



# Monogen diabetes HNF-MODY

Sophia Rössner, Frida Sundberg

Annelie Carlsson, David Nathanson, David  
Olsson, Mikael Oscarson, Karin Filipsson,  
Stefan Särnblad, Helena Gärskog



*Svensk förening för pediatrik  
endokrinologi och diabetes*

# 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, Örebro), Stefan Särnblad (Barn, Örebro), Helena Gärskog (Barn Umeå)
  - Karin Filipsson (Vuxen, Lund), David Nathanson (Vuxen, Stockholm), Sophia Rössner (Vuxen, Stockholm, sammankallande)
  - Mikael Oscarson (Vuxen, genetik, Stockholm)

# Vad har vi gjort?

- Identifierat behov av gemensamma riktlinjer och ökad kunskap inom Sverige.
- Under 2023 utvecklade riktlinjer för GCK-MODY, presenterades på SFDs vårmöte i Karlstad.
- Under 2024 förslag på riktlinjer för HNF1A-MODY samt HNF4A-MODY.

# Fall 1: Kim, DM typ 1

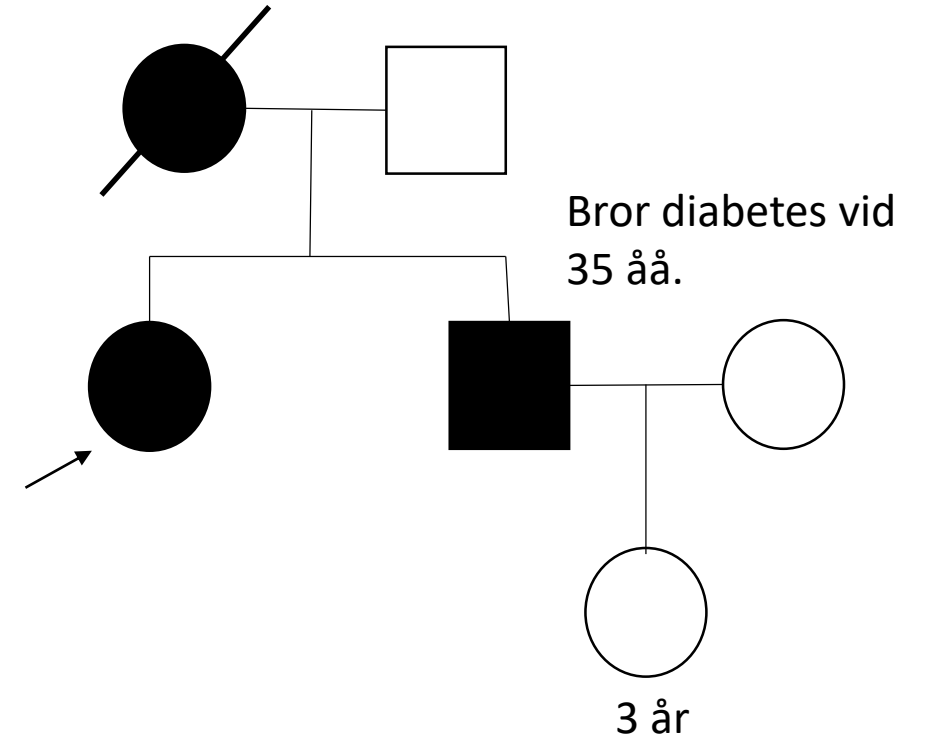


- Thailändskt ursprung. Diabetesdiagnos vid 21 års ålder.
- Flerdos insulin sedan diagnos. Aldrig DKA (trots dagar-veckor utan insulin).
- BMI 21 kg/m<sup>2</sup>. Hba1c 94 mmol/mol.
- Nu 41 år: utvecklat DRP, njursvikt med CKD 3-4.
  
- Är vi säkra på typ 1 diagnosen?

Mor diabetes vid 21 åå, död i diabetesrel komplikationer 43 åå.

- GAD/IA2-antikroppar negativa.
- C-peptid 0,32 vid b-glukos 13 (20 år efter diagnos).

- Utredning visar HNF1A-MODY.
- Försök till SU-behandling, men kvarstår på insulin i flerdos.

