



Monogen diabetes GCK-MODY

Karin Filipsson
Annelie Carlsson, David Nathanson,
David Olsson, Mikael Oscarson,
Sophia Rössner, Frida Sundberg

**SVENSK
FÖRENING FÖR
DIABETOLOGI**

Svensk förening för pediatrik
endokrinologi och diabetes

1

Nationell grupp SFD och SFPED

- SFD och SFPED har identifierat behov av nationell samsyn avseende utredning, uppföljning och behandling av monogen diabetes
- Intresserade diabetesläkare från vuxen och barn, samt genetiskt kunniga
- Medlemmar:
 - Annelie Carlsson (Barn, Lund), David Olsson (Barn, Stockholm), Frida Sundberg (Barn, Göteborg)
 - Karin Filipsson (Vuxen, Lund), David Nathanson (Vuxen, Stockholm), Sophia Rössner (Vuxen, Stockholm, sammankallande)
 - Mikael Oscarson (Vuxen, genetik, Stockholm)

**SVENSK
FÖRENING FÖR
DIABETOLOGI**

Svensk förening för pediatrik
endokrinologi och diabetes

2

Monogen diabetes

- Monogen diabetes är ett samlingsnamn för de typer av diabetes som orsakas av patogen variant i någon gen involverad i kolhydratomsättningen, vilken orsakar diabetes.
- Tidigare definition: icke-insulinberoende diabetes med debut innan 25-30-årsålder, där det finns diabetes i två-tre tidigare generationer
- Numer genetisk analys för diagnos.
- Ärftlighet vanligen autosomt dominant


**SVENSK
FÖRENING FÖR
DIABETOLOGI**

Svensk förening för pediatrik
endokrinologi och diabetes

3

Monogen diabetes

- Monogen diabetes utgör ca 1-6% av all diabetes, beroende på population
- Det är sannolikt så att mer än hälften av alla patienter med monogen diabetes inte har korrekt diagnos.
- När ska monogen diabetes misstänkas?



**SVENSK
FÖRENING FÖR
DIABETOLOGI**

Svensk förening för pediatrik
endokrinologi och diabetes

4

Monogen diabetes

DIABETES CARE EXPERT FORUM | NOVEMBER 12 2020
Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum

Matthew G. Fadden, Linda H. Phillips, Stephen S. Rich, Annelie Carlsson, Paul W. Franks, Sir Arun H. Gurusamy, John A. Holm, Einar R. Pearson, Christoph Deller, Andrew T. Hattersley

- Expert guidelines ADA 2020 förordar samlingsnamnet Monogenic diabetes, med undergrupperingar.
- Patogena varianter beskrivna i fler än 50 olika gener, som orsakar diabetes oberoende av livsstilsfaktorer.
- De vanligaste typerna av monogen diabetes är:
 - MODY
 - Neonatal diabetes (NDM), vilken kan vara permanent (PNDM) eller övergående (TNDM)
 - Lipodystrofi (total eller partiell)
 - Grav insulinresistens
 - Mitokondriell diabetes
- Även monogen syndrom-relaterad diabetes (Wolfram, Alström m fl).

**SVENSK
FÖRENING FÖR
DIABETOLOGI**

Svensk förening för pediatrik
endokrinologi och diabetes

5

MODY (Mature Onset of Diabetes in the Young)

- Förkortningens betydelse ej aktuell idag, men kvarstår som ett kliniskt begrepp som beskriver en viss fenotyp
- Tidigare benämndes dessa i kronologiskt i den ordning nya gener hittades (MODY1, MODY2 etc).
- Det finns nu 14 MODY beskrivna, men nomenklaturen fungerar inte längre. Vissa typer uppfyller inte kriterier för att klassas som monogen diabetes, det har tillkommit andra gener som ej benämnts MODY
- Typerna bör nu benämnas utifrån gen, exv GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3)

**SVENSK
FÖRENING FÖR
DIABETOLOGI**

Svensk förening för pediatrik
endokrinologi och diabetes

6

MODY – de vanligaste av de ovanliga

Gen	Mekanism	Prognos/behandling
GCK (MODY2)	Höjer "termostaten" för glukos	Ingen behandling, inga komplikationer Graviditet!
HNFA1A (MODY3)	Transkriptionsfaktor beta-cell Glukosuri, benigna leveradenom	Låg dos SU fungerar oftast väl länge Utvecklar komplikationer
HNFA4A (MODY1)	Transkriptionsfaktor beta-cell Låg födelsevikt, neonatal hypoglykemi	Låg dos SU fungerar oftast Utvecklar komplikationer
HNFB1B (MODY5)	Transkriptionsfaktor pankreas/njure Njurcystor, hypomg, exokrin dysfunkt, utförsening	Behandlingsförslag saknas Screening Mg, njurar, lever

7

Vad har vi gjort?

