

Jarno Kettunen ja Tiinamaija Tuomi

Monogeeninen diabetes

Monogeenisen diabeteksen aiheuttaa monitekijäisen syyn sijaan yksittäisen geenin geenivariantti, ”muutaatio”. Geneettisen taustan tunnistaminen ohjaa myös hoitoa (täsmähoito). Käsitlemme katsauksessamme yleisimpien monogeenisten diabetesmuotojen piirteitä ja diagnostiikkaa. *GCK*-diabeteksessa plasman glukoosin paastoarvo on lievästi suurentunut koko elämän. Vaikka glukoosin paastoarvo ylittää diabetekselle diagnostisen pitoisuuden, lääkehoitoa ei yleensä tarvita. Diagnoosin avulla vältetään turha lääkehoito. *HNF1A*- tai *HNF4A*-diabeteksessa glukoosipitoisuus suurenee aterioiden yhteydessä. *HNF1B*-ja mitokondriaaliseen diabetekseen liittyy usein useamman elinjärjestelmän löydöksiä. Monogeenisen diabeteksen epäily voi herätä, jos diabetekseen ei liity tavanomaisia tyyppin 1 tai tyyppin 2 diabeteksen piirteitä varsinkin, jos sairastumisikä on nuori. Sukutausta lisää monogeenisen diabeteksen todennäköisyyttä muttei ole välttämätön. Tarvittaessa konsultoidaan endokrinologia tai diabeteslääkärä.

Yleensä diabeteksen kehittymiseen vaikuttavat useat geenit yhdessä ympäristö- ja elintapatekijöiden kanssa, mutta diabeteksella voi myös olla yksittäinen selvä syy. Yksittäisten geenien muutosten eli geenivarianttien aiheuttamaa diabetesta kutsutaan monogeeniseksi diabetekseksi, joka käsittää aikuisiän diabeteksesta noin 1–2 %. Kymmenistä tautigeeneistä kuhunkin liittyy omanlaisensa tautimuoto (1). Näistä keskitymme yleisimpiin, jotka aiheuttavat haiman beetasolujen toimintahäiriön ja puutteellisen insuliininerityksen. Muut äärimmäisen harvinaiset ja diabetekseen johtavat monogeeniset sairaudet – kuten monogeeninen insuliiniresistenssi, lipodystrofia ja autoimmuunipolyendokrinopatia – on rajattu katsauksen ulkopuolelle.

Tavallisimmin heterotsygoottisen geenivariantin eli yhden geenikopion muutoksen aiheuttamaa diabetesta on vanhastaan kutsuttu *MODY*-diabetekseksi (maturity-onset diabetes of the young). Joskus vika on molemmissa geenikopioissa (homotsygoottinen tai yhdistelmäheterotsygoottinen sairaus) tai mitokondrion DNA:ssa (mitokondriaalinen diabetes).

Monogeeninen diabetes edustaa täsmäläketiedettä, jossa glukoosiaineenvaihdunnan ja lisäsairauksien geneettinen tausta vaikuttaa

diagnostiikkaan, hoitoon sekä seurantaan (2). Esittelemme tarkemmin erillisessä myöhemmin julkaistavassa Näin hoidan -artikkelissamme, kuinka esimerkiksi *HNF1A*-diabeteksen insuliinihoito saatetaan vaihtaa tablettihoitoon ja kuinka glukokinaasi- eli *GCK*-diabeteksen lääkehoito voidaan usein lopettaa kokonaan. Vaikka geenitutkimukset ovat yhä edullisempia, tulosten tulkinta voi olla vaativaa. Geenitestin tilaamisen tuleekin perustua riittävän suureen monogeenisen diabeteksen todennäköisyyteen, ja sen tarpeesta kannattaa konsultoida endokrinologia tai diabeteslääkärä.

Milloin epäillä monogeenista diabetesta?