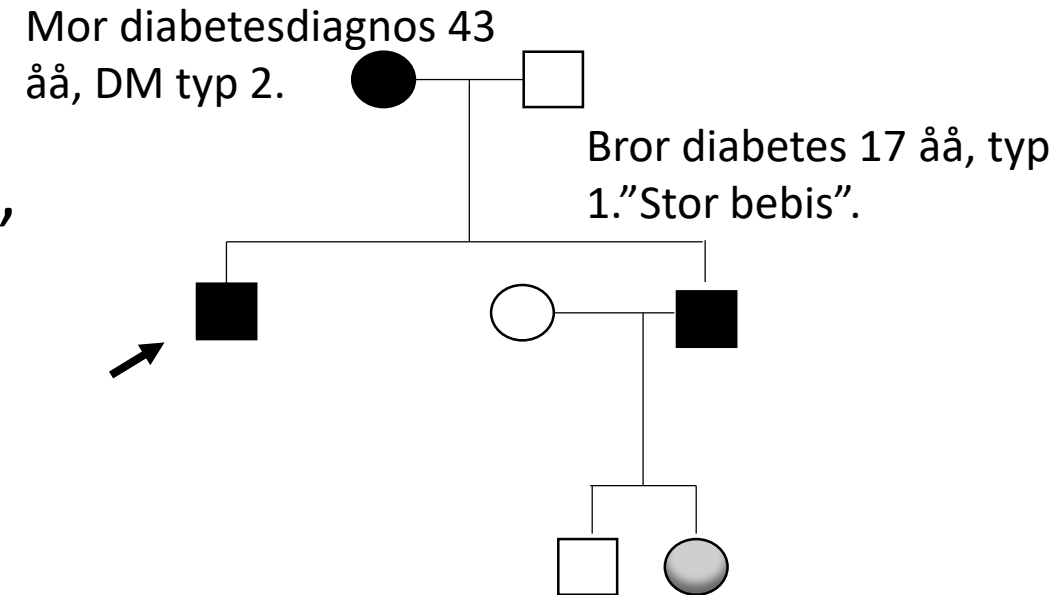


# Fall 2: Lukas, DM typ 2



- Diabetesdiagnos vid 29 års ålder.
- Sökt pga buksmäta, prover visar då fp-glukos på 6,9 mmol/l, uppföljande prov 9,2 mmol/l. HbA1c 55mmol/mol.
- GAD, IA2, zink-ak negativa. C-peptid 1,1 vid b-glukos 6. BMI 22.
- Via VC insatt på Metformin 500 mg 2x2.
  
- Är vi säkra på typ 2 diagnosen?

- Genetisk utredning visar HNF4A-MODY.
- Byte Metformin till Glimepirid 0,5 mg 1x1, ökas till 1x2.
- HbA1c 55 -> 42 mmol/mol.



Dotter LGA (4,3 kg vid 38  
veckor). Neonatal  
hypoglykemi.



# 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.
- Numera genetisk analys för diagnos.
- Ärftlighet vanligen autosomalt dominant.





# Monogen diabetes

## Monogenic Diabetes: From Genetic Insights to Population-Based Precision in Care. Reflections From a *Diabetes Care* Editors' Expert Forum **FREE**

Matthew C. Riddle  ; Louis H. Philipson; Stephen S. Rich  ; Annelie Carlsson; Paul W. Franks  ;  
Siri Atma W. Greeley  ; John J. Nolan  ; Ewan R. Pearson  ; Philip S. Zeitler; Andrew T. Hattersley 

- Expert guidelines ADA 2020 förordad 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).

