja hyperglykemia on varsinkin alkuvaiheessa lievä.

Tunnistettujen MODY-geenien lukumäärän kasvaessa on diabetesmuotoja alettu kutsua aiheuttajageenin tai -proteiinin nimellä. Käytännössä neljästä yleisimmästä muodosta käytetään yhä usein MODY-luokitusta (MODY1 = HNF-4 $\alpha$ -diabetes, MODY2 = GCK-diabetes, MODY3 = HNF-1 $\alpha$ -diabetes ja MODY5 = HNF-1 $\beta$ -diabetes) (TAULUKKO). Joka kymmenneltä kliinisesti MODY-tyyppiseltä potilaalta ei löydetä virhettä tunnistetuista MODY-geeneistä (Edghill ym. 2010).

Heterotsygoottiset mutaatiot aiheuttavat autosomissa vallitsevasti periytyvän diabeteksen, eli kantajan lapsella on 50 %:n riski periä geenivirhe. Tunnetaan yhden nukleotidin vaihdoksia, lisäyksiä tai puutoksia, intronisia ”splice site” -muutoksia sekä kokonaisten eksonien ja geenien toisen alleelin puutoksia. MODY-geenin molempien alleelien vika (homotsygotia) johtaa neonataali-diabetekseen (Pdx1, NeuroD, insuliini, HNF-1 $\beta$  ja GCK). Lukuun ottamatta Pdx1- ja HNF-1 $\beta$ -diabetesta tunnettujen mutaatioiden penetranssi on täydellinen: kaikille kantajille kehittyy diabetes tai vähintään suurentunut veren glukoosipitoisuuden paastoarvo (GCK-mutaatiot).

Lukuisat transkriptiotekijät säätelevät haiman kehitystä ja beetasolumassan muodostumista (KUVA 1). Vika yksittäisessä tekijässä voi johtaa haiman puuttumiseen tai pienentyneeseen beetasolumassaan ja siten heikentyneeseen beetasolun insuliinineritykseen ja diabetekseen. Erityisesti HNF-1 $\beta$  ja Pdx1 ohjaavat haiman organogeneesiä ja erilaistumista, kun taas HNF-1 $\alpha$ , HNF-4 $\alpha$  ja Pdx1 säätelevät

1989

## KATSAUS

**TAULUKKO.** Tunnistettujen MODY-geenien lukumäärän kasvaessa on diabetesmuotoja alettu kutsua aiheuttajageenin tai -proteiinin nimellä. MODY-tyyppien esiintyvyyssprosentit (Fajans ja Bell 2011).

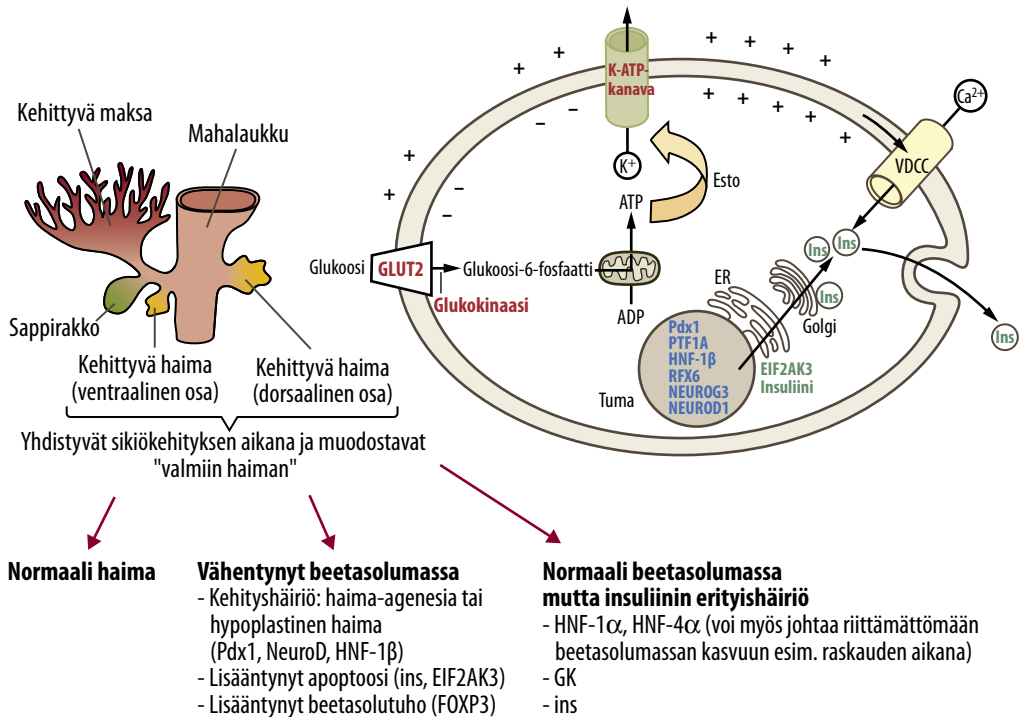
MODY-tyyppi	Esiintyvyys (prosenttiosuus MODY:sta)	Diagnoosi-ikä (v)	Hyperglykemian luonne	Komplikaatiot	Muut piirteet	Hoito
GKC	15–20	0 tai yli	Lievä	Hyvin harvinaisia	Lievä hyperglykemia jo vauvasta	Ruokavalio
HNF-4 $\alpha$	5	Murrosiästä	Progressiivinen	Kuten T1D <sup>1</sup>	Neonataalin hyperinsulinemia ja LGA, pieni triglyseridipitoisuus	Sulfonyyliurea / glinidit tai insuliini
HNF-1 $\alpha$	liki 60	Murrosiästä	Progressiivinen	Kuten T1D	Alentunut munuaisten glukoosikynnys	Sulfonyyliurea / glinidit tai insuliini
HNF-1 $\beta$	2	> 20–30 v	Progressiivinen	Kuten T1D	Munuaisanomaliat, munuaisten vajaatoiminta, haiman hypoplasia, sukupuolielinten anomaliat	Insuliini
Pdx1	alle 1	> 35 v	Progressiivinen	Ei tiedossa	Homotsygoottisena haima-agenesia	Ruokavalio, sulfonyyliurea tai insuliini
Ins	2	16–36 v	Vaihteleva	Lievät / kuten T1D	Diabeteksen diagnoosi-ikä vaihtelee mutaation mukaan: voi esiintyä myös neonataali-diabeteksenä	Ruokavalio, metformiini tai insuliini
CEL	alle 1	> 30 v	Ei tiedossa	Ei tiedossa	Eksokriinisen haiman vika, lipomatoosi	Sulfonyyliurea tai insuliini
NeuroD	alle 1	20–30 v	Progressiivinen	Ei tiedossa	Homotsygoottisena pysyvä neonataalin diabetes ja neurologinen poikkeavuus	Sulfonyyliurea tai insuliini
KLF11	alle 1	20–30 v	Vaihteleva	Ei tiedossa	Ei tiedossa	Sulfonyyliurea tai insuliini
Pax4	alle 1	> 25 v	Progressiivinen	Ei tiedossa	Ei tiedossa	Ruokavalio tai sulfonyyliurea tai insuliini