Tuore kansainvälinen katsaus suosittelee, että muun muassa kaikki alle 30 vuoden iässä diabetekseen sairastuneet, joilla ei ole ylipainoa ja joilla ei ole tyyppin 1 diabetekseen liittyviä auto vasta-aineita (esimerkiksi *GAD*- ja *IA2*-vasta-aineet), tulisi ohjata monogeenisen diabeteksen geenitestaukseen (3). Tavallisesti pyydetään useamman geenin sekvensointipaneeli. Vaikka monen sukupolven diabetes lisää monogeenisen diabeteksen todennäköisyyttä, testaaminen ei edellytä sukuhistoriaa. Geenitestien hinta on

usein noin 1 000–2 000 euroa, mutta ne halpenevat jatkuvasti. Positiivinen geenitulos voi myös vähentää resurssien tarvetta jatkossa.

Jatkossa yhä useampi saanee monogeenisen diabeteksen diagnoosin erilaisissa seulontaprojekteissa tai sattumalöydöksenä laajemmissa kansallisissa hankkeissa.

GCK-diabetes

GCK-diabeteksen diagnoosi merkitsee mahdollisuutta välttää turhaa lääkettä. Ainakaan raskauden ulkopuolella lääkettä ei yleensä tarvitse aloittaa, ja jo aloitettu hoito voidaan yleensä geenidiagnoosin myötä lopettaa. Tarkennamme asiaa tulevassa Näin hoidan -artikkelissamme.

Glukokinaasientsyymi muuttaa glukoosin glukoosi-6-fosfaatiksi, mikä käynnistää insuliinineritykseen johtavan reaktioketjun beetasolussa. Jos entsyymiä koodaavassa GCK-geenissä on heterotsygoottinen entsyymitoimintaa heikentävä (inaktivoiva) geenivariantti, insuliinineritys käynnistyy, kun glukoosipitoisuus on tavallista suurempi. Sääteilyhäiriön myötä glukoosin paastoarvo on koko elämän hieman suurentunut, mutta aterianjälkeiset arvot ovat yleensä normaalit tai korkeintaan lievästi suurentuneet. Puhutaan GCK-diabeteksestä (myös GCK-MODY, aiemmin MODY2) tai GCK-hyperglykemiasta, koska lievä paastohyperglykemia ei välttämättä täytä diabeteksen diagnostisia kriteerejä.

Nuoren iän lievä ja vakaa paastohyperglykemia puoltaa GCK-geenitestiä ainakin, jos muuta ilmeistä syytä hyperglykemialle ei tarjoudu, elämän aikana ei ole mitattu ainuttakaan selvästi normaalia (enintään 5 mmol/l) glukoosin paastoarvoa ja jos tavanomainen lääkahoito ei juuri vaikuta glukoosin paastoarvoon tai HbA_{1c}-arvoon. Koska lievä hyperglykemia on yleensä oireeton, suurentunut glukoosin paastoarvo voi paljastua vuosikymmenten viiveellä esimerkiksi työterveystarkastuksessa tai raskaudenaikaisessa glukoosirasituksessa. Jos suurentunut glukoosin paastoarvo todetaan ensi kertaa vasta myöhemmällä aikuisiällä ilman aiempia glukoosiarvoja, GCK-geenimuutoksen todennäköisyyttä tulee punnita kokonaiskuva

huomioiden. Glukoosin paastoarvo suurenee myös metabolisessa oireyhtymässä, mutta silloin insuliiniresistenssin myötä myös seerumin insuliini- tai C-peptidipitoisuus on suhteessa suuri (absoluuttisia raja-arvoja ei voida antaa). Jos GCK-diabeteksen epäily ei ole vahva, voidaan hoidossa edetä tyyppin 2 diabeteksen ajatuksella, ja tilannetta voidaan arvioida uudelleen, jos läkehoidon teho jää vajaaksi.