# MODY (Maturity-Onset Diabetes of 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 drygt 10 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), HNF4A-MODY (MODY1)

# 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?



# HNF-MODY

## HNF1A-MODY



## HNF4A-MODY



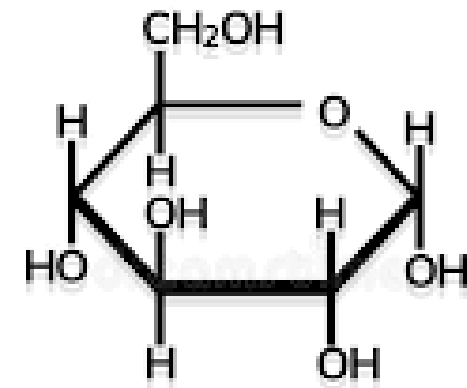
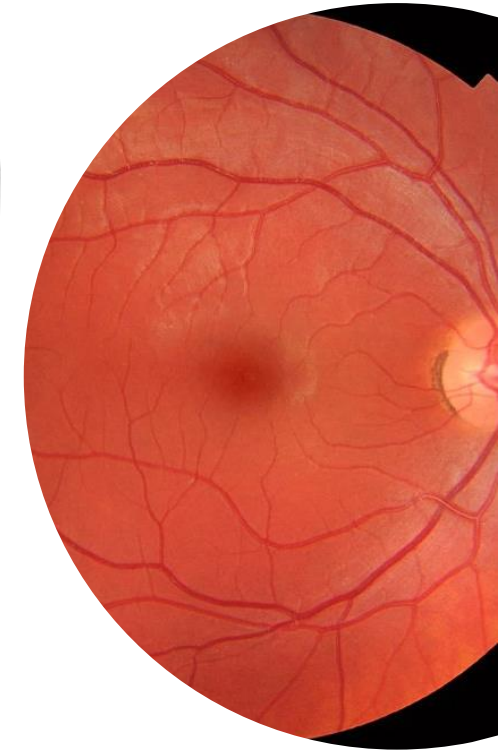
- Autosomt dominant nedärvningsgång (2 eller flera generationer)
- Icke-insulin beroende (ej insulinbehandling/har forts C-peptid > 5 år efter diagnos)
- Ålder <25 år vid diagnos (hos minst en familjemedlem)
- Ej överviktig
- SU-känslig

- Låg njurtröskel- > glukosuri
- Tidig hjärt/kärlsjukdom

- Makrosomi (ca 50%)
- Neonatal hypoglykemi (ca 15%)

# Förslag omhändertagande HNF1A & HNF4A

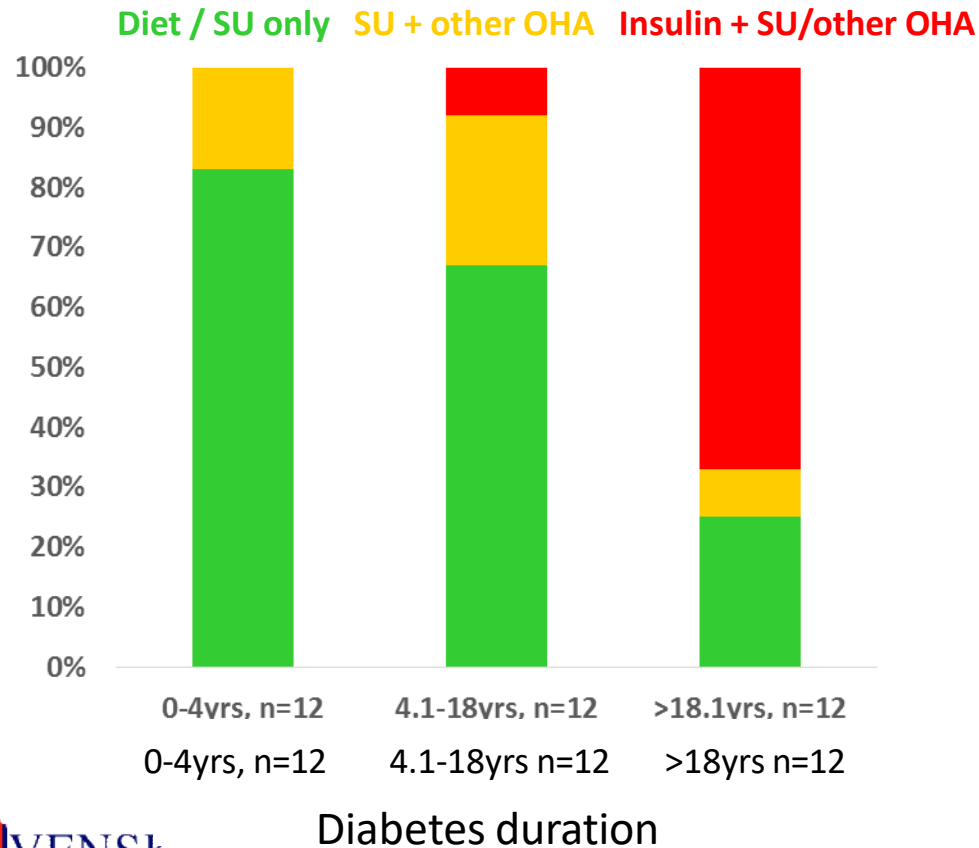
- Vi har skrivit tre dokument:
  - Information till läkare och diabetessjuksköterskor
  - Information till patient
  - Informationsbrev som kan delas ut till släktingar till någon som diagnosticerats med HNF-MODY