<sup>1</sup> = tyyppin 1 diabetes

beetasolujen kasvua ja toimintaa (Habener ym. 2005). Kaikki nämä transkriptiotekijät toimivat samassa verkostossa sekä keskenään että useiden muiden transkriptiota säätelevien tekijöiden ja entsyymien kanssa, jolloin yhden tekijän viallisuus voi estää myös toisen toimintaa.

Vika glukokinaasissa (GKC) tai transkriptiotekijöissä voi aiheuttaa myös toiminnallisen insuliininerityshäiriön, jolloin beetasolu ei reagoi normaalisti glukoosipitoisuuden lisääntymiseen erittämällä insuliinia. Tarkkaa

mekanismia, jolla transkriptiotekijät osallistuvat insuliinivasteen säätelyyn, ei tiedetä, mutta eläin- ja solutöiden perusteella beetasolujen glykolyysin heikkeneminen ja heikentynyt mitokondriotoiminta myötävaikuttavat tähän (Pongratz ym. 2009). Hoidollisesti mekanismeilla on merkitystä, sillä pienentyneen beetasolumassan yhteydessä tarvitaan insuliinihoitoa, kun taas toiminnallisessa insuliinipuutteessa riittävät usein insuliinineritystä kiihdyttävät lääkeaineet.



**KUVA 1.** MODY-geenien tehtävät haiman kehityksen aikana ja niiden vaikutus insuliinieritykseen.

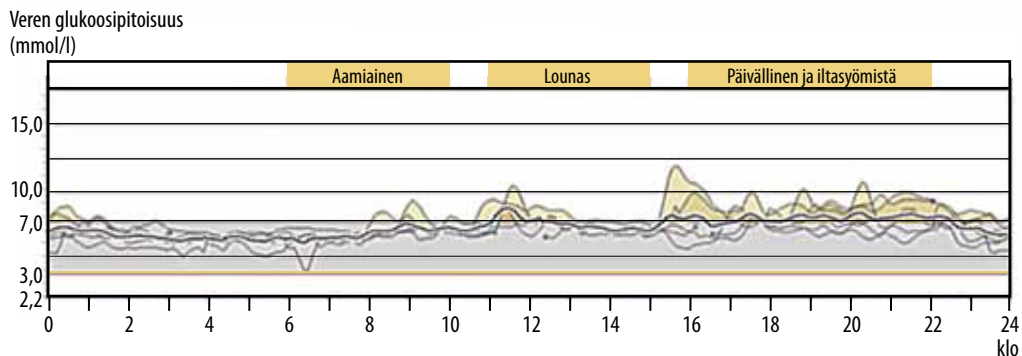
## Esiintyvyys

Noin 1–2 %:lla diabeetikoista oletetaan olevan MODY-diabetes. Isoimmassa brittiläisessä potilassarjassa HNF-1α-MODY on ollut selvästi yleisin (noin 60 %) (Fajans ja Bell 2011), mutta Ranskassa (Bellanne-Chantelot ym. 2011) ja Suomessa (Laakso 2011) tavallisin muoto on GCK-MODY. Erot tutkimuksiin valikoitumisessa vaikuttanevat tuloksiin. Yleisen MODY-kriteeristön mukaan epäily herää, kun suvussa on diabetesta vähintään kolmessa sukupolvessa, osa sairastuu alle 25-vuotiaana ja jollain sairastuneista on insuliinihoito. Näillä kriteereillä löydetään vaikeampia MODY-muotoja potevat (HNF-1α- tai HNF-4α-MODY), joilla on usein hoito-ongelmia ja jotka todennäköisemmin päätyvät erikoislääkärin arvioon. Lievempää GCK-MODY:tä sairastavien hoito taas on ongelmatonta, mutta tämä muoto on helpoin diagnosoida kliinisesti. Suomessa tutkitaan eniten GCK-MODY-

epäilyjä. Se ei kuitenkaan todista yleisyydestä – ehkäpä vaikeampia muotoja ei osata erottaa tyyppien 1 ja 2 diabeteksestä.

## MODY-muodot

**GCK-MODY (MODY2).** Heksokinaaseihin kuuluva glukokinaasi (GK) katalysoi glukoosi-aineenvaihdunnan ensivaihetta glukoosista glukoosi-6-fosfaatiksi. GK toimii beetasolun glukoosisensorina: glukoosipitoisuuden suurentuminen käynnistää reaktioketjun, jonka synnyttämä ATP johtaa solukalvon portin (K-ATP-kanava) sulkeutumiseen ja solukalvon depolarisaatioon, kalsiumin virtaamiseen soluun ja insuliinieritykseen. Maksassa GK:n aktivoituminen lisää glukoosin kuljetusta maksasoluun. Molemmat vaikutukset pienentävät veren glukoosipitoisuutta. Glukokinaasia on myös keskushermostossa (hypotalamuksessa ja aivolisäkkeessä) ja suolen endokriinisissa soluissa. Entsyymituotannon säätely on **1991**



**KUVA 2.** GCK-MODY-potilaan jatkuva kudusglukoosimittaus (käyrät kuvastavat eri päiviä). Huomattavaa on ajoittaiset hyperglykemiapiikit, jotka liittyvät runsashiilihydraattisten aterioiden syöntiin erityisesti iltapainotteisesti. Mikäli näitä on useita, suurentuu potilaan HbA<sub>1c</sub>-arvo.

kudosspesifistä, sillä haiman ja keskushermoston glukokinaasilla on eri säätelyalue (promootori) kuin maksan glukokinaasilla.