Tieto suvussa esiintyvistä paastohyperglykemiasta voimistaa GCK-geenivariantin epäilyä. Toisaalta vähäoireisten tai oireettomien sukulaisten verengluukoosipitoisuutta ei välttämättä ole koskaan mitattu, joten puuttuva sukuhistoria ei sulje pois GCK-diabeteksen mahdollisuutta. Diabeteksen ja raskausdiabeteksen diagnostiset arvot ovat myös pienentyneet vuosikymmenten aikana, ja suurentunut glukoosin paastoarvo määriteltiin poikkeavaksi tilaksi vasta parikymmentä vuotta sitten – nykyään diagnostinen arvo onkin saatettu aiemmin tulkita normaaliksi. Väestössä syntyy myös jatkuvasti uusia geenivariantteja (de novo -geenimuutokset), joten potilas voi olla sukunsa ensimmäinen GCK-potilas.

American Diabetes Associationin (ADA) määrittämä plasman glukoosin suurentuneen paastoarvon raja (yli 5,5 mmol/l) toimii GCK-hyperglykemian selvittelyssä, vaikka onkin Suomessa käytettyä WHO:n asettamaa rajaa (yli 6,0 mmol/l) tiukempi. GCK-hyperglykemiassa glukoosin paastoarvo on käytännössä vähintään 5,5 mmol/l (4,5) ja useimmiten 5,8–8 mmol/l, mutta suurempiakin arvoja esiintyy (omassa aineistossamme 90 % arvoista on välillä 6,1–9,0 mmol/l). Diabeteslääkitys vaikuttaa vähän – jos ollenkaan – glukoosin paastoarvoon tai muutenkaan aterioita edeltävään pitoisuuteen, jos edellisestä ateristiasta on useampi tunti. Jos näinä ajankohtina glukoosipitoisuus on alle 5,5 mmol/l, GCK-hyperglykemia on epätodennäköinen.

Koska insuliinineritys käynnistyy vasta, kun glukoosipitoisuus on tavallista suurempi, on paastotilanteessa mitattu C-peptidiarvo tavallista pienempi suhteessa glukoosiin, kokemuksemme perusteella usein 0,25–0,7 nmol/l (omassa aineistossamme vain 24 %:lla arvo on yli 0,7 nmol/l). C-peptidin paastoarvoa

voitaisiin käyttää useammin osana poikkeavan diabetesmuodon arviota. Yksiselitteisiä raja-arvoja, jotka sulkevat pois GCK-diabeteksen, on kuitenkin mahdotonta antaa, ja poikkeustilanteessa todetaan jopa suurempia pitoisuuksia kuin 1 nmol/l, mikä voi sopia samanaikaiseen insuliiniresistenssiin.

Ylipaino tai dyslipidemia eivät ole tunnusomaisia, mutta GCK-geenivariantti ei suojaa metaboliselta oireyhtymältä eikä tyypin 2 diabetekselta. Aterianjälkeinen C-peptidimääritys ei auta arvioimaan GCK-diabeteksen todennäköisyyttä, koska aterian suurentama glukosipitoisuus riittää käynnistämään insuliininerityksen lähes normaalisti. Glukokinaasidiabeteksen epäilyssä tarkastellaan siis potilaan ikää, koko elämän aikaisia glukosin paastoarvoja ja lääkehoidon heikkoa vastetta niihin, mahdollista paastohyperglykemian sukutaustaa ja muiden diabetesmuotojen tyyppipiirteiden puuttumista (esimerkiksi ylipaino, dyslipidemia ja muut metabolisen oireyhtymän piirteet sekä diabetesvasta-aineet). Julkaistu riskilaskuri soveltuu mielestämme suhteellisen heikosti GCK-testin tarpeen arvioon (6). Koska GCK-diabeteksen diagnoosi vaikuttaa hyperglykemian hoidon aggressiivisuuteen, geenitestin indikaationa on turhan hoidon välttäminen. Erittäin tyyppillisen oirekuvan yhteydessä voidaan pyytää pelkkä GCK-geenitesti, mutta useimmissa tilanteissa kannattaa pyytää suoraan laajempi geenipaneeli.