# Behandling HNF1A/HNF4A-MODY

- Ökad pankreas-respons för SU
- Kost: initialt effektiv, postprandiell hyperglykemi vid kolhydratrik kost
- Låg-dos SU (Glimepirid) rekommenderad förstahandsbehandling
- DPP4-hämmare/GLP-1 analog/Metformin i andra hand
- Senare behov av insulininsättning
- SGLT2-hämmare med försiktighet vid HNF1A?

# Diabetes duration predicts success of SU treatment in *HNF1A/HNF4A* MODY at 2 year follow up



Early correct genetic diagnosis important

*HNF1A/HNF4A* progressive beta cell dysfunction

Consider treatment change: long duration may need basal insulin + SU

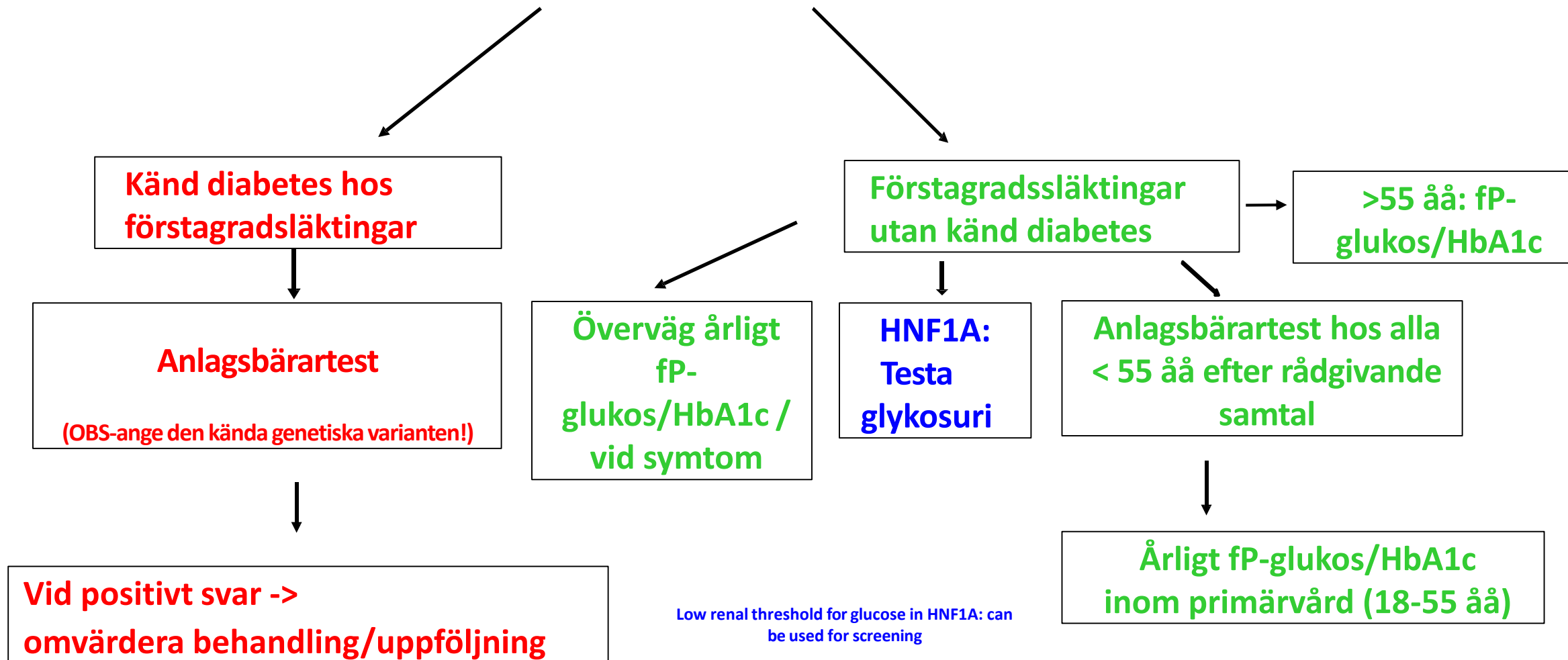
Higher BMI or higher HbA1c: less likely successful