Glukokinaasigeenissä (GCK) on todettu lukuisia hyperinsulinismiin johtavia aktiivisia mutaatioita ja hyperglykemiaan tai diabetekseen johtavia inaktiivisia mutaatioita (Osbak ym. 2009, Huopio ja Otonkoski 2011). Inaktiivisille mutaatiolle on tyypillistä, että entsyymiaktivaatioon tarvittava glukoosipitoisuus on tavallista suurempi mutta arvon edelleen kasvaessa insuliinineritys toimii lähes normaalisti. Seurauksena on suurentunut veren glukoosipitoisuuden paastoarvo (yleensä 6–8,5 mmol/l) mutta vain lievästi lisääntynyt aterianjälkeinen glukoosipitoisuus (KUVA 2). HbA<sub>1c</sub>-arvo pysyy useimmiten 6–7 %:ssa ilman hoitoa. Veren glukoosipitoisuuden paastoarvo on tyypillisesti hyvin vakaa saman perheen mutaationkantajilla, eikä siihen juuri vaikuta sen enempää ikä (lievä suurentuminen iän myötä) kuin diabeteslääkitys. Diabetekseen liittyvien lisäsairauksien riskiä pidetään minimaalisena, joskaan seuranta-tutkimuksia ei ole. Eri mutaatioiden vaikutus entsyymien toimintaan kuitenkin vaihtelee, ja joihinkin liittyy merkittäväkin hyperglykemia (Cuesta-Munoz ym. 2010). Mikäli tällaisen vaikeamman mutaation kantaja syö hiilihydraatteja, glukoosipitoisuus jää suurentuneeksi joka aterian jälkeen eikä ehdi pienentyä ennen seuraavaa ”tankkausta”, jolloin glukoosipitoisuus lisääntyy entisestään. Tällöin sekä

arvo suurentuvat. Mahdollisesti osalla GCK-MODY-potilaista myös maksan glukokinaasin aktivaatiokynnys vaikuttaa glukoosipitoisuuteen. Lisäksi hypoglykemian aistiminen on GCK-MODY-potilailla herkistynyt ja moni kokee oireita jo, kun glukoosipitoisuus alittaa arvon 5–6 mmol/l. Tämän oletetaan liittyvän keskushermoston glukokinaasin toimintaan. Vaikka selkeä tutkimusnäyttö maksan ja keskushermoston glukokinaasimutaatioiden vaikutuksesta puuttuu, vaikuttaa siltä kuin koko kehon glukoosikynnys olisi viritetty hieman tavallista korkeammalle.

**Hoito.** Perusteita GCK-MODY-potilaan veren glukoosipitoisuuden paastoarvon pienentämiseksi esimerkiksi voiminnan tai liittämissairauksien kannalta ei ole, mutta kaikkia diabetespotilaita hoidetaan helposti yleisten tavoitteiden mukaan (veren glukoosipitoisuuden paastoarvo alle 6–7 mmol/l ja aterianjälkeinen arvo alle 8 mmol/l) (Diabetes: Käypä hoito -suositus 2011). Koska veren glukoosipitoisuuden paastoarvon pienentäminen on lähes mahdotonta, potilaille päädytään antamaan useita diabeteslääkkeitä. Monella on käytössä metformiini, glitasoni ja gliptiini tai glimepiridi, osalla insuliini. Potilas kertoo yleensä, ettei näillä ole ollut vaikutusta hänen glukoosi- tai HbA<sub>1c</sub>-arvoihinsa. HbA<sub>1c</sub>-arvo ei yleensä suurene, kun aikuispotilaan GCK-MODY-epäilyn yhteydessä lääkitä tautotetaan 3–4 viikkoa ennen glukoosirasituskoetta tai muita kokeita. Glimepiridillä ja insuliinilla potilas toki saadaan hypoglykemiaan – HbA<sub>1c</sub>-

arvo voi parantua, kun lääkitys lopetetaan ja hypoglykemian korjaustarve väistyy. Raskaana oleville on suositeltu insuliinihoitoa sikiön makrosomian välttämiseksi. On kuitenkin esitetty, ettei äidin insuliinihoidolla olisi merkitystä, sillä elimistö vähentää vastaavasti omaa insuliinineritystään ja maksan glukoosinottoa ylläpitääkseen glukoosipitoisuuden (Spyer ym. 2009). Toistaiseksi näyttö hoidon puolesta tai sitä vastaan on puutteellista. On kuitenkin osoitettu, että äidin mutaation perinyt sikiö syntyy yli puoli kiloa kevyempänä kuin sisarus, joka ei ole perinyt mutaatiota. Syyksi on arveltu vähentynyttä sikiökautista insuliinineritystä (Hattersley ym. 1998). Vaikka joihinkin GCK-virheisiin voi liittyä aterianjälkeistä hyperglykemiaa ja yksittäiset potilaat saattavat hyötyä lääkehoidosta, on muistettava, että GCK-MODY-potilaan perushoito on ruokavaliohoito; lääkkeitä tulee käyttää varsin rajoitetusti.

**POTILAS 1.** Kymmenvuotiaalla työllä todettiin jo vastasyntyneenä imetyksen jälkeen suurentuneita glukoosiarvoja (6,5–9,5 mmol/l). Isällä oli murrosiässä ollut insuliinihoito diabetekseen, mutta nykyisin ruokavaliohoito. Isän siskolla oli 18-vuotiaana aloitettu diabeteksen ruokavaliohoito ja raskauden aikana myös insuliinihoito. Isän äidillä ja tädillä oli 18-vuotiaana todettu heikentynyt glukoosinsietokyky ja sittemmin insuliinihoitoinen raskausdiabetes. Sukutausta johti ajatukset GCK-MODY:hyn, joka varmistui geenitestillä. Tyttö sai ohjeen syödä usein hitaasti imeytyviä hiilihydraatteja, kuten myös isä sukulaisineen tekee. Seurannassa glukoosiarvot ovat pysyneet tasaisina (**KUVA 2**) ja HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus on ollut 6,1–6,9 % ruokavalion noudattamisen mukaan.

