

Fremskritt innen diabetesgenetikk

Sammendrag

Bakgrunn. Diabetessykdommene klassifiseres som type 1-diabetes, type 2-diabetes, svangerskapsdiabetes og andre typer, inkludert arvelige former. Målet med denne artikkelen er å gi en oversikt over ny kunnskap innen diabetesgenetikk.

Metode. Denne oversikten er basert på artikler funnet etter et ikke-systematisk søk i PubMed-databasen samt egne erfaringer med pasientarbeid og forskning innen arvelig diabetes og type 2-diabetes.

Resultater. Det er funnet 18 gener der én enkelt mutasjon kan forårsake diabetes. Vanligste årsak til slik monogen diabetes er mutasjoner i genene *KCNJ11*, *ABCC8* og *INS* (når alderen ved diagnostidspunktet er < 6 md.) og i genene *HNF1A*, *GCK*, *HNF4A* og *HNF1B* (når alderen ved diagnostidspunktet er > 6 md.). Gentesting har en plass i utredningen av monogen diabetes, blant annet fordi pasienter med mutasjoner i *KCNJ11*, *ABCC8*, *HNF1A* og *HNF4A* kan behandles med perorale antidiabetika, i motsetning til dem som har mutasjoner i de andre genene. I genomvide assosiasjonsstudier er det nylig identifisert ca. 20 genetiske varianter som gir økt risiko for type 2-diabetes, men de har lav prediktiv verdi for sykdomsutvikling. Hvordan disse genetiske variantene kan forårsake type 2-diabetes er lite utforsket, og det gjenstår å vise klinisk relevans.

Fortolkning. Det er foreløpig kun ved monogen diabetes at genetiske funn har betydning for diagnose og behandling.

Pål R. Njølstad
pal.njolstad@uib.no

Jens K. Hertel
Oddmund Søvik
Helge Ræder
Senter for diabetesgenetikk
Barneklirikken
Haukeland universitetssykehus
5021 Bergen
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Bergen

Stefan Johansson
Senter for medisinsk genetik og molekylærmedisin
Haukeland universitetssykehus

Anders Molven
Gades Institutt
Universitetet i Bergen
og
Avdeling for patologi
Haukeland universitetssykehus

Diabetes er en heterogen tilstand. Sykdommen klassifiseres som type 1-diabetes, type 2-diabetes, svangerskapsdiabetes og andre typer diabetes, inkludert monogen diabetes. Betegnelsen «monogen diabetes» brukes når sykdommen oppstår på grunn av mutasjon i bare ett gen. De monogene formene kan deles inn i neonatal diabetes (alder < 6 md. ved diagnostidspunktet) og «voksendiabetes» hos barn og unge (maturity-onset diabetes of the young; MODY) (alder > 6 md. ved debut).

Det har lenge vært klart at genetikken spiller en viktig rolle i utviklingen av diabetes. Det er imidlertid bare de siste 10–15 år at gener som forårsaker diabetes er blitt identifisert slik at kliniske subtyper med monogent arvemønster har kunnet bli definert (1). Nylig er det utført såkalte genomvide assosiasjonsstudier for en rekke vanlige sykdommer, f.eks. Crohns sykdom, revmatoid artritt og koronarsykdom, som antas å skyldes en kombinasjon av miljøfaktorer og mange risikogener (2). Type 2-diabetes var imidlertid den første lidelsen der denne nye teknologien ble benyttet på en vellykket måte (3–6). Dette skyldes trolig at det på forhånd var samlet store pasientmaterialer, noe som var nødvendig for å få statistisk styrke nok til å kunne påvise små effektutslag, og at flere forskningsgrupper var villige til å samarbeide om studiene. Resultatene som er oppnådd innen genforskningen på både monogen diabetes og type 2-diabetes,

har gitt ny innsikt i mekanismene bak diabetesutvikling og vil dermed trolig åpne muligheter for bedre behandling.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på en ikke-systematisk gjennomgang av nyere artikler fra PubMed-databasen samt egne erfaringer med pasientarbeid og forskning. Vi vil her kun omtale kunnskap om monogen diabetes og type 2-diabetes.