HNF1A- ja HNF4A-diabetes

HNF1A- ja HNF4A-diabetesta kutsutaan myös nimillä HNF1A-MODY ja HNF4A-MODY (aiemmin MODY3 ja MODY1). HNF1A- ja HNF4A-geenien koodaamat proteiinit (hepatocyte nuclear factor 1a ja 4a) ovat kasvutekijöitä, jotka säätelevät lukuisten geenien ilmentymistä ja siten muun muassa beetasolun toimintaa. Heterotsygoottinen geenivariantti aiheuttaa diabeteksen tyyppillisesti murrosiässä tai varhaisessa aikuisuudessa, ja ainakin HNF1A-geenivariantin kantajista enemmistö sairastuneen alle 35-vuotiaana (4,7).

Kliininen kuva, johon kuuluu puutteellinen insuliinivaste glukosipitoisuuden suurenmiseen esimerkiksi aterian yhteydessä ja jos-

Ydinasiat

- ▶ Monogeeninen diabetes käsittää noin 1–2 % diabeteksestä.
- ▶ Geenidiagnostiikka kohdistetaan erityisesti henkilöihin, joilla epätyypillinen diabetes yhdistyy varhaiseen diabeteksen alkamisikään tai runsaaseen vastaavantyyppisen diabeteksen sukuhistoriaan.
- ▶ Jos sairastumisikä on alle 40 vuotta ja paino normaali eikä diabeteksen autovasta-aineita ole, kannattaa konsultoida diabeteslääkärinä tai endokrinologina.
- ▶ Tavallisin monogeenisen diabeteksen alamuodoista on GCK-diabetes, jossa glukosin paastoarvo on suurentunut koko elämän.
- ▶ HNF1A- ja HNF4A-diabetes ovat insuliinipuuttediabeteksen muotoja, joissa glukosipitoisuus suurenee erityisesti aterian yhteydessä.
- ▶ Tiettyihin monogeenisen diabeteksen muodoista liittyy useamman elimen kehitys- tai toimintahäiriöitä.

sa glukosin paastoarvo voi pysyä pitkäänkin normaalina, on tavallaan päinvastainen kuin GCK-diabeteksessä. Hyperglykemia-aiheutus voi paljastua sattumalta aterian jälkeen otetusta määrityksestä tai glukosirasituksessa. Aterianjälkeistä väsymystä valittavalta kannattaa tarkistaa glukosipitoisuus hiilihydraattipitoisen aterian jälkeen ja tarvittaessa ohjelmoida hänelle glukosirasituskoe.

Useamman sairausvuoden jälkeen HNF1A- ja HNF4A-diabetes eivät yleensä ole lieviä diabetesmuotoja, vaan aterian yhteydessä glukosipitoisuus lisääntyy reippaasti ja pysyy pitkäänkin suurena, jolloin myös glukosin paastoarvo suurenee. HbA_{1c}-arvon suurentuessa lisäsairauksien riski on merkittävä tyypin 1 diabeteksen tapaan. Vaikka kirjallisuudessa HNF1A-diabetes on edelleen esitetty yleisimpänä monogeenisenä diabetesmuotona, valikoimattomissa aineistoissa GCK-diabetes on yleisempi (4).

Geenitestauksen tarpeesta kannattaa konsultoida endokrinologia tai diabeteslääkärää. Käytännössä jo ensilinjassa kannattaa pyytää laajempi monogeenisen diabeteksen geenipaneeli ja sisällyttää siihen myös yleisin mitokondriaalinen diabetesvariantti (m.3243A>G) (8). Mikään yksittäinen tai useampikaan kliininen kriteeri ei varmista tai sulje pois *HNF1A*- tai *HNF4A*-diabeteksen epäilyä – tai erota niitä muista MODY-muodoista. Kokonaiskuva ratkaiseekin diagnostisen geenitestin tarpeen (TAULUKKO).