# Övrig behandling HNF1A-MODY:

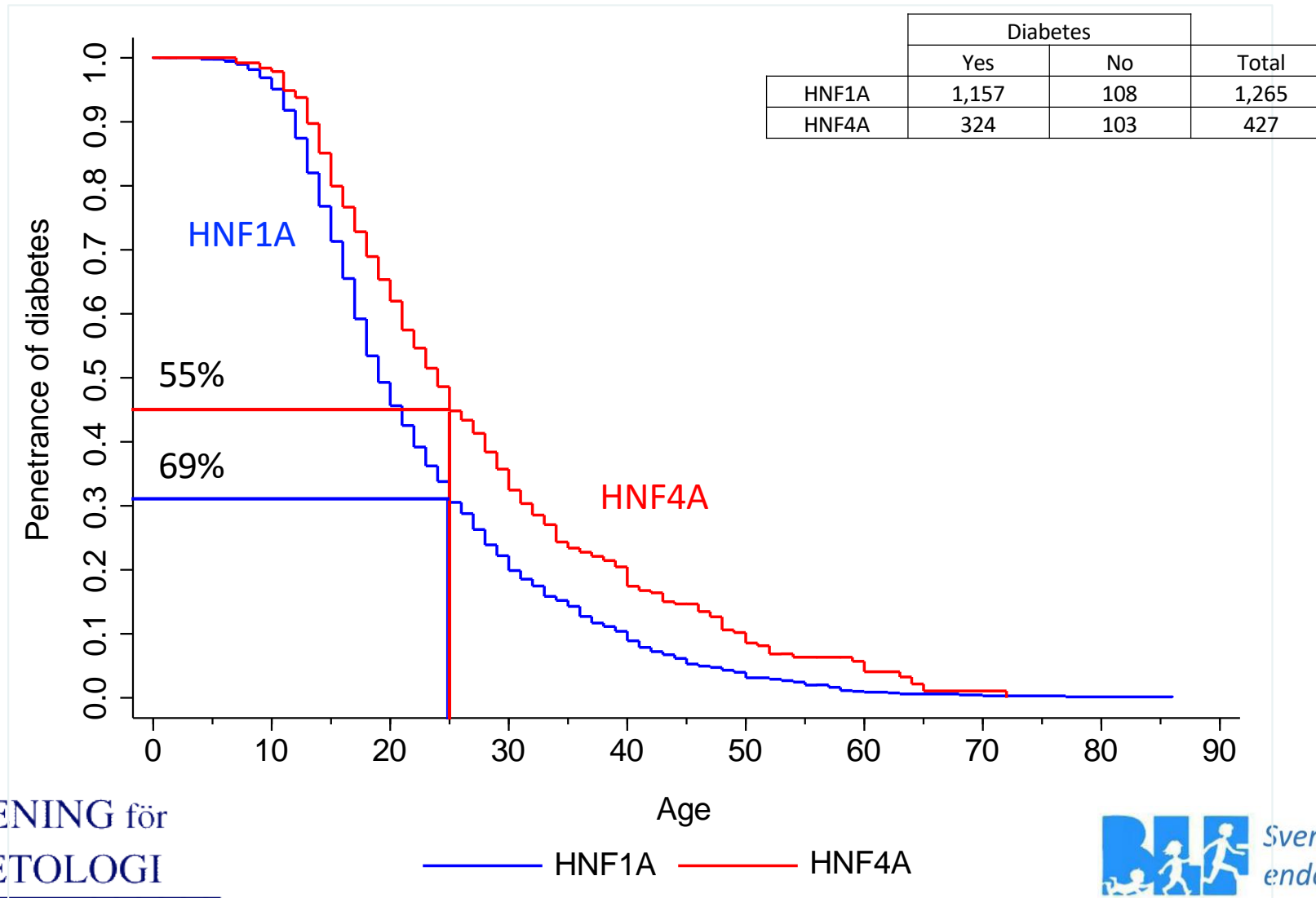
- Hög risk för diabeteskomplikationer.
- Högt HDL som inte är skyddande.
- - > överväg statin/lipidsänkande behandling tidigt som vid övrig ”hög risk” DM typ 2.
- HNF1A associerat till leveradenom, men ingen fastställd rekommendation om screening.