**POTILAS 2.** 63-vuotiaalla miehellä oli armeijassa flunssan aikana mitattu ohimenevästi suurentunut veren glukoosipitoisuus. Parikymmentä vuotta sitten hänellä oli diagnosoitu tyypin 2 diabetes. Hoitona oli alkuun ollut metformiini, johon myöhemmin oli liitetty glimepiridi. Veren glukoosipitoisuuden paastoarvo oli 7–7,5 mmol/l ja HbA<sub>1c</sub>-arvo 7,3–7,5 %. LDL-kolesterolin pitoisuus oli 2,3 mmol/l ja HDL-kolesterolin 1,7 mmol/l. Triglyseridipitoisuus 0,83 mmol/l. Painoindeksi oli 21,7 kg/m<sup>2</sup>, eikä lisäsairauksia ollut kehittynyt. Molemmilla vanhemmilla ja sisarella oli todettu lievä diabetes ilman komplikaatioita, tyttärellä diabetes 23-vuotiaana. Potilaan mielestä lääkityksellä ei ollut vaikutusta hänen glukoosiarvoihinsa. Lääkitys lopetettiin, jolloin HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus väheni hieman (6,9 %) ja ylimääräisten välipalojen tarve hävisi. Potilaan ja tyttären DNA-näytteessä todettiin mutaatio GCK-geenissä.

## YDINASIA

- ▶ Epäiltävä yksigeenistä diabetesta, jos potilaan suvussa on sukupolvesta toiseen diabeetikkoja tai jos potilaan diabetes käyttäytyy epätyypillisesti.
- ▶ Jos MODY-diabeteksen kliininen epäily on vahva (etenkin munuaisten ja haiman rakennepoikkeavuuksien osalta), harkittava MODY-diagnostiikkaa, vaikkei sukulaisilla olisi diabetesta
- ▶ Vaikka valtaosa MODY-potilaista on normaalipainoisia, ei ylipaino sulje pois MODY-diabeteksen mahdollisuutta.
- ▶ Pelkkää veren glukoosipitoisuuden paastoarvoa ei tule hoitaa GCK-MODY-potilaalla, jos aterianjälkeiset arvot ja HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus ovat viitealueella.

**HNF-4 $\alpha$ -MODY (MODY1) ja HNF-1 $\alpha$ -MODY (MODY3).** Maksan tumatekijät HNF-4 $\alpha$  ja HNF-1 $\alpha$  ovat tumareseptoriperheeseen kuuluvia transkriptiotekijöitä, jotka ilmentyvät haimassa, suolistossa, maksassa ja munuaisissa (Blumenfeld ym. 1991). Ne toimivat monimutkaisessa verkostossa säädellen myös toistensa ilmentymistä. HNF-4 $\alpha$ :n kohdegeenejä ovat muun muassa kolesteroli- ja sappihappoaineenvaihdunnassa sekä insuliininerityksessä tärkeät ATP-riippuvainen Kir6.2-kaliumkanava, GLUT2-kuljettajaproteiini sekä HNF-1 $\alpha$  (Gagnoli ym.1997). HNF-1 $\alpha$  säätelee saarekkeissa useita beetasoluspesifisiä geenejä, kuten insuliinigeeniä ja GLUT2:ta (Kuo ym. 1992). Aikuisella HNF-4 $\alpha$ :n ilmentymistä säätelee maksassa eri promoottori (P1) kuin haimassa (P2), mutta sikiöaikana myös P1-promoottori säätelee ilmentymistä beetasoluissa (Harries ym. 2008). HNF-1 $\alpha$  ja Pdx-1 säätelevät P2-promoottorin kautta HNF-4 $\alpha$ :n ilmentymistä saarekkeissa.

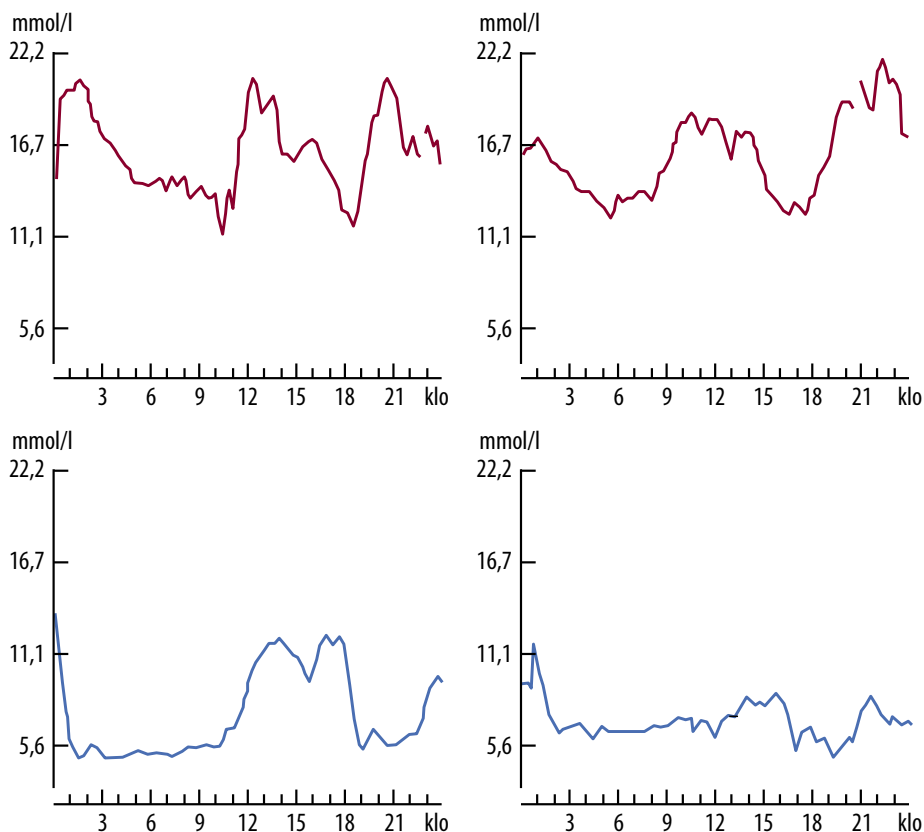
Sekä HNF-4 $\alpha$ :n että HNF-1 $\alpha$ :n toimintahäiriö johtaa glukoosipitoisuuden pienentymiseen, aminohappojen stimuloimaan insuliinineritykseen ja iän myötä pahenevaan hyperglykemiaan. Näiden muotojen kliininen kuva on hyvin samanlainen. Alkuun mutaationkantajilla