Todennäköisyysarvioon voidaan käyttää myös sähköisiä työkaluja (6,9). Tietyissä tilanteissa laskuri kuitenkin yli- tai aliarvioi ennakkotodennäköisyyttä. Laskurin tuloksen soveltaminen diagnosoinnissa ei ole yksiselitteistä, mutta ainakin nuorimmat eli alle 40-vuotiaat potilaat kannattaneet testata herkästi, jo yli 10 %:n todennäköisyysarviollla, jolloin kymmenestä tehdystä geenipaneelitutkimuksesta vähintään yhdessä todettaneen löydös. Luonnollisesti, jos perheessä jollakulla on jo todettu monogeeninen diabetes, perheenjäsenet kannattaa tutkia kliinisesti (glukoosi- ja HbA_{1c}-arvot) ja tarvittaessa ohjata kohdennettuun geenitestiin. Perinnöllisyysneuvontaa tulee harkita ainakin ennen ennakoivan geenitestin tekemistä ja tarvittaessa muulloinkin.

***HNF1B*-diabetes ja mitokondriodiabetes kuuluvat usein osaksi oireyhtymää**

HNF1B-diabetes ja mitokondriodiabetes ovat usein osa oireyhtymää, johon kuuluu diabeteksen lisäksi muitakin piirteitä (10). *HNF1B*-diabetekseen liittyy useita rakennepoikkeamia, tyypillisimmin munuaisten rakenteellisia tai toiminnallisia muutoksia, esimerkiksi monirakulatautia. Munuaisten toiminta ei tiettävästi korreloi makroskooppisten rakennelöydösten kanssa, joten vähäisiinkin rakennemuutoksiin voi liittyä selvä munuaisten toiminnan heikentyminen ja päinvastoin. Muita mahdollisia piirteitä ovat haiman hypoplasia, urogenitaalimalformaatiot, sappiteiden kystat, hypomagnesemia, hyperurikemia ja nuoren iän kihti, haiman eksokriininen vajaatoiminta, fluktuoivat mak-

san entsyymien arvot, neonataalikolestaasi ja naisilla kaksiosainen kohtu (11). Koko geenin deletioiden yhteydessä tavataan muun muassa oppimishäiriöitä ja vaikeusasteeltaan vaihtelevia neuropsykiatrisia oireita, jopa vaikeaa autismia. *HNF1B*-riskilaskuria voidaan käyttää arvioimaan *HNF1B*-diabeteksen todennäköisyyttä kliinisen kuvan pohjalta (12).

Mitokondriaalinen diabetes periytyy maternaalisesti eli äidiltä lapsille, koska yksilön mitokondriot ovat peräisin äidin munasolun mitokondrioista. Terveiden ja sairaiden mitokondrioiden sattumanvarainen suhde eri kudoksissa ja elimissä (heteroplasmia) ratkaisee sairauden laajuuden ja vakavuuden. Yleisimmän mitokondriaalisen diabetesta aiheuttavan geenivariantin m.3243A>G on kuvattu liittyvän kahteen oireyhtymään (MIDD, maternally inherited diabetes and deafness; MELAS, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes), mutta oirekuva voi vaihdella suuresti. Potilailla voidaan todeta kuulon heikkenemistä, kouristuksia, diabetes-ta, ptoosia tai etenevää ulkoista oftalmoplegiaa (okulaarinen myopatia, PEO), ja tyypillisiin piirteisiin kuuluvat myös lyhytkasvuisuus, lihasheikkous (etenkin kardiomyopatia) ja aivo-
halvauksen kaltaiset kohtaukset.

Lievimmissä tapauksissa *HNF1B*- ja mitokondriodiabeteksen syndromiset piirteet jäävät huomioimatta, joten monogeenisen diabeteksen geenipaneelin tulisi aina kattaa myös nämä kaksi muotoa (8). Vain rajatuissa tapauksissa, joissa jonkin yhden syndromisen monogeenisen diabeteksen alamuodon epäily on erityisen vahva, voidaan geenitestaus rajata epäilyyn geeniin (esimerkiksi *HNF1B*).