# Bekräftad HNF1A/4A MODY : släktutredning rekommenderas



Low renal threshold for glucose in HNF1A: can  
be used for screening

Majority with *HNF1A/HNF4A* develop diabetes by 25 years of age



# Behandling vid graviditet HNF1A / HNF4A

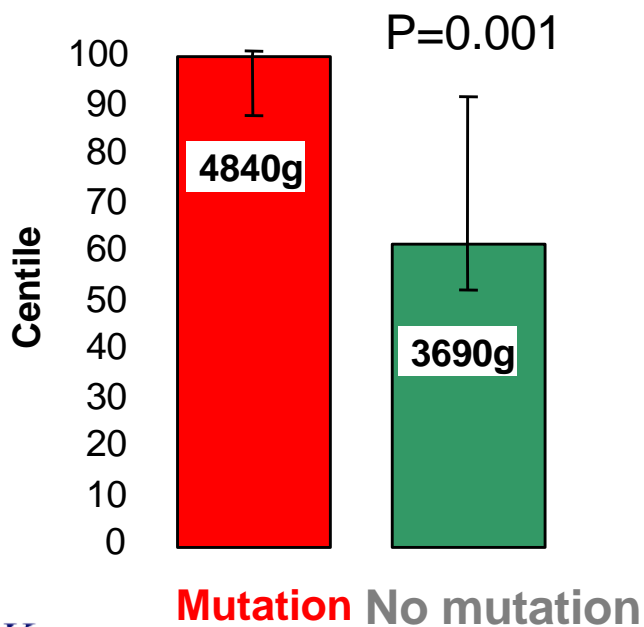
- 50% risk att ärva genetisk variant från mor/far.
- **Inför graviditet:**  
Mål- glykemisk kontroll som vid övrig diabetes, folsyretillskott.
- **Graviditet:**  
Samma mål som vid övrig diabetes under graviditet.
- **Behandling:** insulin vid graviditetsönskan samt under graviditet, SU eller annan behandling sätts ut.
- Friska anlagsbärare: blodsockertestning som vid övrig "hög-risk".
- Risk för makrosomi och neonatal hypoglykemi vid ff a HNF4A.



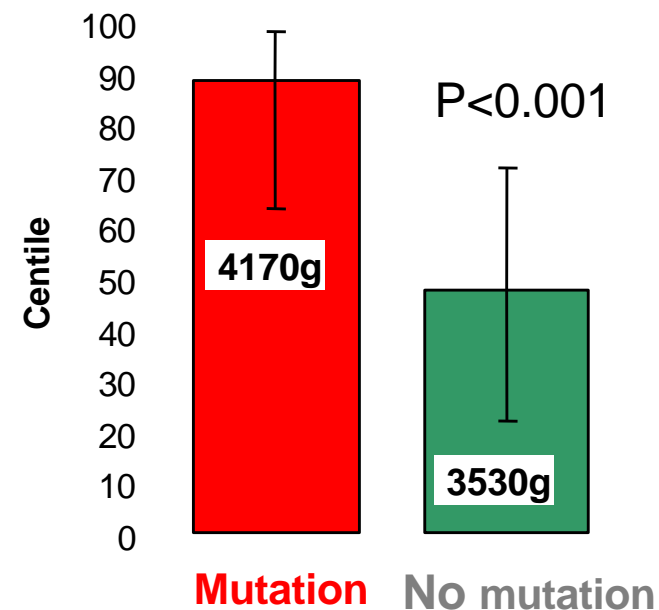
# Birth weight increased by 790g if HNF4A mutation inherited