1993

on normaalit veren glukoosipitoisuuden paastoarvot, mutta aterian jälkeen veren glukosipitoisuus voi olla hyvinkin suuri (KUVA 2). Murrosiän aikana glukositasapaino heikenee, mutta diabetesdiagnoosi tehdään yleensä 25 ikävuoden jälkeen (Bellanne-Chantelot ym. 2011). HNF-1 $\alpha$ -MODY:hyn ja todennäköisesti myös HNF-4 $\alpha$ -diabetekseen liittyy sama komplikaatoriski kuin tyypin 1 diabetekseen (Isomaa ym. 1998). HNF-4 $\alpha$ -diabetekseen liittyviä erityispiirteitä ovat pieni triglyseridipitoisuus, luokkaa 0,5–0,8 mmol/l hyperglykemiainkin aikana (Lehto ym. 1999), ja vastasyntyneiden hypoglykemia taipumus (Pearson ym. 2007). HNF-1 $\alpha$ -MODY:hyn on liitetty eksokriinisen haiman vajaatoiminta (Vesterhus ym. 2008) sekä munuaisten matala glukosikynnys (glukosuria), joka liittyyne proksimaalisen tu-

buluksen glukosinkuljettajaproteiinin heikentyneeseen ilmentymiseen (Menzel ym. 1998).

Hoitona käytetään ensisijaisesti hiilihydraatteja tasaavaa ruokavaliota, haiman insuliinieritystä arterioiden yhteydessä lisäävää tablettihoitoa tai ateriainsuliinia, joskaan kunnan hoitotutkimuksia ei ole tehty (Shepherd ym. 2003, Tuomi ym. 2006). Englantilaistutkimuksessa voitiin kaksi kolmannelta potilaista siirtää monipistosinsuliinihoidosta tablettihoitoon, jolloin heidän glukositasapainonsa parani. Merkittävä ongelma pitkävaikutteisten sulfonyyliureaivalmisteiden ja pitkävaikutteisen insuliinin osalta on hypoglykemia taipumus arterioiden välillä. Mikäli ruokavalio- ja tablettihoitolla ei saavuteta hoitotavoitetta, aloitetaan ateriainsuliinin käyttö ja tarvittaessa voidaan harkita myös pitkävaikutteista insuliinia.



**KUVA 3.** HNF-1 $\alpha$ -MODY-potilaan jatkuva kudosgluukoosimittaus nateglinidihoidon alussa (punaiset käyrät) ja optimiannoksen löydyttyä (siniset käyrät). Yläpaneelien päivinä nateglinidiannos oli liian pieni, mikä johti jatkuvaan ja aterianjälkeiseen hyperglykemiaan. Veren glukosipitoisuus normalistui kuitenkin jo viikossa.

**1994** Mikäli näin ei tapahtuisi, olisi hoitoon syytä lisätä ateriainsuliini tai pieni annos pitkävaikutteista insuliinia.

**POTILAS 3.** Kaksitoistavuotiaalla päiväystykseen polyurian ja polydipsian vuoksi tulleealla pojalla todettiin hyperglykemia (veren glukoosipitoisuus 11 mmol/l) ilman ketoosia. HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus 8,5 % (69 mmol/mol). Hänen isällään oli ruokavaliohoitoon ja isänisällään insuliinihoitoon diabetes. Pojalle aloitettiin monipistohoito, mutta kuukauden kuluttua annoksia vähennettiin reilusti hypoglykemiataipumuksen vuoksi. Lopulta potilas pisti vain muutaman yksikön glargiini-insuliinia päivässä. Vähäinen insuliinintarve ja sukuhistoria johtivat MODY-diabeteksen jäljille, ja pojalta löytyi *HNF-4α*-geenin mutaatio. Insuliinihoito vaihdettiin nateglinidiksi, jota potilas ottaa aina ennen isompia ateroita. Nyt HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus on 7,9 %.

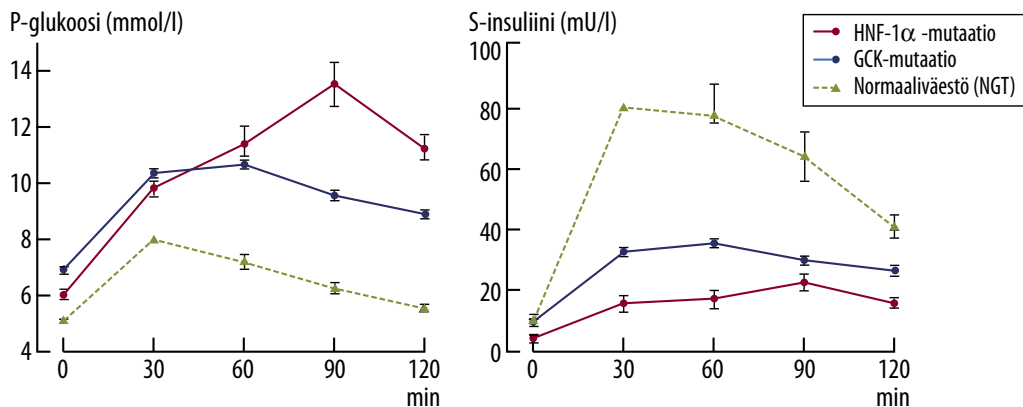
**POTILAS 4.** Kaksitoistavuotiaalla tytöllä todettiin hyperglykemia (33 mmol/l) ilman ketoosia. HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus oli 12 % (108 mmol/mol). GAD-vasta-ainetutkimuksen tulos oli negatiivinen, ja saarekesoluvastaaineet olivat marginaalisesti lisääntyneet. Isällä oli diagnosoitu tyypin 2 diabetes ja isänäidillä tyypin 1 diabetes. Tytölle tehtiin tyypin 1 diabeteksen diagnoosi ja aloitettiin monipistohoito. Veren glukositasapaino pysyi hyvänä (HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus 7 %) ja insuliiniannos melko pienenä (0,4 U/kg/vrk) kolmen vuoden ajan murrosiästä huolimatta. Koska myös C-peptidipitoisuus oli edelleen mitattavissa, heräsi MODY-diabetesepäily. Geenitutkimuksissa löytyikin pistemutaatio *HNF-1α*-geenissä. Insuliini vaihdettiin asteittain nateglinidiin (120 mg pääaterioilla ja 60 mg pienemmillä aterioidella), joka piti veren glukosipitoisuuden melko hyvänä (KUVA 3).