Neonataalidiabetes – mikä tahansa diabetes alle puolen vuoden iässä edellyttää geenitestiä

Kaikki alle puolen vuoden iässä diabetekseen sairastuneet tulisi ohjata monogeenisen diabeteksen geenitestiin (3). Myös aikuispotilaita hoitavien on hyvä huomioda tämä, koska tutkimuksia ei välttämättä ole tehty lapsuudessa tai kaikkia tutkimuksia ei ole ollut silloin tarjolla. Kansainvälisen suosituksen mukaisesti

TAULUKKO. *HNF1A*- ja *HNF4A*-diabeteksen mahdollisuutta tukevia piirteitä ja löydöksiä.

Piirre tai löydös	<i>HNF1A</i> - ja <i>HNF4A</i> -diabetesta tukevia löydöksiä	Huomioitavaa
Sukutausta	Sisaruksilla, lapsilla ja toisen vanhemman suvussa esiintyy runsaasti diabetesta	Varsinkin useamman sukupolven diabetes on vahvin monogeenisen diabeteksen todennäköisyyttä lisäävä esitieto, mutta vahva sukutausta tai sen puute saattaa myös harhauttaa: – Jos molemmilla vanhemmilla on tyypin 2 diabetes, lapsen riski sairastua tyypin 2 diabetekseen on suurentunut, ja tauti voi alkaa suhteellisen nuorena ilman selvää ylipainoa. – Kaikki eivät tiedä sukulaistensa sairauksia, jolloin sukuanamneesi jää epäluotettavaksi. – Ajoittain havaitaan de novo -geenivariantteja, jolloin potilas on sukunsa ensimmäinen MODY-tapaus.
Hyperglykemian alkamisikä	Diabeteksen alku nuoruudessa tai nuorena aikuisiässä (enemmistöllä alle 35-vuotiaana)	Diabetes ei välttämättä aiheuta oireita, ja todellinen sairastuminen on voinut tapahtua jopa vuosikausia ennen diagnoosia. Alle kouluikäisillä lapsilla monogeenisen diabeteksen taustalla on harvoin <i>HNF1A</i> tai <i>HNF4A</i> .
Autovasta-aineet	Ei autovasta-aineita (esim. insuliini-, GAD-, IA2- ja ZnT8-vasta-aineet)	Pienellä osalla väestöstä on vasta-aineita ilman diabetesta. Pelkkä vasta-ainepositiivisuus ei sulje pois monogeenista diabetesta.
Dyslipidemia	Ei tyypillistä	Henkilöllä voi olla toisistaan riippumatta dyslipidemia ja monogeeninen diabetes.
Paino	Diagnoosivaiheessa harvoin merkittävää ylipainoa	Henkilöllä voi olla toisistaan riippumatta ylipainoa ja monogeeninen diabetes. Vuosia jatkunut epäoptimaalinen lääkehoito on saattanut johtaa lihomiseen.
Lääkevaste	Insuliiniherkkyys on hyvä (verrattuna tyypin 2 diabetekseen), joten sulfonyyliurea- ja insuliinivalmisteet saattavat aiheuttaa herkästi hypoglykemiaa	Ilman lääkettä esiintyvä hypoglykemia taipumus ei ole tyypillistä. Poikkeuksena on <i>HNF4A</i> -geenimuutoksiin liittyvä hyperinsulinismi, joka aiheuttaa vastasyntyneisyyskauden hypoglykemia taipumusta.
C-peptidipitoisuus	Pienellä suhteessa glukoosi-arvoon (sekä paastotilanteessa että varsinkin stimuloidusti esim. aterian jälkeen)	Yksiselitteisiä raja-arvoja on mahdotonta antaa. Paastotilanteessa C-peptidiarvo on glukoosi-arvosta riippumatta yleensä selvästi alle 1,0 nmol/l.

ehdotamme, että geenitesteihin ohjataan myös kaikki 12 kuukauden ikään mennessä sairastuneet (3). Äärimmäisen harvoin lapsuuden diabetes liittyy monogeeniseen autoimmuniipolyendokrinopatiaan (13), jolloin vasta-aineiden toteaminen ei sulje pois monogeenista sairautta.