- Identifierat behov av riktlinjer. Öka kunskapen inom Sverige.
- Regionala ronder finns i Stockholm och Skåne: klinik, genetik
- Beslut att starta med riktlinjer för GCK-MODY, där allt mer data stödjer benign diabetes

8

GCK-MODY

- Patogen variant (=mutation) i GCK orsakar defekt enzym glukokinas (glukos till Glukos-6-fosfat).
- Glukokinas är "rate-limiting" i glukosmetabolism och fungerar i beta-celler som termostat för glukosmedierad insulinsekretion
- Blodsockernivåer höjs från 4-8 mmol/l till ca 5,5-8(10) mmol/l redan från födseln

9

GCK-MODY

- Vanligaste typen av monogen diabetes
- Framför allt förhöjda fp-glukos, marginellt påverkade postprandiella värden. HbA1c blir oftast lätt förhöjt, men sällan över 50 mmol/mol
- fp-glukos lägre än 5,5 mmol/l utesluter i princip GCK-MODY
- HbA1c över 53 mmol/mol är inte endast GCK-MODY
- Diabetes hittas oftast vid screening, gränsvärden eller patologiska.
- En del av "kostbehandlade" patienter med typ 2?
- "Nonprogressive hyperglycemia" (ADA)

Hur ska vi ta hand om dessa patienter?

10

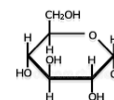
Förslag omhändertagande GCK-MODY

- Först måste genetisk diagnos vara tydlig!
- Fem-gradig skala avseende klassifikation av genetiska varianter, där klass 1 är benign och klass 5 är patogen.
- Klass 4-5, tillsammans med en klinisk bild som stämmer (högt fp-glukos, HbA1c normalt eller endast lätt förhöjt) klassificeras som GCK-MODY. Här behövs sammantagen bild: genetik och klinik.
- Vid mer oklar genetisk variant (ffa klass 3 som benämns variant of uncertain significance; VUS) bör man benämna att patienten har en oklar typ av diabetes och ska då inte handläggas enligt detta förslag.

11

Förslag omhändertagande GCK-MODY

- Vi har skrivit tre dokument:
 - Information till läkare och diabetesjuksköterskor
 - Information till patient
 - Informationsbrev som kan delas ut till släktingar till någon som diagnosticerats med GCK-MODY



12

Huvudbudskap GCK-MODY

- Ingen blodsockersänkande behandling
- Ett besök till specialistläkare inom diabetesvård när diagnos är fastställd, inkluderande skriftlig information. För barn en upprepad kontakt när de är gamla nog att själva förstå och komma ihåg
- I övrigt ingen uppföljning (förutom graviditet)
- Vid hyperglykemia symtom eller höga värden i annan rutinkontroll har patienten inte längre endast GCK-MODY och uppföljning ska planeras utifrån aktuell tilläggsdiagnos (vanligen typ 1 eller 2)
- Omhändertagande under graviditet viktigt
- Släktutredning



13

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

- Först en allmän introduktion som motsvarar tidigare bilder här
- **Behandling:**
 - Blodsockersänkande behandling behövs inte för GCK-MODY. Undantag kan vara gravida kvinnor
 - DOCK skyddar inte en typ av diabetes mot andra typer av diabetes. Vid tydligt förhöjda blodsocker (venöst över 11,1 mmol/l, kapillärt över 12,2 mmol/l) eller HbA1c överstigande 52 mmol/mol bör man överväga även annan typ av diabetes, ta ställning till provtagning autoantikroppar och C-peptid, sätta in blodsockersänkande behandling och planera uppföljning enl riktlinjer



14

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

- **Uppföljning:**
 - Ingen risk för komplikationer eller progressiv hyperglykemi jämfört med normalbefolkningen. Personer med GCK-MODY bör följa samma livsstilsråd som generell befolkning.
 - **Vi rekommenderar att ingen uppföljning planeras när GCK-MODY har fastställts som orsak till förhöjda blodsockervärden.**
 - Ögonbottenundersökningar behöver inte göras (om inte annan typ av diabetes misstänks).
 - I samband med diagnos föreslår vi att alla patienter med fastställd GCK-MODY bör träffa **specialistläkare inom diabetesvård** för information om diagnosen.