Monogen diabetes

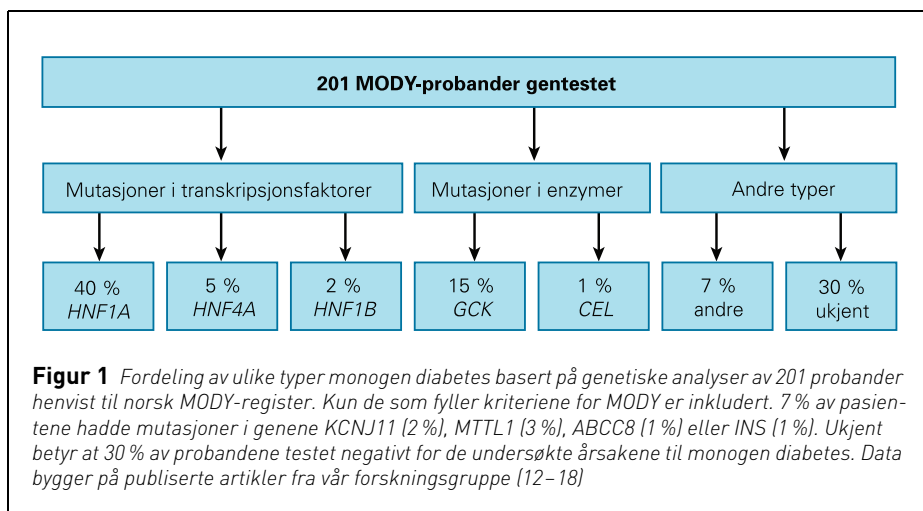
Kandidatgener og posisjonell kloning

Gener relatert til diabetes ble først identifisert ved å undersøke kandidatgener. Denne tilnærmingen viste seg å være meget vellykket for å definere monogene diabetestyper. Eksempler er gener som koder for faktorer som påvirker insulinsekresjon og insulinvirkning, slik som insulingenet (*INS*) (7), glukokinasegenet (*GCK*) (8) og genene for de to ATP-sensitive kaliumkanalsubenheter, *KCNJ11* (9) og *ABCC8* (10). Identifisering av pasienter med mutasjoner i disse genene har bekreftet den avgjørende rollen i glukose- og insulinreguleringen, f.eks. i form av unormal glukosefølsomhet hos dem med homozygote glukokinase mutasjoner (8).

En annen tilnærming har vært posisjonell kloning. Ved denne teknikken brukes genetiske koblingsanalyser for å finne et genområde som nedarves sammen med diabetes i en eller flere familier. Når et slikt genområde er identifisert, undersøkes de genene som befinner seg innen dette området med DNA-sekvensering. Slik fant man genet *HNF1A*, som koder for hepatocyttnukleærfaktor-1-alfa (11). Mutasjoner i dette genet

Hovedbudskap

- Til nå er det funnet 18 gener som kan forårsake monogene diabetesformer
- I genomvide assosiasjonsstudier er det identifisert rundt 20 vanlige polymorfismer som gir lett økt risiko for utvikling av type 2-diabetes
- Den prediktive verdien av gentesting for utvikling av diabetes og komplikasjoner er svært høy for monogen diabetes
- Det er foreløpig bare innen monogen diabetes at genetiske funn har klinisk relevans



forårsaker *HNF1A*-MODY, den vanligste formen for monogen diabetes i Norge (fig 1) (12–18). Et annet eksempel er *CEL*, som koder for enzymet karboksylesterlipase. Mutasjoner i dette genet leder til *CEL*-MODY (12). I mange tilfeller har posisjonell kloning gitt helt ny viten. Det var ikke kjent at *HNF1A* var uttrykt i betacellene i pancreas (11). *CEL*, som er ansvarlig for hydrolyse av kolesterolistere, er ikke uttrykt i betacellene, men derimot i acinærcellene (12).

Diabetesgenene er hovedsakelig betacellegener
Identifisering av gener som forårsaker diabetes med monogent arvemønster, har ført til oppdeling i kliniske undergrupper (tab 1, tab 2, ramme 1). Mutasjoner i de fleste diabetesgenene, inkludert *HNF4A*, *GCK*, *HNF1A* og *HNF1B*, er assosiert med redusert betacellefunksjon, ikke med økt insulinresistens, slik man oftest ser ved type 2-diabetes. Det er flere ulike mekanismer involvert (tab 3) (19).

Mutasjoner i *HNF1B* fører til forstyrret utvikling av blant annet betacellene, slik at pasienten får nedsatt insulinsekresjon. I tillegg rammes utviklingen av den eksokrine delen av pancreas og urogenitalsystemet, slik at pasientene får en systemsykdom med affeksjon av disse organene (20, 21). Mutasjoner i genet *GCK*, som koder for glukokinaseenzymet i betacellene, leder til redusert glukosesensitivitet. Dette fører til at glukosenivået i blodet må være høyere for at glukokinase skal kunne stimulere til insulinutskilling og dermed til forhøyet nivå av fastende glukose hos pasientene. Glukokinase er også uttrykt i leveren, og mutasjoner i *GCK* leder blant annet til mindre postprandial lagring av glykogen. Den nøyaktige mekanismen for diabetesutvikling ved mutasjoner i *HNF1A* og *HNF4A* er foreløpig ukjent.