Hyperinsulinism in utero = hypoglycaemia, ↑ birthweight

## Mother: HNF4A-MODY

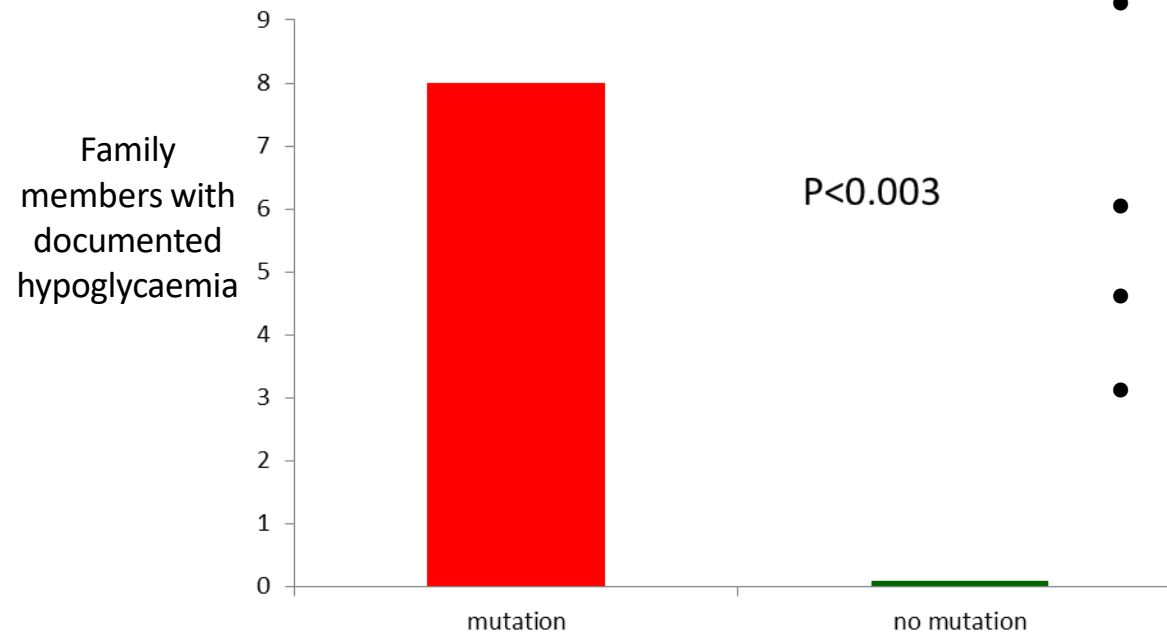


## Father: HNF4A-MODY



# Neonatal hypoglycaemia (<2.0mmmol/l for >48hrs) seen in *HNF4A* mutation carriers

~15% (8/54) of neonates that inherit HNF4A-MODY hypoglycaemia



- Median 1.0 mmol/L (18 mg/dL) (range 0.3 – 2.4 mmol/L, 5 – 43 mg/dL)
- 6/8 IV glucose + enteral feeding
- 2/8 Diazoxide + Chlorthiazide
- Mutation inherited from father (3 cases)

# Barn och HNF-MODY

- Barn med känd förekomst av HNF-MODY hos förälder eller syskon: erbjud kontakt med barndiabetolog och genetisk testning
- Vid påvisad gen: kontakt med barndiabetesteam för info och uppföljning
- Vid påvisad gen: årlig uppföljning på barndiabetesmottagning från 10 års ålder (p-glukos, HbA1c, u-glukos, tillgång till SMBG)
- Vid påvisad gen och patologiskt glukos – behandla som vuxna
- Vid påvisad gen men ännu ej klinisk diagnos vid 17 åå; noggrann info till den unge och remiss till primärvård, till vuxendiabetesteam vid klinisk diabetesdiagnos
  
- Vid klinisk diabetesdiagnos utan ak i BDD, atypiskt förlopp, massiv hereditet – tänk monogen diabetes



# Informationsbrev

## Informationsbrev HNF-MODY

Jag som delat ut detta brev heter: .....

och har personnummer: .....