15

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

- **Uppföljning forts:**
 - Vid besök hos specialistläkare bör patienten utrustas med **skriftlig information** om tillståndet.
 - Eventuellt bör patienterna kallas ytterligare en gång flera år senare för repetition och fördjupning (beroende på ålder vid diagnos)
 - Unga kvinnor måste informeras att alltid uppgä GCK-MODY i händelse av graviditet, vid inskrivning i mödravården. Någon pregestationell bedömning eller behandling behövs inte.
 - Personer med GCK-MODY bör registreras i NDR.



16

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

- **Graviditet:**
- Vårdpersonal som involveras i behandling av diabetes under graviditet bör vara uppmärksamma på mönster med **förhöjda faste-värden, tillsammans med normala eller endast lätt förhöjda postprandiella värden** (vilket skiljer sig från de flesta med gestationsdiabetes)
- Vid misstänkt GCK-MODY bör genetisk analys göras skyndsamt under graviditet
- **Handläggande av GCK-MODY under graviditet är svårt och bör göras via Specialistmödravård av diabetesläkare förtrogen med tillståndet.**



17

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

- **Släktutredning:**
- Förstagradssläkting till personer med påvisad GCK-MODY bör rekommenderas provtagning av fP-glukos. Det är osannolikt att en vuxen individ har GCK-MODY vid fP-glukos <5,5 mmol/l
- Genetisk testning bör erbjudas endast till de som har fP-glukos överstigande 5,5 mmol/l med klinisk bild som vid GCK-MODY.
- Förstagradssläktingar med redan fastställd diabetes bör erbjudas genetisk testning, då detta kan innebära förändrad behandling och uppföljning.
- Vid släktutredning är det av stor vikt att ange **exakt genetisk variant** (stor prisskillnad i analys)!



18

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

- **Barn:**
- Ställningstagande till genetisk testning bör tas tillsammans med barnidiabetolog, särskilda etiska överväganden.
- Gränsvärden för barns faste-värden är svårare att fastställa. Att genomgå genetisk testning kan därmed bidra till att barnen besparas upprepade kontrollprovtagningar.
- Barn och föräldrar bör få information vid diagnostillfället, och barnet bör sedan kallas vid 15-18 års ålder för utprepad information.
- Körkort och val av yrke påverkas inte av GCK-MODY



19

Information till läkare och diabetessjuksköterskor

2003 Svensk Förening för Diabetologi (SFD) och Svensk Förening för Endokrinologi och Diabetes (SEFD)

GCK-MODY (MODY2)
Är ett sällsynt fall av diabetes som orsakas av en genetisk mutation (barnet är inte typ 1 diabetes) som är ärftlig. Den är förknippad med en ökad risk för andra sjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar, njursjukdomar och leverproblem. För varje typ av MODY finns information i specifika GCK-MODY-familjer (MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6, MODY 7, MODY 8, MODY 9, MODY 10, MODY 11, MODY 12, MODY 13, MODY 14, MODY 15, MODY 16, MODY 17, MODY 18, MODY 19, MODY 20, MODY 21, MODY 22, MODY 23, MODY 24, MODY 25, MODY 26, MODY 27, MODY 28, MODY 29, MODY 30, MODY 31, MODY 32, MODY 33, MODY 34, MODY 35, MODY 36, MODY 37, MODY 38, MODY 39, MODY 40, MODY 41, MODY 42, MODY 43, MODY 44, MODY 45, MODY 46, MODY 47, MODY 48, MODY 49, MODY 50, MODY 51, MODY 52, MODY 53, MODY 54, MODY 55, MODY 56, MODY 57, MODY 58, MODY 59, MODY 60, MODY 61, MODY 62, MODY 63, MODY 64, MODY 65, MODY 66, MODY 67, MODY 68, MODY 69, MODY 70, MODY 71, MODY 72, MODY 73, MODY 74, MODY 75, MODY 76, MODY 77, MODY 78, MODY 79, MODY 80, MODY 81, MODY 82, MODY 83, MODY 84, MODY 85, MODY 86, MODY 87, MODY 88, MODY 89, MODY 90, MODY 91, MODY 92, MODY 93, MODY 94, MODY 95, MODY 96, MODY 97, MODY 98, MODY 99, MODY 100).