Klassifisering og nomenklatur
Det å klassifisere ulike former for monogen diabetes er komplisert. Stadig nye gener blir funnet, og det kliniske bildet kan være noe forskjellig ved ulike mutasjoner i samme gen (tab 1, tab 2, e-fig 2). En praktisk inndeling av monogen diabetes kan gjøres etter alder ved diagnosetidspunkt og affisert gen (ramme 1). Inntil videre foreslår vi at man i Norge bruker neonatal diabetes (forkortet PNDM for «permanent neonatal diabetes mellitus» ved den permanente formen og TNDM for «transient neonatal diabetes mellitus» ved den transiente formen) når pasienten ved diagnosetidspunktet er under seks måneder. Når de som får diagnosen er mellom seks måneder og ca. 25 år, brukes betegnelsen ««voksendiabetes» hos barn og unge» (maturity-onset diabetes of the young; MODY). Et prefiks angir typen, f.eks. *KCNJ11*-PNDM for permanent neonatal diabetes på grunn av mutasjon i genet *KCNJ11* og *HNF1A*-MODY for MODY grunnet mutasjon i *HNF1A* (tidligere MODY3). Trolig blir både betegnelsene neonatal diabetes og MODY etter hvert erstattet av «monogen diabetes», mens underformene av MODY, PNDM og TNDM erstattes av sammensatte navn bestående av gennavnet og «diabetes» («*KCNJ11*-diabetes» og «*HNF1A*-diabetes»).

Tabell 1 Kliniske karakteristika for heterozygote mutasjoner i MODY-gener som per 29.4. 2010 var oppgitt i OMIM-databasen (Online Mendelian Inheritance of Man – www.ncbi.nlm.nih.gov)

Gen	Tidligere navn	OMIM-nummer	Kliniske karakteristika	Diabetesbehandling
<i>HNF4A</i>	MODY1	125850	Ligner <i>HNF1A</i> -MODY. Noen pasienter har forhøyede verdier for enkelte leverprøver	Sulfonylurea, insulin
<i>GCK</i>	MODY2	125851	Fasteglukose økt 2–3 mmol/L, postprandial økning mindre enn 4 mmol/L i forhold til fasteverdien, ikke progredierende, sjelden senkomplikasjoner	Ingen
<i>HNF1A</i>	MODY3	600496	Progredierende betacelledysfunksjon, glukosuri, senkomplikasjoner som ved type 1-diabetes	Sulfonylurea, insulin
<i>IPF1</i>	MODY4	606392	Mild diabetes	Orale hypoglykemiske medikamenter, insulin
<i>HNF1B</i>	MODY5	137920	Mild diabetes, progredierende nyresvikt, genitale misdannelser, eksokrin pancreasdysfunksjon, aplasi av pancreaskropp og -hale	Insulin
<i>NEUROD1</i>	MODY6	606394	Likner type 2-diabetes, med overvekt	Orale hypoglykemiske medikamenter, insulin
<i>KLF11</i>	MODY7	610508	Mild diabetes	Orale hypoglykemiske medikamenter, insulin
<i>CEL</i>	MODY8	609812	Progredierende betacelledysfunksjon, eksokrin pancreasdysfunksjon, lipomatose i pancreas	Orale hypoglykemiske medikamenter, insulin
<i>PAX4</i>	MODY9	612225	Mild diabetes	Orale hypoglykemiske medikamenter
<i>INS</i>	MODY10	613370	Progredierende betacelledysfunksjon	Orale hypoglykemiske medikamenter, insulin
<i>BLK</i>	MODY11	613375	Betacelledysfunksjon og overvekt	Orale hypoglykemiske medikamenter, insulin

Farmakogenetikk
Påvisningen av genetiske årsaker til monogen diabetes har fått praktiske konsekvenser for behandlingen. Det beste eksemplet på dette er oppdagelsen av at permanent nyfødddiabetes kan skyldes mutasjoner i kaliumkanalgenet *KCNJ11* (9, 22, 23). Normalt fører økning i nivået av intracellulær glukose til økning i ATP-nivået, som igjen lukker kaliumkanalen slik at kaliumstrømmen ut av cellene reduseres. Dette fører til at kalsium strømmer inn i cellene og insulin utskilles. Mutasjoner i *KCNJ11* fører imidlertid til at kaliumkanalen åpnes i stedet for å lukkes selv om ATP-nivået er høyt. Det gjør at ionestrømmen ut av cellene økes, kalsium kan ikke strømme inn, insulinutskillingen reduseres og diabetes oppstår.