Neonataali-diabeteksen taustalla voi olla sulfonyylireseptoria koodaava *KCNJ11*- tai *ABCC8*-geenivariantti, jolloin hoidoksi saattavat vuosienkin insuliinihoidon jälkeen soveltua sulfonyyliurea-tabletit. C-peptidimääritys ei välttämättä auta diagnosoimisessa.

Geenitestin tulkinta

Kun helposti tilattavat laajat geenipaneelit tuotavat tehokkaasti ja luotettavasti geneettistä

tietoa, suurimmat haasteet liittyvät geenitestitulosten tulkintaan. Osa löydöksistä on kliiniseltä merkitykseltään yksiselitteisiä, mutta usein merkitys jää epävarmaksi. Jotta löydökset voidaan raportoida yhdenmukaisin periaattein kaikkialla maailmassa, American College of Medical Genetics (ACMG) on julkaissut viisiportaisen luokittelun, joka pyrkii jakamaan geenivariantit sairautta aiheuttavista patogeenisista merkitykseltään epäselvien kautta hyvänlaatuisiin eli benigneihin (pathogenic – likely pathogenic – variant of unknown significance [VUS] – likely benign – benign).

Luokittelu huomioi muun muassa kliinistä kokonais kuvaa, sairauden ja variantin välistä perinnöllistä yhteyttä, aiempia tieteellisiä julkaisuja, tietokonemallinnuksia, molekyylogeeneettistä tietoa ja väestöpohjaisia arvioita gee-

nivarianttien yleisyydestä. Löydösten tulkinnan tarkentamiseksi ClinGenin (Clinical Genome Resource) asiantuntijapaneelit ovat alkaneet laatia sairaus- ja geenikohtaisia ohjeita, ja yksi näistä paneeleista – Monogenic Diabetes Variant Curation Expert Panel – arvioi monogeenisen diabeteksen geenilöydöksiä. Toistaiseksi on julkaistu tulkintaohjeet kolmen yleisimmän monogeenisen diabeteksen geenin (*GCK*, *HNF1A* ja *HNF4A*) osalta (14).

Jokaisen todetun geenivariantin yhteydessä arvioidaan useita kriteerejä, jotka määräävät variantin luokittelun. Se voi muuttua ajan myötä, kun tietomäärä lisääntyy. Esimerkiksi merkitykseltään epäselvä geenilöydös (VUS) saattaa vasta vuosia myöhemmin tarkentua hyvänlaatuiseksi tai patogeeniseksi. Laboratoriot eivät myöskään välttämättä raportoi kaikkia VUS-löydöksiä, joten negatiiviseksi lausuttu geenipaneelitulokset saattaa myöhemmin selvittyä käsittää merkittäviäkin löydöksiä. Toisaalta aiemmin patogeeniseksi tulkittu löydös saatetaan tulkita myöhemmin hyvänlaatuiseksi, ja varsinkin vuosien takaisin tulkintoihin tulee tarvittaessa suhtautua kriittisesti.

Tapauskohtaisesti VUS-löydösten yhteydessä voi olla tarpeen arvioida, edetäänpö hoitokeiluun tai perheenjäsenten geenitestaukseen, kun oletetaan, että todettu VUS olisi tosiasiassa

merkittävä. Tarvittaessa voidaan konsultoida laboratoriotia tai monogeenisen diabeteksen asiantuntijaa. Ylipäätään on ymmärrettävä, ettei VUS-vastaus tai täysin negatiivinen geenipaneelituloksulje pois monogeenisen diabeteksen mahdollisuutta, koska geenipaneelien tulkinnallinen ja teknologinen kehitys parantaa kykyä tunnistaa patogeenisia geenilöydöksiä ja toisaalta uusia diabetesgeenejä tunnistetaan edelleen. Arviolta noin 15 % kliinisesti vahvoista monogeenisen diabeteksen epäilyistä jää ilman geneettistä vahvistusta.