Diagnosen HNF-MODY är ställd på följande enhet:

.....

Jag har

HNF1A-MODY

HNF4A-MODY

Vet ej

### Information till förstegradssläktingar till personer med HNF-MODY (HNF4A/HNF1A, tidigare kallad MODY 1 och MODY 3)

En person i din släkt har utretts och blivit diagnosticerad med den ärftliga diabetesformen HNF-MODY, som finns i flera varianter (vanligast är HNF4A och HNF1A, tidigare kallad MODY 1 respektive MODY 3). Det är viktigt att förstegradssläktingar (det vill säga föräldrar, syskon, barn) utreds för att bekräfta eller utesluta om de bär på samma anlag.

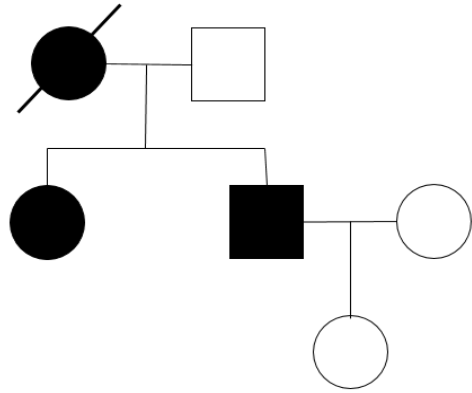
Vid denna ovanligare diabetesform insjuknar man i regel i diabetes i övre tonåren och upp till ca 35 års ålder. Behandlingen kan variera, men rätt diagnos är viktig då man ofta kan rikta behandlingen specifikt efter just denna diabetesform, och undvika felaktig eller onödig behandling. Utredning rekommenderas därför även när man redan har fått diagnosen diabetes typ 1 eller 2, då befintlig diabetesdiagnos och behandling kan komma att omvärderas.

Vi rekommenderar dig att kontakta din primärvårdsläkare för att diskutera vidare utredning. Vid misstanke om denna diabetesform rekommenderas remiss till närmaste diabetesmottagning för vidare bedömning. Medtag denna information. För att förenkla utredningen ber vi dig också medta information om var din släkting utretts. Vid utredning av barn bör barndiabetolog konsulteras.

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

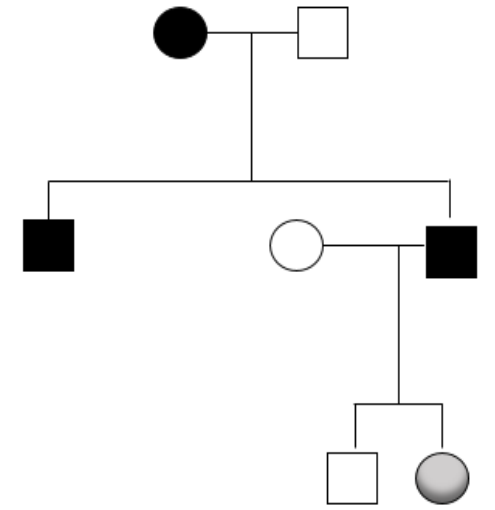
## Rätt diagnos:

### HNF1A-MODY



- Försök till SU-behandling, lyckades ej
- Möjlighet till rätt diagnos hos bror
- Möjligt att tidigt utreda/följa brorsdotter
- Intensifierad riskfaktorbehandling (blodtryck, lipider)
- Framtida graviditeter?

### HNF4A-MODY



- Övergång till SU med god effekt
- Anlagsbärartest mor och bror som fått "rätt" diagnos och behandling
- Möjligt att tidigt utreda/följa brorsdotter

# Nästa mål:

- Nationella terapironder 2 ggr/termin?
- Forskningsprojekt?
- Ovanligare former (HNF1B, mitrokondriell diabetes, neonatal diabetes) som nästa område?
- Andra förslag?

# Frågor och kommentarer?