20

Information dig som har GCK-MODY

- Introduktion om vad GCK-MODY är och blodsockernivåer
- Behandling:
 - Ingen.
 - Men om du skulle känna symtom som vid högt blodsocker bör du söka läkare och vid fastställda höga blodsockernivåer behövs behandling som för alla andra, då personer med GCK-MODY kan få andra typer av diabetes längre fram i livet
 - Enda gången det kan bli aktuellt med behandling är under graviditet
- Samma information om uppföljning, graviditet, släktutredning



21

Information dig som har GCK-MODY

2003 Svensk Förening för Diabetologi (SFD) och Svensk Förening för Endokrinologi och Diabetes (SEFD)

GCK-MODY (MODY2)
Är ett sällsynt fall av diabetes som orsakas av en genetisk mutation (barnet är inte typ 1 diabetes) som är ärftlig. Den är förknippad med en ökad risk för andra sjukdomar som hjärt-kärlsjukdomar, njursjukdomar och leverproblem. För varje typ av MODY finns information i specifika GCK-MODY-familjer (MODY 2, MODY 3, MODY 4, MODY 5, MODY 6, MODY 7, MODY 8, MODY 9, MODY 10, MODY 11, MODY 12, MODY 13, MODY 14, MODY 15, MODY 16, MODY 17, MODY 18, MODY 19, MODY 20, MODY 21, MODY 22, MODY 23, MODY 24, MODY 25, MODY 26, MODY 27, MODY 28, MODY 29, MODY 30, MODY 31, MODY 32, MODY 33, MODY 34, MODY 35, MODY 36, MODY 37, MODY 38, MODY 39, MODY 40, MODY 41, MODY 42, MODY 43, MODY 44, MODY 45, MODY 46, MODY 47, MODY 48, MODY 49, MODY 50, MODY 51, MODY 52, MODY 53, MODY 54, MODY 55, MODY 56, MODY 57, MODY 58, MODY 59, MODY 60, MODY 61, MODY 62, MODY 63, MODY 64, MODY 65, MODY 66, MODY 67, MODY 68, MODY 69, MODY 70, MODY 71, MODY 72, MODY 73, MODY 74, MODY 75, MODY 76, MODY 77, MODY 78, MODY 79, MODY 80, MODY 81, MODY 82, MODY 83, MODY 84, MODY 85, MODY 86, MODY 87, MODY 88, MODY 89, MODY 90, MODY 91, MODY 92, MODY 93, MODY 94, MODY 95, MODY 96, MODY 97, MODY 98, MODY 99, MODY 100).



22

Informationsbrev

Informationsbrev GCK-MODY

Jag som delat ut detta brev heter: _____
och har personnummer: _____

Diagnos GCK-MODY är ställd på följande enhet: _____

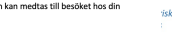
Information till förstgraderssläktingar till personer med GCK-MODY (MODY 2)

En person i din släkt har utretts och blivit diagnostiserad med den ärftliga diabetesformen GCK-MODY (tidigare kallad MODY 2). Det är viktigt att förstgraderssläktingar (där vill säga föräldrar, syskon, barn) kontrollerar sina blodsockervärden för att bekräfta eller utesluta om de bär på samma anlag.

Typiskt för denna diabetesform är att blodsockret i fasta är något förhöjt. I övrigt är blodsockervärdena inte så höga att man riskerar diabeteskomplikationer på längre sikt. Blodsockersänkande behandling eller specifik uppföljning krävs i regel inte. Undantaget är vid graviditet, då uppföljning ska ske enligt en särskild rutin. Det är dock viktigt att ställa diagnosen, då man annars kan riskera felaktig eller onödig behandling. Utredning rekommenderas därför även när man redan har fått diagnosen diabetes typ 1 eller 2, då befintlig diabetesdiagnos kan komma att omvärderas.

Vi rekommenderar dig att kontakta din husläkare för att kontrollera ditt blodsocker i fasta. Medtag denna information. För att förklara utredningen ber vi dig också medta information om var din släkting utretts. Vid blodsocker i fasta under 5,5 mmol/l är GCK-MODY osannolik. Genetisk analys behövs då i normalfall inte. Vid utredning av barn bör barnidiabetolog konsulteras.

Mer information för vårdpersonal om GCK-MODY bifogas, och kan medtas till besöket hos din husläkare.



23

Frågor och kommentarer tas nu tacksamt emot!



24