**POTILAS 5.** Normaali-painoisella 38-vuotiaalla naisella oli 16-vuotiaana todettu diabetes, jota alkuun hoidettiin metformiinilla ja sittemmin monipistos-insuliinihoidolla. Konsultaation tullessa käytössä oli detemirinsuliini (10 IU + 8 U) ja aspartinsuliini (noin 4 U + 4 U + 8 U). HbA<sub>1c</sub>-pitoisuus oli nuorena ollut 7–8 %, nyt 6,3 %. C-peptidipitoisuus oli 0,38 nmol/l. Parin tunnin kuluttua ateriasta veren glukosipitoisuus oli suurentunut yli arvon 10 mmol/l, mutta pitoisuus pienentyi myöhemmin ja potilas joutui syömään välipaloja ja reilun aterian illalla, ettei yöllä heräisi hypoglykemiaan. Silmänpohjakuvissa oli todettu taustaretinopatia, mutta muita merkkejä komplikaatioista ei ollut. Äidin suvussa esiintyi runsaasti varhain alkanutta diabetesta. Lisäksi potilaan kahdeksanvuotiaalla tyttärellä oli usein hiilihydraattipitoisen aterian jälkeen väsymysoireilua ja tytön veren glukosipitoisuus ylitti arvon 8 mmol/l. Lääkkeeksi vaihdettiin repaglinidi aterioidella ja illan detemirinsuliiniannosta pienennettiin neljään yksikköön. Sittemmin insuliinilääkitys lopetettiin. DNA-näytteessä *HNF-1α*-geenistä löytyikin yleisin *HNF-1α*-diabetesta aiheuttava mutaatio. Tytär oli ilmeisimmin perinyt äitinsä mutaation.

***HNF-1β-MODY (MODY5).*** Heterotsygoottiset mutaatiot *HNF-1β*:aa koodaavassa *TCF2*-geenissä aiheuttavat vallitsevasti periytyvän kehityshäiriön, johon liittyy erilaisia munuaismuutoksia, munuaisten vajaatoimintaa, haiman kehityshäiriötä ja osalla insuliinipuutteinen diabetes sekä muita häiriötä (Merenmies ym. tässä numerossa). *HNF-1β*-diabeteksessa käytetään haimahypoplasian vuoksi yleensä insuliinihoitoa, ellei ruokavaliohoito riitä.

***Pdx1-MODY.*** Transkriptiotekijä Pdx-1 (IPF1) ilmestyy endodermisissä jo ennen kuin varsinainen haima-aihe on tunnistettavissa (Ohlsson ja Edlund 1986). Myöhemmän sikiökehityksen aikana se säätelee beetasolujen ja osin myös deltasolujen kehitystä ja aikuisilla insuliinigeenin transkriptiota, insuliinineritystä sekä muita beetasolun toimintaan vaikuttavia transkriptiotekijöitä (Babu ym. 2007). Ei olekaan yllättävää, että sen täydellinen puuttuminen (homotsygotia tai kaksi eri heterotsygoottista mutaatiota) johtaa liki täydelliseen haima-ageneesiin, neonataalidiabetekseen ja eksokriinisen haiman vajaatoimintaan (Stoffers ym. 1997). Vain toisen alleelin vikaan liittyy nuorilla tai keski-ikäisillä aikuisilla beetasolun toimintahäiriö, lievä insuliinipuute ja tyypin 2 diabetesta muistuttava kliininen kuva (Nicolino ym. 2010). Mahdollinen selitys on, että Pdx1 vaikuttaa beetasolujen proliferaatio-kykyyn, joten mutaationkantajat eivät pysty lisäämään beetasolumassaa ja insuliinineritystä insuliiniresistenssin yhteydessä (Kulkarni ym. 2004). Keski-ikä diabetediagnoosin aikaan on 35 vuotta (vaihteluväli 16–76 v), eivätkä kaikki mutaation kantajat sairastu (Fajans ym. 2010).

***Ins-MODY.*** Insuliinin esiaistetta koodaavassa preproinsuliinigeenissä tunnetaan yli 25 mutaatiota, jotka johtavat diabetekseen neonataalivaiheessa, lapsuusiässä tai nuorena aikuisena (Meur ym. 2010). Viallinen insuliini kertyy beetasolujen endoplasmiseen retikulumiin (ER), mikä johtaa beetasolutuhoon. Tosin joissakin mutaatioissa viallinen insuliinimolekyyli erittyy ulos beetasolusta. Neonataalivaiheen jälkeen ilmaantuva diabetes on diagnosoitu varhaisimmillaan yhdek-



**KUVA 4.** Glukokinaasigeenin (*GCK*) ja *HNF-1α*-geenin mutaatioiden vaikutus glukoosi- ja insuliinivasteeseen oraalisen glukoosirasituksen aikana. Mukana on ainoastaan potilaita, joilla on tässä vaiheessa lievä diabetes ja pelkkä ruokavaliohoito (Stride ym. 2005, Cuesta-Munoz ym. 2010). Huomattavaa on, että *HNF-1α*-*MODY*:ssä veren glukoosipitoisuus jää glukoosirasituksen jälkeen *GCK*-*MODY*-potilaan veren glukoosipitoisuutta suuremmaksi.

sän vuoden iässä, mutta valtaosa potilaista saa diagnoosin vasta 16–36-vuotiaana. Hoitona on käytetty useimmiten insuliinia mutta myös ruokavalio- tai metformiinihoitoa. Vain harvalle insuliini-*MODY*-potilaalle on kehittynyt myöhäiskomplikaatioita liki 50 vuoden seuranta-ajasta huolimatta. Potilaita on kuvattu useista perheistä Euroopasta ja hiljattain myös Suomesta (Huopio ja Otonkoski 2011).