Lopuksi

Yhä tarkempi diagnoosi on diabeteksenkin täsmähoidon edellytys. Vaikka sairauskertomuksessa toistuisi vuodesta toiseen yleisemmän diagnoosin leima, diagnoosi tulee tarvittaessa kyseenalaistaa vuosienkin sairastamisen jälkeen.

Monogeenisen diabeteksen diagnoosi ohjaa jo nyt hoitoa. Diabeteksen patogeneesin mukaisesti valittavan hoidon myötä epäonnistuneet lääkekokeilut haittavaikutuksineen jäävät vähemmälle, ja rajallisten terveydenhuollon resurssien keskellä täsmähoito tarjoaakin ainutlaatuisen mahdollisuuden kohdentaa hupenevat määrärahat tehokkaisiin hoitoihin. Kustannustehokkuus ei edellytä laadusta tinkimistä. ■

JARNO KETTUNEN, LT (LKT), erikoistuva lääkäri, tutkija
Vatsakeskus (endokrinologia), HUS
Folkhälsanin tutkimuskeskus, Helsinki
Suomen molekyyllääketieteen instituutti (FIMM),
Helsingin yliopisto ja HUS

**TIINAMAIJA TUOMI, dosentti, osastonylilääkäri,
sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri,
tutkimusjohtaja; vieraileva professori**
Folkhälsanin tutkimuskeskus, HUS
Suomen molekyyliyläketieteen instituutti (FIMM),
Helsingin yliopisto ja HUS
Lundin yliopiston diabeteskeskus, kliinisten tieteiden
osasto, Malmö, Ruotsi

VASTUUTOIMITTAJA
Merja Laine

SIDONNAISUUDET
Jarno Kettunen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista
 (Novonordisk, AstraZeneca)

Tiinamaija Tuomi: Luottamustoimet (Virtuaalisairaalan Diabetestalo, Käypä hoito, Diabetesneuvottelukunta)

KIRJALLISUUTTA

1. Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, ym. Monogenic diabetes. *Nat Rev Dis Primer* 2023;9:1–16.
2. Tobias DK, Merino J, Ahmad A, ym. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. *Nat Med* 2023;29:2438–57.
3. Murphy R, Colclough K, Pollin TI, ym. The use of precision diagnostics for monogenic diabetes: a systematic review and expert opinion. *Commun Med* 2023;3:1–24.
4. Mirshahi UL, Colclough K, Wright CF, ym. Reduced penetrance of MODY-associated HNF1A/HNF4A variants but not GCK variants in clinically unselected cohorts. *Am J Hum Genet* 2022;109:2018–28.
5. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, ym. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002;45:427–35.
6. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, ym. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1265–72.
7. Kettunen JLT, Rantala E, Dwivedi OP, ym. A multigenerational study on phenotypic consequences of the most common causal variant of HNF1A-MODY. *Diabetologia* 2022;65:632–43.
8. Colclough K, Ellard S, Hattersley A, ym. Syndromic monogenic diabetes genes should be tested in patients with a clinical suspicion of MODY. *Diabetes* 2022;71:530–7.
9. MODY probability calculator. Exter Diabetes. <https://diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>.
10. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, ym. HNF1B-associated renal and extra-renal disease-an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:102–12.
11. Kettunen JLT, Parviainen H, Miettinen PJ, ym. Biliary anomalies in patients with HNF1B diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2075–82.
12. Faguer S, Chassaing N, Bandin F, ym. The HNF1B score is a simple tool to select patients for HNF1B gene analysis. *Kidney Int* 2014;86:1007–15.
13. Johnson MB, Cerosaletti K, Flanagan SE, ym. Genetic mechanisms highlight shared pathways for the pathogenesis of polygenic type 1 diabetes and monogenic autoimmune diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19:19–20.
14. Clinical Domain Working Groups. Monogenic diabetes variant curation expert panel. ClinGen <https://clinicalgenome.org/affiliation/50016/>.