Sulfonylurea virker ved å lukke denne kaliumkanalen og brukes nå som rutinebehandling – ikke bare ved mutasjoner i *KCNJ11*, men også ved mutasjoner i det andre kaliumkanalgenet *ABCC8* (22). Det er vist at behandling med sulfonylurea virker hos 90 % av slike pasienter (23) og at behandling i minst fem år antakelig er trygt og effektivt (egne data, upublisert).

Sulfonylurea virker også hos pasienter med *HNF1A*- og *HNF4A*-MODY. Disse pasientene, der sykdommen ofte har vært feilklassifisert som type 1-diabetes og derfor er blitt behandlet med insulin fra diagnostidspunktet, kan bruke sulfonylurea med opprettholdt metabolsk kontroll (13, 24). Pasienter med *HNF1B*-MODY har imidlertid ikke god effekt av sulfonylurea (25), trolig fordi de har redusert pancreasstørrelse på grunn av en utviklingsforstyrrelse (20). Hos pasienter med *GCK*-MODY er glukosen regulert til å forbli på et høyt fastende nivå, og orale anti-diabetesmedikamenter eller insulin endrer ikke den kroniske hyperglykemien.

Type 2-diabetes

Inntil nylig var det også for type 2-diabetes vanligst å forsøke å identifisere sykdomsgener ved å lete i nærheten av kandidatgener involvert i glukosemetabolismen. Etter ti års arbeid var det kun funnet tre genregioner (*PPARG*, *KCNJ11* og *TCF7L2*) assosiert med type 2-diabetes. De genetiske variantene førte til økt risiko for utvikling av sykdommen, men kunne ikke alene forårsake den. Hovedårsakene til den sene fremgangen skyldes trolig at pasientmaterialene på den tiden var for små og at teknologien bare muliggjorde testing av få genetiske varianter på én gang. Teknologiske fremskritt og internasjonalt forskningssamarbeid har endret på dette (26). Det store gjennombruddet kom i 2006 – da man tok i bruk DNA-mikromatriser for å analysere genetisk variasjon i det humane genomet. Etter hvert kunne man lagre og analysere genetisk informasjon om flere millioner enkeltnukleotidpolymorfismer i ett og samme eksperiment. Dermed ble det mulig å undersøke om vanlige genetiske varianter kunne kobles mot risikoen for vanlige sykdommer ved assosiasjonsstudier med pasient-kontroll-design.

Det ble rapportert ni nye DNA-regioner assosiert med risiko for utvikling av type 2-diabetes (sårbarhetsregioner) (3–6), deretter ble det funnet ytterligere 11 slike regioner. Forskningsmiljøer fra Norge har bidratt til disse fremskrittene, basert på analyser av prøver fra HUNT-studien (26–29). Forskningsgruppene har slått seg sammen i større og større konsortier for å identifisere gener med små effektutslag, og i noen studier er over 100 000 pasienter og kontrollpersoner inkludert.

De nye sårbarhetsregionene for type 2-diabetes

De fleste av de identifiserte genvariantene har en beskjeden innvirkning på risikoen for ut-

Tabell 2 Kliniske karakteristika for de vanligste formene av neonatal diabetes. OMIM står for databasen Online Mendelian Inheritance of Man (www.ncbi.nlm.nih.gov)

Gen	Mutasjonstype	OMIM-nummer	Kliniske karakteristika i tillegg til diabetes og lav fødselsvekt	Diabetesbehandling
<i>IPF1</i>	Homozygot	260370	Diagnose ved fødsel. Pancreasagenesi med manglende endogen og eksogen pancreasfunksjon	Insulin
<i>GCK</i>	Homozygot eller sammensatt heterozygot	606176	Hyperglykemi innen første leveuke. Foreldre med <i>GCK</i> -MODY	Insulin
<i>KCNJ11</i>	Heterozygot	606176	Diagnose ved 1–6 måneders alder. Noen har forsinket utvikling og epilepsi	Sulfonylurea
<i>ABCC8</i>	Heterozygot	606176	Kan ikke skilles fra <i>KCNJ11</i> -PNDM	Sulfonylurea
<i>INS</i>	Heterozygot	606176	Diagnose ved 1–6 måneders alder	Insulin