### Harvinaisimmat *MODY*-tyypit

***CEL-MODY.*** Haimanesteen karboksyyliesterilipaasi (*CEL*) muun muassa hydrolysoi kolesteroliestereitä ja rasvaliukoisia vitamiineja duodenumissa sekä auttaa maidon rasvan pilkkomisessa vastasyntyneillä. *CEL* ilmentyy etupäässä eksokriinisen haiman asinaarissa soluissa ja rintarauhasessa mutta ei beetasoluissa (Torsvik ym. 2010). *CEL*:n geenivirheet johtavat haiman atrofioitumiseen ja fibroosiin; mekanismiksi on ehdotettu virheellisen proteiinin haitallisuutta solulle (Johansson ym. 2011). Alkuvaiheessa potilailla on haiman eksokriininen vajaatoiminta ja rasvan imeytymishäiriö, myöhemmin myös insuliininpuute. Maailmassa on tunnistettu vain kolme *CEL-MODY*-perhettä. Heikentynyt glukoosinsietokyky tai diabetes todettiin niissä tyyppillisesti 1996 30–40-vuotiaana.

***NeuroD1 (beeta 2) -MODY.*** *NeuroD1* (beeta 2) on transkriptiotekijä, jonka täydellinen inaktivointi johtaa haimasaarekkeiden puuttumiseen ja diabetekseen pian syntymän jälkeen (Rubio-Cabezas ym. 2010). Kuten *Pdx1*:n, myös *NeuroD1*:n puutoksessa ilmiäsu korreloi geeniaktiivisuuteen: Vain toisen geenikopion vika johtaa diabetekseen keskimäärin 20–40 vuoden iässä (Malecki ym. 1999, Gonsorcikova ym. 2008). Molempien geenikopioiden viasta seuraa neonataali-diabetes, johon liittyy neurologinen kehitysvamma ja oppimisvaikeuksia (Rubio-Cabezas ym. 2010).

***KLF11-MODY.*** Krüppelin kaltainen transkriptiotekijä (*KLF*) 11 kuuluu niin sanottuihin sinkkisormiproteiineihin. Se säätelee muun muassa *Pdx1*- ja insuliinigeenien transkriptiota (Fernandez-Zapico ym. 2009). *KLF-11*-geenivirhe on todettu vain kolmessa ranskalais-marokkolaisessa perheessä, joissa esiintyy nuorena aikuisena alkavaa tyyppin 2 kaltaista diabetesta.

### Lopuksi

Suurin osa *MODY*-potilaista on saanut alun perin tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabeteksen diagnoosin. *MODY*-diabetekseen voi viitata sukuhistoria: ainakin kahdessa sukupolvessa noin puolella on todettu diabetes, erityisesti jos



jollain diabetes on diagnosoitu alle 25 vuoden iässä ja jollain on insuliinihoito. Epäilyksen on syytä herätä myös vasta-ainenegatiivisen tyyppin 1 diabeteksen diagnoosin saaneen tapauksessa, jos C-peptidipitoisuus säilyy pitkään mitattavissa tai jos potilaalla on jo diagnosivaiheessa merkkejä lisäsairauksista (mikroalbuminuria, retinopatia). Tyyppin 2 diabeteksen diagnoosin saaneen osalta on epäiltävä MODY:n mahdollisuutta nuorella henkilöllä, jolla ei ole merkittävää ylipainoa ja selvää metabolista oireyhtymää, sekä vanhemmilla potilailla, joiden diabetes on säilynyt lievänä vuosien saatossa ilman lisäsairauksia. Epäilyn herätystä kannattaa piirtää sukupuu ja harkita

tarkempia tutkimuksia tai potilaan lähettämistä erikoissairaanhoidon tutkimuksiin. Suvun informoiminen ja tutkiminen on syytä muistaa (Fajans ja Bell 2011). Diagnoosi on molekyyligeneettinen, ja sitä tarjoaa kotimaassa Itä-Suomen yliopisto ([www.uef.fi/genediagnostics](http://www.uef.fi/genediagnostics)) ja ulkomailla muun muassa Exeter Hospital ([www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org)). Diagnoosilla on merkitystä potilaalle ja hänen lapsilleen sekä muille sukulaisille, koska se mahdollistaa varhaisen diagnoosin ja räätälöidyn hoidon. Parhaimmillaan nämä johtavat joko lisäsairauksien (HNF-4 $\alpha$ -, HNF-1 $\alpha$ -, HNF-1 $\beta$ -MODY) välttämiseen tai seurannan ja hoidon keventämiseen (GCK-MODY). ■

**PÄIVI J. MIETTINEN, dosentti, lastenendokronologi**  
HYKS, lastenkliniikka

**TIINAMAIIJA TUOMI, dosentti, erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
HYKS, Meilahden sairaala, endokrinologian klinikka

#### **SIDONNAISUUDET**

Päivi J. Miettinen: Apuraha (Lastentautien tutkimussäätiö), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Ferring Oy, Novo Nordisk)  
Tiinamaija Tuomi: Luentopalkkio (Novartis), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis, GSK, Astra Zeneca)

## Summary

**MODY diabetes – a monogenic developmental and functional disturbance of pancreatic beta cells**  
MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) is a group of monogenic disorders characterized by autosomally dominantly inherited diabetes or hyperglycemia typically detected during adolescence or young adulthood. Usually there is at least one person in the family having developed the disease at the age of under 25 years, and the patients are diagnosed with insufficient insulin response to glucose, occasionally also with developmental disturbances of various organs. The most common form is GCK-MODY caused by glucokinase mutations, primarily manifested as elevated fasting glucose levels, usually without the risk of complicating diseases.

## KIRJALLISUUTTA

- Babu DA, Deering TG, Mirmira RG. A feat of metabolic proportions: Pdx1 orchestrates islet development and function in the maintenance of glucose homeostasis. *Mol Genet Metab* 2007;92:43–55.
- Bellanne-Chantelot C, Levy DJ, Carette C, ym. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1346–51.
- Blumenfeld M, Maury M, Chouard T, Yaniv M, Condamine H. Hepatic nuclear factor 1 (HNF1) shows a wider distribution than products of its known target genes in developing mouse. *Development* 1991;113:589–99.
- Cuesta-Munoz AL, Tuomi T, Cobo-Vuilleumier N, ym. Clinical heterogeneity in monogenic diabetes caused by mutations in the glucokinase gene (GCK-MODY). *Diabetes Care* 2010;33:290–2.
- Diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Suomen Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2007 [päivitetty 30.11.2011]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Edghill EL, Minton JA, Groves CJ, ym. Sequencing of candidate genes selected by beta cell experts in monogenic diabetes of unknown aetiology. *JOP* 2010;11:14–7.
- Fajans SS, Bell GI. MODY: history, genetics, pathophysiology, and clinical decision making. *Diabetes Care* 2011;34:1878–84.
- Fajans SS, Bell GI, Paz VP, ym. Obesity and hyperinsulinemia in a family with pancreatic agenesis and MODY caused by the IPF1 mutation Pro63fsX60. *Transl Res* 2010;156:7–14.
- Fernandez-Zapico ME, van Velkinburgh JC, Gutierrez-Aguilar R, ym. MODY7 gene, KLF11, is a novel p300-dependent regulator of Pdx-1 (MODY4) transcription in pancreatic islet beta cells. *J Biol Chem* 2009;284:36482–90.
- Gonsorcikova L, Pruhova S, Cinek O, ym. Autosomal inheritance of diabetes in two families characterized by obesity and a novel H241Q mutation in NEUROD1. *Pediatr Diabetes* 2008;9:367–72.
- Gagnoli C, Lindner T, Cockburn BN, ym. Maturity-onset diabetes of the young due to a mutation in the hepatocyte nuclear factor-4 alpha binding site in the promoter of the hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene. *Diabetes* 1997;46:1648–51.
- Habener JF, Kemp DM, Thomas MK. Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. *Endocrinology* 2005;146:1025–34.
- Harries LW, Locke JM, Shields B, ym. The diabetic phenotype in HNF4A mutation carriers is moderated by the expression of HNF4A isoforms from the P1 promoter during fetal development. *Diabetes* 2008;57:1745–52.
- Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet* 1998;19:268–70.
- Huopio H, Otonkoski T. Vastasyntyneen diabetes. *Duodecim* 2011;127:534–41.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, ym. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41:467–73.
- Johansson BB, Torsvik J, Bjorkhaug L, ym. Diabetes and pancreatic exocrine dysfunction due to mutations in the carboxyl ester lipase gene-maturity onset diabetes of the young (CEL-MODY): a protein misfolding disease. *J Biol Chem* 2011;286:34593–605.
- Kulkarni RN, Jhala US, Winnay JN, Krajewski S, Montminy M, Kahn CR. PDX-1 haploinsufficiency limits the compensatory islet hyperplasia that occurs in response to insulin resistance. *J Clin Invest* 2004;114:828–36.
- Kuo CJ, Conley PB, Chen L, Sladek FM, Darnell JE, Jr., Crabtree GR. A transcriptional hierarchy involved in mammalian cell-type specification. *Nature* 1992;355:457–61.
- Laakso M. Onko diabeteksen geenidiagnostiikasta hyötyä potilastyössä? *Suom Lääkäril* 2011;66:37–42.
- Lehto M, Bitzen PO, Isomaa B, ym. Mutation in the HNF-4alpha gene affects insulin secretion and triglyceride metabolism. *Diabetes* 1999;48:423–5.
- Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, ym. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999;23:323–8.
- Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998;15:816–20.
- Meur G, Simon A, Harun N, ym. Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes* 2010;59:653–61.
- Nicolino M, Claiborn KC, Senee V, Boland A, Stoffers DA, Julier C. A novel hypomorphic PDX1 mutation responsible for permanent neonatal diabetes with subclinical exocrine deficiency. *Diabetes* 2010;59:733–40.
- Ohlsson H, Edlund T. Sequence-specific interactions of nuclear factors with the insulin gene enhancer. *Cell* 1986;45:35–44.
- Osbak KK, Colclough K, Saint-Martin C, ym. Update on mutations in glucokinase (GCK), which cause maturity-onset diabetes of the young, permanent neonatal diabetes, and hyperinsulinemic hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009;30:1512–26.
- Pearson ER, Boj SF, Steele AM, ym. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007;4:760–9.
- Pongratz RL, Kibbey RG, Kirkpatrick CL, ym. Mitochondrial dysfunction contributes to impaired insulin secretion in INS-1 cells with dominant-negative mutations of HNF-1alpha and in HNF-1alpha-deficient islets. *J Biol Chem* 2009;284:16808–21.
- 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.
- Shepherd M, Pearson ER, Houghton J, Salt G, Ellard S, Hattersley AT. No deterioration in glycaemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003;26:3191–2.
- Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, Ellard S, Hattersley AT. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med* 2009;26:14–8.
- Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. *Nat Genet* 1997;15:106–10.
- Stride A, Ellard S, Clark P, ym. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care* 2005;28:1751–6.
- Torsvik J, Johansson S, Johansen A, ym. Mutations in the VNTR of the carboxyl-ester lipase gene (CEL) are a rare cause of monogenic diabetes. *Hum Genet* 2010;127:55–64.
- Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006;29:189–94.
- Vesterhus M, Raeder H, Johansson S, Molven A, Njolstad PR. Pancreatic exocrine dysfunction in maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2008;31:306–10.