vikling av diabetes (e-tab 4) (19). Genregionen *TCF7L2* har størst effekt. På individnivå har en bærer av risikovarianten tilnærmet 50 % økt risiko for å utvikle type 2-diabetes. Den tilskrivbare risikoen på populasjonsnivå er derimot lavere enn 25 % og varierer med variantens frekvens i populasjonen. I en norsk populasjon (HUNT-studien) er den tilskrivbare risikoen blitt beregnet til 15 % (29). *TCF7L2* koder for en transkripsjonsfaktor i Wnt-signalveien og induserer dermed transkripsjon av en rekke gener, deriblant proglukagon i tarmen. Nyere studier har vist at det er et forhøyet uttrykk av *TCF7L2* i øyceller ved type 2-diabetes, noe som igjen resulterer i nedsatt glukosestimulert insulinsekresjon.

Assosiasjonen mellom polymorfisme i *FTO*-genet og type 2-diabetes er nesten utelukkende uttrykt via effekten på kroppsmasseindeksen (30). Høyrisikovarianten predisponerer for fedme både hos barn og voksne. En bærer av to høyrisikovarianter veier gjennomsnittlig tre kilo mer enn en person med lavrisikovarianter. Videre ser det ut til å være en sammenheng mellom høyrisikovarianten og energiinntaket, men ikke energiforbruket (31). Måltidssammensetning og fysisk aktivitet kan trolig modifisere effekten av mutasjonen i *FTO*.

De sist rapporterte sårbarhetsregionene er enkeltvis kun assosiert med en marginalt økt risiko for diabetes. Kliniske faktorer ser ut til å si mer om risikoen for diabetesutvikling enn et utvalg av 16 undersøkte type 2-diabetesassosierte enkeltnukleotidpolymorfismer, enten alene eller i kombinasjon (32). Den kliniske nytten av de genomvide assosiasjonsstudiene er derfor omdiskutert (33–35). Det må således være andre genetiske varianter som står for den arvelige komponenten man blant annet ser i Botnia-studier. Der ble 6 421 personer fra 1 131 familier inkludert, og man demonstrerte at den prediktive verdien av en familiehistorie med type 2-diabetes veier tyngre enn resultatet av totimers glukosebelastning, kroppsmasseindeks > 30 kg/m² og fastende glukose > 5,5 mmol/l (36).

Til tross for at den prediktive verdien av

de nye sårbarhetsregionene for diabetes ennå er liten, mener mange at funnene åpner for ny viten når det gjelder forståelse av patogenesen ved type 2-diabetes samt for målrettet behandling med nye medikamenter. Et

Ramme 1

Nomenklatur for monogen diabetes

Anbefalt nomenklatur for monogen diabetes

Neonatal diabetes

Neonatal diabetes mellitus forkortes oftest NDM. Det finnes to hovedtyper, en permanent form (PNDM) og en transient form (TNDM). Neonatal diabetes ble tidligere definert som insulinkrevede hyperglykemi diagnostisert innen de første fire leveukene og som varte mer enn to uker. Nyere studier viser at all diabetes diagnostisert før seks måneders alder mest sannsynlig er monogene former for diabetes. Mutasjoner i en rekke ulike gener kan forårsake både PNDM og TNDM. Det anbefales at gennavnet kobles med «PNDM» eller «TNDM» (f.eks. «*KCNJ11*-PNDM» for neonatal diabetes på grunn av mutasjoner i genet *KCNJ11*).

MODY

Det er p.t. II OMIM-registrerte genetiske og fenotypiske undergrupper av tilstanden «maturity-onset diabetes of the young» (MODY). Den klassiske definisjonen er autosomalt dominant arv, debut av diabetes hos minst ett familiemedlem før 25 års alder og betacelledysfunksjon. Sannsynligvis vil «MODY» etter hvert bli erstattet av betegnelsen «monogen diabetes» på grunn av identifikasjon av stadig nye subtyper monogen diabetes med fenotyper som ikke passer med den klassiske definisjonen.

Senter for diabetesgenetikk anbefaler inntil videre å bruke gennavnet koblet med «MODY» (f.eks. «*HNF1A*-MODY» for MODY3 og «*HNF1B*-MODY» for MODY5).

Tabell 3 Eksempler på noen mekanismer for betacelledysfunksjon som ses ved monogen diabetes. Modifisert etter McCarthy & Hattersley (19)

Mekanisme	Gen
<i>Redusert antall betaceller</i>	
Manglende pancreas	<i>IPF1¹, PTF1A</i>
Redusert betacelleutvikling	<i>HNFB</i>
<i>Redusert metabolisme</i>	
Redusert glukosefølsomhet	<i>GCK</i>
Redusert metabolisme	<i>HNFB, HNF1B, HNF4A, IPF1</i>
<i>Feil ved depolarisering av cellemembran</i>	
Manglende evne til å lukke K_{ATP} -kanalen	<i>KCNJ11, ABCC8</i>
<i>Økt destruksjon av betaceller</i>	
Immunmediert	<i>FOXP3, INS</i>
Endoplasmatisk retikulumstress	<i>EIF2AK3, WFS1</i>

¹ Homozygot mutasjon

godt eksempel på dette er genet *KCNJ11*, som ble funnet å være i en risikoregion for type 2-diabetes (37) og deretter ble identifisert som et av de viktigste genene som kan forårsake nyfødtdiabetes (9). Som diskutert over førte dette til oppdagelsen av at sulfonylurea kunne erstatte insulin hos disse pasientene (22, 23). For noen av genregionene er sammenhengen således åpenbar, men for de fleste av de nye regionene er funksjonen enten ukjent eller uventet. Et viktig og interessant funn er at de fleste regionene som hittil er funnet, inneholder et kandidatgen som uttrykkes i betacellene. Det kan tale for at betacelledysfunksjon er viktigere ved type 2-diabetes enn tidligere antatt (e-tab 4) (19).

Det er nå tre hovedutfordringer når det gjelder de identifiserte sårbarhetsregionene for type 2-diabetes: Å forstå funksjonen til de genetiske variantene som er funnet, å kartlegge de genetiske variantene i større detalj og å bruke resultatene i klinisk praksis (38).

Enkeltgener og type 2-diabetes

Når det gjelder komplekse lidelser som type 2-diabetes, har man i den genomvide tilnærmingen bare studert vanlig forekommende genvarianter. Det har altså vist seg at disse har lav effekt på sykdomsrisikoen. De observerte assosiasjonene kan ikke forklare familiær opphopning av diabetes. Dette kan skyldes at det er sjeldne varianter med middels stor effekt som er involvert i komplekse sykdommer. En vanlig definisjon på en sjelden genvariant er at den forekommer hos under 1 % av befolkningen. De monogene diabetesformene skyldes svært sjeldne genvarianter med høy effekt på diabetesrisikoen og representerer ytterpunktet på denne risikokalaen.

En utfordring blir å finne flere sjeldne genvarianter som man antar eksisterer. For å klare dette er minst to faktorer kritisk for det videre arbeidet: Gode familiestudier og metoder for å sekvensere store deler av geno-

met hos enkeltpersoner. Man har lang erfaring med bruk av familiestudier. Det kan være minst like stor opphopning av vanlig type 2-diabetes i enkelte familier som opphopningen ved typisk monogen diabetes, så bedre fenotypisk kartlegging blir viktig. Teknologisk sett er det nå mulig å studere genetiske rearrangementer i hele genomet ved hjelp av genkopinumneranalyser med DNA-mikromatriser. Disse analysene vil kunne avsløre manglende og ekstra DNA i genomet. Enda bedre kartlegging kan oppnås med dypsekvensering, der alle baseparene sekvensbestemmes. Denne teknologien er allerede tatt i bruk for kartlegging av type 1-diabetes (39). Foreløpig er kostnadene store (ca. kr 70 000 for hele genomet til en person), men de forventes å falle kraftig i løpet av et par år.

Det er sannsynlig at dypsekvenserings-teknologien vil bli mer brukt i både diagnostikk og forskning. Det vil derfor være viktig å reflektere over de store praktiske og etiske utfordringene helsevesenet står overfor før denne kunnskapen integreres i klinisk praksis. Først og fremst vil det bli behov for en større og mer spesialisert bioinformatisk tjeneste. Videre bør det stilles store krav til lagring og bearbeiding av data ut fra personvern hensyn og datasikkerhet, siden hele den genetiske koden vil bli tilgjengelig. Et annet viktig moment vil være om sekvensdata fra forskningsprosjekter skal offentliggjøres i databaser med fri tilgang. Dette vil avhenge av det enkelte prosjekts formål, hva slags type og mengde informasjon som er involvert, og hva pasientene og i noen tilfeller nære slektninger ønsker. Siden arvematerialet ikke bare gir informasjon om individet det kommer fra, men også et innblikk i generne til nære slektninger, vil en avgjørelse om offentliggjøring av sekvenseringsdata muligens kreve et mer familierettet informert samtykke.

Neste skritt vil være å bruke innhentet informasjon i pasientbehandlingen. Vi regner

med at nye mekanismer for diabetesutvikling vil bli identifisert, noe som kan avdekke nye mål for behandling.

Klinisk nytte av gentesting

Når det gjelder monogen diabetes, har genetisk diagnose stor betydning for valg av behandling, genetisk veiledning og vurdering av prognose. Dette gjelder i første rekke nyfødtdiabetes med mutasjoner i genene *KCNJ11* og *ABCC8* på grunn av deres sulfonylureasensitivitet. Siden det er vanlig med spontane mutasjoner i disse genene, bør alle barn som får diabetes før de er seks måneder, testes for mutasjoner i disse genene (ramme 2) – uavhengig av antistoffstatus. Der det er mistanke om MODY og sykdommen debuterer etter seks måneders alder, bør også pasienten gtestes. Ved *HNFB*- og *HNFB*-diabetes er sulfonylureasensitiviteten bevart. Mange av disse pasientene kan bruke sulfonylurea i en rekke år før betacelledysfunksjonen eventuelt progredierer slik at det blir nødvendig med insulin. Pasienter med *GCK*-MODY, derimot, har en ikke-progredierende og mild betacelledysfunksjon der orale antidiabetesmedikamenter og insulin ikke endrer fastehyperglykemien. Bortsett fra tilfeller med «dobbeltdiabetes» (type 1- eller type 2-diabetes i tillegg) trenger pasienter med *GCK*-MODY sjelden behandling. Den prediktive verdien av de nye genvariantene assosiert med type 2-diabetes er så liten at gentesting foreløpig ikke er indisert (ramme 2).

Når det gjelder genetisk veiledning, er det slik at de fleste tilfellene av monogen diabetes skyldes dominante mutasjoner der hvert barn av en affisert person har 50 % risiko for å arve tilstanden. Det finnes noen få subtyper der andre arveformer er involvert (recessiv arv ved noen *INS*-mutasjoner og mitokondriell arv ved mutasjoner i *MTTL1*-genet). Mutasjoner i *HNFB* eller *HNFB* opptrer sjelden spontant, mens det ikke er uvanlig med spontane *HNFB*- eller *INS*-mutasjoner. Spontane mutasjoner i *KCNJ11*- og *ABCC8*-genene opptrer i knapt 50 % av tilfellene.

Prognosen varierer etter hvilket gen som er affisert. Ved *HNFB*- og *HNFB*-MODY er forekomsten av diabetesassosierte langtidskomplikasjoner relatert til den metabolske kontrollen – på samme måte som ved type 1-diabetes (40). Pasienter med *GCK*-MODY har derimot bedre prognose, da kun noen få prosent utvikler langtidskomplikasjoner (14) og disse sannsynligvis har type 2-diabetes i tillegg. Ved *HNFB*-MODY har pasientene en mild diabetes med lav forekomst av diabetesassosierte langtidskomplikasjoner. Dette er likevel en alvorlig tilstand på grunn av progredierende nyresykdom som kan innebære behov for dialyse. Noen av disse har også genitale malformasjoner (15).

Konklusjon

Genetisk utredning er indisert ved alle former for monogen diabetes på grunn av be-

Ramme 2

Kriterier for gentesting ved diabetes

Gentesting ved Senter for diabetesgenetikk, Haukeland universitetssykehus

Bestillinger må inkludere utfylt rekvisisjonsskjema (www.diabetesgenetikk.no) og EDTA-blod. Gentesting skjer i samarbeid med Senter for medisinsk genetikk og molekylærbiologi

Mistanke om monogen diabetes

A. Person med diabetes

1) Neonatal diabetes

Alle som har fått diabetes før seks måneders alder uansett antistoffstatus og familieanamnese

2) MODY

a) Autosomt dominant arvemønster

med syke i minst to påfølgende generasjoner

b) Minst en av de affiserte skal ha diabetesdebut i alderen 6 md.–25 år

c) Betacelledysfunksjon

Noen ganger vil debutalderen være over 25 år. Punkt b kan fravikes hvis debutalderen for familien som helhet i gjennomsnitt ligger under 40 år. Ett positivt diabetesassosiert antistoff godtas. Ved tilleggsmanifestasjoner, som nyresvikt som opptrer før diabetes, urogenitale malformasjoner (nyrecyster, uterus misdannelser, vaginalatresil), eksokrin pancreasvikt og kombinasjonen debutalder under 25 år, positiv C-peptid og negative antistoffer, er det ikke krav til positiv familieanamnese (mulig spontan mutasjon)

B. Person uten diabetes

En av foreldrene må ha diabetes og vedkommende må være over åtte år. Det må gis genetisk veiledning via et universitetssykehus

Type 2-diabetes

A. Person med diabetes

Så langt er det bare funnet sårbarhetsregioner som gir en lett økt risiko for type 2-diabetes og ingen gener som kan forårsake eller få betydning for behandling av denne tilstanden. Gentesting har derfor ingen diagnostisk nytte

B. Person uten diabetes

Sårbarhetsregionene med størst effekt på risikoen for diabetes er *TCF7L2* og *FTO*. Det er foreløpig ikke grunn til gentesting fordi den økte risikoen er betydelig mindre enn kliniske variabler som familiehistorie, kroppsmasseindeks og fastende eller postprandial glukoseverdi

Vi takker Helga Salvesen for kommentarer til manuskriptet.

e-fig 2 og e-tab 4 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Murphy R, Ellard S, Hattersley AT. Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 200–13.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3 000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661–78.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445: 881–5.
- Saxena R, Voight BF, Lyssenko V et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316: 1331–6.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316: 1336–41.
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316: 1341–5.
- Støy J, Edghill EL, Flanagan SE et al. Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 15040–4.
- Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Munoz A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–92.
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. 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.
- Babenko AP, Polak M, Cave H et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2006; 355: 456–66.
- Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996; 384: 455–8.
- Ræder H, Johansson S, Holm PI et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006; 38: 54–62.
- Ræder H, Bjørkhaug L, Johansson S et al. A hepatocyte nuclear factor-4alpha gene (HNF4A) P2 promoter haplotype linked with late-onset diabetes: studies of HNF4A variants in the Norwegian MODY registry. *Diabetes* 2006; 55: 1899–903.
- Sagen JV, Bjørkhaug L, Molnes J et al. Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 442–9.
- Lindner T, Njølstad PR, Horikawa Y et al. A novel syndrome of renal dysfunction, genital malformation and diabetes associated with mutation in hepatocyte nuclear factor-1beta. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2001–8.
- Bjørkhaug L, Sagen JV, Thorsby P et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations and diabetes in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 920–31.
- Sagen JV, Baumann ME, Salvesen HB et al. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 1012–5.
- Molven A, Ringdal M, Nordbø AM et al. Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1131–5.
- McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2889–98.
- Haldorsen IS, Vesterhus M, Ræder H et al. Lack of pancreatic body and tail in HNF1B mutation carriers. *Diabet Med* 2008; 25: 782–7.
- Bellanne-Chantelot C, Chauveau D, Gautier JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004; 140: 510–7.
- Sagen JV, Ræder H, Hathout E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–8.
- Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467–77.
- Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–81.
- Pearson ER, Badman MK, Lockwood CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004; 27: 1102–7.
- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008; 40: 638–45.
- Johansson S, Ræder H, Eide SA et al. Studies in 3,523 Norwegians and meta-analysis in 11,571 subjects indicate that variants in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4A) P2 region are associated with type 2 diabetes in Scandinavians. *Diabetes* 2007; 56: 3112–7.
- Hertel JK, Johansson S, Ræder H et al. Genetic analysis of recently identified type 2 diabetes loci in 1,638 unselected patients with type 2 diabetes and 1,858 control participants from a Norwegian population-based cohort (the HUNT study). *Diabetologia* 2008; 51: 971–7.
- Thorsby PM, Midthjell K, Gjerlaugsen N et al. Comparison of genetic risk in three candidate genes (TCF7L2, PPARG, KCNJ11) with traditional risk factors for type 2 diabetes in a population-based study – the HUNT study. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 282–7.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–94.
- Cecil JE, Tavendale R, Watt P et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008; 359: 2558–66.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2220–32.
- Hirschhorn JN. Genomewide association studies: illuminating biologic pathways. *N Engl J Med* 2009; 360: 1699–701.
- Kraft P, Hunter DJ. Genetic risk prediction: are we there yet? *N Engl J Med* 2009; 360: 1701–3.
- Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1759–68.
- Lyssenko V, Almgren P, Anevski D et al. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 166–74.
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 568–72.
- McCarthy MI. What will genome wide association studies mean to the clinical endocrinologist? *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2245–6.
- Nejentsev S, Walker N, Riches D et al. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science* 2009; 324: 387–9.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 467–73.

Manuskriptet ble mottatt 31.8. 2009 og godkjent 4.3. 2010. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.

tydningen for diagnose, behandling og prognose. Foreløpig har gentesting ingen klinisk relevans ved type 2-diabetes.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen