

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V02230067

Maturity-onset diabetes of the young og graviditet

Anna Kauffmann¹, Isabella Lindegaard Jørgensen¹, Anne Cathrine Thuesen², Lene Ringholm³, Tine Dalsgaard Clausen^{4, 5}, Elisabeth Reinhardt Mathiesen^{3, 5}, Torben Hansen² & Peter Damm^{1, 5}

1) Center for Gravide med Diabetes, Afdeling for Graviditet, Fødsel og Barsel, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Novo Nordisk Fondens Metabolismecenter, Panum Institutet, Københavns Universitet, 3) Center for Gravide med Diabetes, Afdeling for Hormon og Stofskiftesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, Hillerød, 5) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V02230067

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) er en gruppe af monogene diabetesformer. Aktuelt er der beskrevet 14 forskellige undertyper, der alle skyldes funktionelle varianter i gener, som har betydning for funktionen og antallet af de pankreatiske betaceller [1]. Funktionelle varianter i glukokinase (*GCK*) (MODY 2), hepatocyte nuclear factor (*HNF1A*) (MODY 3) og *HNF4A* (MODY 1) udgør tilsammen 85% af MODY-tilfældene [1, 2]. Det skønnes, at 1-3% af alle personer med diabetes har MODY, men da diagnosen kun kan stilles ved en genetisk undersøgelse, er næsten 80% af MODY-tilfældene udiagnosticerede eller fejldiagnosticerede som type 1-diabetes, type 2-diabetes eller gestationel diabetes mellitus (GDM) [3, 4]. Kvinder med udiagnosticeret MODY vil ofte få diagnosen GDM under en graviditet. I et nyere dansk studie fandt man således, at knap 6% af kvinder med tidligere diætbehandlet GDM havde MODY-genvarianter [5].

HOVEDBUDSKABER

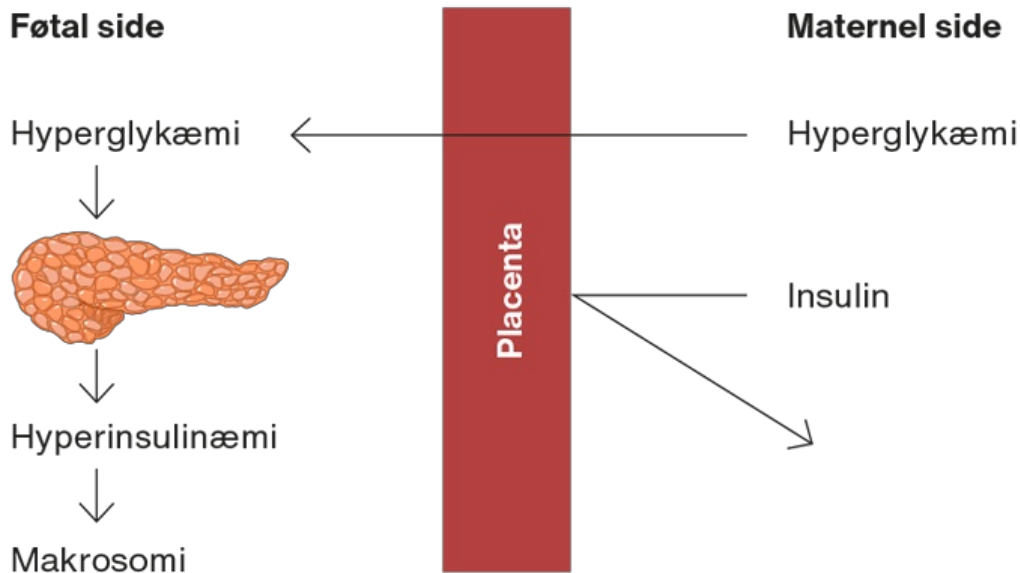
- Gravide med udiagnosticeret maturity-onset diabetes of the young (MODY) vil ofte få diagnosen gestationel diabetes.
- Graviditetsudkommet hos kvinder med MODY adskiller sig fra graviditetsudkommet hos kvinder med andre typer diabetes.
- Korrekt diagnosticering af MODY har afgørende betydning for at kunne tilbyde den bedste behandling under og efter graviditeten.

MODY nedarves autosomal dominant, hvilket betyder, at et foster har 50% risiko for at arve MODY-genvarianten, hvis en af forældrene har MODY. I denne artikel fokuseres der på gravide med MODY og derfor kun på nedrivning af MODY fra maternel side.

Alle typer diabetes er karakteriseret ved varierende grader af hyperglykæmi. Glukose er et lille molekyle, som mere eller mindre frit transporteres over placenta drevet af gradienten for glukose mellem den maternelle og den føtale side. Maternel hyperglykæmi medfører derfor føtal hyperglykæmi, som inducerer føtal hyperinsulinæmi og deponering af glukose og andre metabolitter i føtalt væv (specielt fedtvævet). Herved kan der opstå føtal overvækt også kaldet makrosomi (Pedersens hypotese (Figur 1)) [6]. Makrosomi, der ofte defineres som en fødselsvægt over 90-percentilen, justeret for gestationsalder og køn, er en af de hyppigste komplikationer hos gravide med diabetes [7]. Makrosomi er associeret med perinatale komplikationer, herunder

en øget risiko for præterm fødsel, operativ forløsning, post partum-blødning, skulderdystoci og neonatal hypoglykæmi [7].

FIGUR 1 Simpel model af Pedersens hypotese [6].



Ved maternel hyperglykæmi forårsaget af MODY er det derfor som ved andre diabetesformer afgørende at initiere behandling (diæt og evt. insulin), der kan normalisere blodglukoseniveauet så meget som muligt, så føtal makrosomi forebygges [8]. En udfordring er dog, at den føtale vækst også kan påvirkes af barnets (oftest ukendte) genotype, hvilket komplicerer behandlingen.

I denne artikel fokuseres på udkomme og behandling under graviditeten ved de tre hyppigste MODY-former: GCK-MODY, HNF1A-MODY og HNF4A-MODY (Tabel 1). I det følgende vil de tre varianter blive beskrevet efter hyppighed.

TABEL 1 Oversigt over de tre mest hyppige former for maturity-onset diabetes of the young med fokus på graviditet.

	Gen-variant	Fraktion af alle MODY-tilfælde, % [2]	1.-valgs-behandling uden for graviditet	Risiko for mikro- og makrovaskulære forandringer ift. baggrundsbefolkningen	Betydning af fosterets MODY-genotype for føtal/neonatalt udkomme ved maternel nedarvning	Anbefalet behandling ifm. graviditet i Danmark [2]
MODY 1	<i>HNF4A</i>	5	Sulfonyl-urinstof	Øget	<i>Føtal vækst afhængig af den føtale genotype</i> Foster med <i>HNF4A</i> -variant: Øget risiko for makrosomi og neonatal hypoglykæmi Foster uden <i>HNF4A</i> -variant: Normal vækst forventet med behandling	Diæt og evt. insulinbehandling Monitorering af føtal vækst med UL-skanning i 3. trimester Observation for neonatal hypoglykæmi Barnets MODY-genotype kan evt. undersøges på navlesnorsblod ^a
MODY 2	<i>GCK</i>	30-50	Skal som udgangspunkt ikke behandles	Let øget forekomst af simplex retinopati	<i>Føtal vækst afhængig af den føtale genotype</i> Foster med <i>GCK</i> -variant: Normal vækst forventet uden behandling Risiko for reduceret vækst med »overbehandling« af maters diabetes Foster uden <i>GCK</i> -variant: Øget risiko for makrosomi	Ingen behandling i 1. og 2. trimester Monitorering af føtal vækst med UL-skanning i 3. trimester, ved tegn på føtal overvækst anbefales start af insulinbehandling Barnets MODY-genotype kan evt. undersøges på navlesnorsblod ^a
MODY 3	<i>HNF1A</i>	30-50	Sulfonyl-urinstof	Øget	Føtal vækst uafhængig af den føtale genotype og afhængig af den materielle glykæmiske kontrol	Diæt og evt. insulinbehandling Monitorering af føtal vækst med UL-skanning i 3. trimester Barnets MODY-genotype kan evt. undersøges på navlesnorsblod ^a

GCK = glukokinase; HNF1A = hepatic nuclear factor 1 alpha; HNF4A = hepatocyte nuclear factor 4 alpha; MODY = maturity-onset diabetes of the young.
a) Barnets MODY-genotype kan evt. undersøges på navlesnorsblod, hvis forældrene efter rådgivning ønsker dette.

MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG 2

MODY 2 skyldes funktionelle varianter i genet, der koder for enzymet glukokinase (*GCK*). *GCK* fungerer som glukosesensor i betacellen, og genvarianter kan give anledning til en højere glukosetærskel for insulinsekretion i betacellerne, mens selve evnen til insulinsekretion er bevaret [9]. Fasteglukose er ofte let til moderat forhøjet (typisk 5,5-8,0 mmol/l), ligesom niveauet af HbA_{1c} typisk vil være normalt eller let forhøjet (38-60 mmol/mol) [9]. Ved *GCK*-MODY ses der ikke et progredierende tab af betacellefunktionen i modsætning til de nedenfor nævnte MODY-typer. Ved *GCK*-MODY er der, fraset en let øget risiko for simplex retinopati, ingen øget risiko for mikro- og makrovaskulære forandringer i forhold til baggrundsbefolkningen [10]. Der er derfor som udgangspunkt intet behandlingsbehov uden for graviditeten.

Graviditetsudkomme og behandling af gravide med kendt maturity-onset diabetes of the young 2

Behandling af *GCK*-MODY under graviditeten er mere kompliceret end behandling hos ikkegravide, da den føtale vækst påvirkes af både den materielle glykæmiske kontrol og fosterets *GCK*-genotype [11, 12]. Hvis fosteret har arvet moderens *GCK*-variant, vil det ligesom moderen have en forhøjet glukosetærskel for insulinsekretion og derfor ikke respondere med føtal hyperinsulinæmi og overvækst, når det udsættes for let til moderat hyperglykæmi, men i stedet vokse normalt intrauterint [11, 12]. Ud fra teoretiske overvejelser bør det materielle blodglukoseniveau derfor ikke normaliseres, f.eks. med insulinbehandling, da dette kan øge risikoen for, at fosteret får suboptimale vækstbetingelser og dermed bliver relativt væksthæmmet [12, 13]. Hvis fosteret derimod ikke har arvet *GCK*-varianten, vil det, når det udsættes for maternel hyperglykæmi, være i øget risiko for makrosomi jf. Pedersens hypotese, og i disse tilfælde vil det derfor ofte være indiceret at forsøge at reducere moderens blodglukoseniveau. I overensstemmelse hermed har retrospektive studier vist, at børn, der ikke havde arvet moderens *GCK*-variant i gennemsnit vejede 550-700 g mere ved fødslen end børn, der havde arvet *GCK*-

varianten [12-15].

Udfordringen ved graviditeter, som er kompliceret af GCK-MODY, er, at den føtale genotype ikke kendes. Derfor har nogle forfattere foreslået, at diabetesbehandlingen ikke bør intensiveres, f.eks. med insulinbehandling, medmindre regelmæssige UL-skanninger (f.eks. hver anden uge fra 26 uger) viser tegn på føtal overvækst, f.eks. ved et abdominalomfang > 75-percentilen som indikation på, at fosteret ikke har arvet GCK-varianten [12, 15-16]. Denne strategi har i studier vist sig effektiv hos gravide med GDM [17-19], dog uden at blive implementeret i de fleste GDM-behandlingsguidelines – mens der ikke foreligger evidens for effekten hos gravide med GCK-MODY. I flere retrospektive studier har man fundet, at der ikke var forskel i fødselsvægten hos børn, der ikke havde arvet GCK-varianten, uagtet om moderen havde været behandlet med insulin under graviditeten eller ej [12, 15, 20]. Endelig har man i et studie fundet, at farmakologisk behandling af ikkegravide med GCK-MODY ingen effekt havde på hyperglykæmien [21]. Det er derfor usikkert, hvad der er det optimale behandlingsregime i disse graviditeter [22].

MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG 3 OG 1

HNF1A-MODY skyldes funktionelle varianter i *HNF1A*, som koder for en transkriptionsfaktor, der bl.a. udtrykkes i betacellen, og som er vigtig for regulering og ekspresion af proteiner, der er involveret i glukosemetabolismen [9]. HNF4A-MODY skyldes funktionelle varianter i *HNF4A*, der koder for en transkriptionsfaktor, der er en regulator af HNF1A [23]. HNF1A- og HNF4A-MODY minder klinisk meget om hinanden og beskrives derfor samlet i denne artikel.

Funktionelle varianter i *HNF1A* og *HNF4A* kan føre til betacelledysfunktion resulterende i nedsat insulinrespons og postprandiel hyperglykæmi [9]. Personer med HNF1A- og HNF4A-MODY har samme øgede risiko for at udvikle mikro- og makrovaskulære komplikationer som personer med type 1- og type 2-diabetes [9, 23]. Der bør derfor stiles mod god glykæmisk kontrol svarende til anbefalingerne for type 1- og type 2-diabetes [2]. Førstevalgsbehandling er sulfonylurinstof, som virker ved at stimulere betacellerne til øget insulinudskillelse uden om de mekanismer, som *HNF1A* og *HNF4A* påvirker [23].

Graviditetsudkomme og behandling af gravide med kendt maturity-onset diabetes of the young 3

Hos gravide med HNF1A-MODY påvirkes fosterets vækst ikke af dets *HNF1A*-genotype, men i stedet af den materielle glykæmiske kontrol [14, 24, 25]. I et retrospektivt studie fandt man, at det var relativt nemt at behandle den materielle hyperglykæmi i disse graviditeter, og at børnenes fødselsvægt ikke var øget i forhold til baggrundsbefolkningen [14]. I Danmark anbefales der under graviditeten behandling med diæt og evt. insulin [2]. Sulfonylurinstof er kontraindiceret, fordi det passerer over placentabarrieren og i sig selv kan inducere føtal hyperinsulinæmi og deraf makrosomi og svær neonatal hypoglykæmi [26].

Desuden anbefales det som i andre graviditeter med diabetes at monitorere den føtale vækst med regelmæssige UL-skanninger (f.eks. med 4-6 ugers interval i tredje trimester).

Graviditetsudkomme og behandling af gravide med kendt maturity-onset diabetes of the young 1

Hos gravide med HNF4A-MODY påvirkes den føtale vækst af både den materielle glykæmiske kontrol og fosterets *HNF4A*-genotype. I et studie fandt man, at børn, der havde arvet en funktionel *HNF4A*-variant, gennemsnitligt vejede ca. 800 g mere ved fødslen end søskende, der ikke havde arvet *HNF4A*-varianten [25]. 64% af de børn, der havde arvet *HNF4A*-varianten fra deres mor, og 46%, der havde arvet den fra deres far, var makrosome. På den baggrund konkluderede man, at både materiel hyperglykæmi og føtal *HNF4A*-genotype er risikofaktorer for udvikling af makrosomi [25]. Det er derfor vigtigt at stile mod god glykæmisk kontrol under graviditeten. Som ved HNF1A-MODY anbefales i Danmark behandling med diæt og evt. insulin under

graviditeten samt monitorering af den føtale vækst med regelmæssige UL-skanninger [2]. Nyfødte med en *HNF4A*-variant har en særlig øget risiko for at udvikle neonatal hypoglykæmi, som kan være udtalt [25].

SPECIELLE FORHOLD VEDRØRENDE NYFØDTE BØRN AF MØDRE MED MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG

Som hos andre børn, der har været udsat for maternel hyperglykæmi, skal man være opmærksom på diagnostik og behandling af neonatal hypoglykæmi efter gældende guidelines [27]. Barnets MODY-genotype kan evt. undersøges på navlesnorsblod, hvis forældrene efter rådgivning ønsker dette.

DISKUSSION

Der findes relativt få studier, hvor man beskriver graviditetsudkomme hos kvinder med MODY-genvarianter. Studierne er primært retrospektive og inkluderer især kvinder, der først er diagnosticeret med MODY efter graviditeten. Det er på baggrund af disse få studier, at de nuværende behandlingsanbefalinger til gravide med kendt MODY er udarbejdet. Behandlingsanbefalingerne er ikke undersøgt i prospektive kohortestudier eller randomiserede kliniske studier hos gravide med kendt MODY. Den tilgængelige litteratur understreger dog, at graviditetsudkommet hos kvinder med MODY kan påvirkes af både den materielle glykæmiske kontrol og fosterets genotype, der jo oftest ikke er kendt under graviditeten. Det kan derfor potentielt have stor betydning for behandlingen at kende den føtale MODY-genotype tidligt i graviditeten. Det er muligt at undersøge den føtale genotype tidligt i graviditeten med enten chorion villus-biopsi (moderkageprøve) eller amniocentese (fostervandsprøve), men da disse metoder er invasive med en lille risiko for efterfølgende abort, frarådes de til dette formål. I to mindre studier har man undersøgt, om cellefrit føtalt DNA i en maternel blodprøve kan anvendes til at genotypebestemme fostre hos gravide med MODY, og resultaterne er lovende [28, 29], så dette vil formentlig få praktisk anvendelse i en nær fremtid.

For at sikre den bedste monitorering og behandling af gravide med MODY bør diagnosen optimalt set være stillet før graviditeten, hvilket som tidligere beskrevet oftest ikke er tilfældet [5]. Personer med MODY vil ofte have en familiehistorie med flere diabetestilfælde [1, 2], selvom de novo-mutationer også forekommer. Der findes en række kliniske karakteristika hos personer med kendt diabetes, som gør, at genetisk udredning for MODY bør overvejes [2]. Kvinder med udiagnosticeret MODY vil ofte blive diagnosticeret med GDM ved screeningen omkring 24-28 graviditetsuger, fordi deres diabetes først opdages i forbindelse med graviditeten.

Der er foreslået forskellige kriterier for at identificere GCK-MODY blandt kvinder med GDM. Kombinationen af et fastebloodglukoseniveau på $> 5,5$ mmol/l og et BMI på < 25 kg/m², er i en irsk population vist at have en 68% sensitivitet og 99% specificitet for GCK-MODY [30]. Baseret på disse kriterier skal der testes 2,7 kvinder med GDM for at diagnosticere én med GCK-MODY [30].

En anden måde at identificere kvinder med MODY blandt gravide, som er diagnosticeret med GDM, er at tilbyde alle genetisk undersøgelse for MODY. Det gøres ikke rutinemæssigt i dag, men undersøges aktuelt i et stort forskningsprojekt i Region Hovedstaden kaldet TRANSLATE (www.translate.ku.dk), hvor en prospektiv kohorte på 1.000 kvinder med GDM tilbydes genetisk undersøgelse for de tre nævnte MODY-former. Formålet er blandt andet at belyse, om genetisk undersøgelse for MODY-gener bør implementeres som en del af behandlingstilbuddet til gravide med GDM.

Korrespondance *Peter Damm*. E-mail: pdamm@dadlnet.dk

Antaget 28. marts 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 22. maj 2023

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V02230067

SUMMARY

Maturity-onset diabetes of the young and pregnancy

Anna Kauffmann, Isabella Lindegaard Jørgensen, Anne Cathrine Thuesen, Lene Ringholm, Tine Dalsgaard Clausen, Elisabeth Reinhardt Mathiesen, Torben Hansen & Peter Damm

Ugeskr Læger 2023;185:V02230067

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a group of hereditary monogenetic forms of diabetes. MODY accounts for 1-3% of all persons with diabetes but is often undiagnosed or misdiagnosed as type 1 diabetes, type 2 diabetes, or gestational diabetes. Diagnosing MODY is essential, as the most optimal treatment both during and outside of pregnancy depends on the MODY type. This review focuses on the outcome and treatment of the three most common types of MODY during pregnancy.

REFERENCER

1. Kleinberger J, Maloney K, Pollin T. The genetic architecture of diabetes in pregnancy: implications for clinical practice. *Am J Perinatol.* 2016;33(13):1319-1326.
2. Monogenetisk-diabetes. Anbefalinger vedrørende behandling af MODY. <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/monogenetisk-diabetes/> (17. dec 2022).
3. Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ.* 2011;343:d6044.
4. Pang L, Colclough KC, Shepherd MH et al. Improvements in awareness and testing have led to a threefold increase over 10 years in the identification of monogenic diabetes in the U.K. *Diabetes Care.* 2022;45(3):642-649.
5. Gjesing AP, Rui G, Lauenborg J et al. High prevalence of diabetes-predisposing variants in MODY genes among danish women with gestational diabetes mellitus. *J Endocr Soc.* 2017;1(6):681-690.
6. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1954;16(4):330-342.
7. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C et al. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 2019;5(1):47.
8. Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(7):406-416.
9. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2019;12:1047-1056.
10. Steele AM, Shields BM, Wensley KJ et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia. *JAMA.* 2014;311(3):279.
11. Dickens LT, Letourneau LR, Sanyoura M et al. Management and pregnancy outcomes of women with GCK-MODY enrolled in the US Monogenic Diabetes Registry. *Acta Diabetol.* 2019;56(4):405-411.
12. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M et al. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med.* 2009;26(1):14-18.
13. Hattersley AT, Beards F, Ballantyne E et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet.* 1998;19(3):268-270.
14. Bacon S, Schmid J, McCarthy A et al. The clinical management of hyperglycemia in pregnancy complicated by maturity-onset diabetes of the young. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(2):236.e1-7.
15. López Tinoco C, Sánchez Lechuga B, Bacon S, et al. Evaluation of pregnancy outcomes in women with GCK&MODY. *Diabet Med.* 2021;38(6):e14488.

16. Spyer G, Hattersley AT, Sykes JE et al. Influence of maternal and fetal glucokinase mutations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):240-241.
17. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN et al. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1994;17(4):275-283.
18. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH et al. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care.* 2004;27(2):297-302.
19. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S et al. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2001;24(11):1904-1910.
20. De Las Heras J, Martínez R, Rica I et al. Heterozygous glucokinase mutations and birth weight in Spanish children: letters. *Diabet Med.* 2010;27(5):608-610.
21. Stride A, Shields B, Gill-Carey O et al. Cross-sectional and longitudinal studies suggest pharmacological treatment used in patients with glucokinase mutations does not alter glycaemia. *Diabetologia.* 2014;57(1):54-56.
22. Timsit J, Ciangura C, Dubois-Laforgue D et al. Pregnancy in women with monogenic diabetes due to pathogenic variants of the glucokinase gene: lessons and challenges. *Front Endocrinol.* 2022;12:802423.
23. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment options for modypatients: a systematic review of literature. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2020;11(8):1667-1685.
24. Dickens LT, Naylor RN. Clinical management of women with monogenic diabetes during pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2018;18(3):12.
25. Pearson ER, Boj SF, Steele AM et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *Group LC, ed. PLoS Med.* 2007;4(4):e118.
26. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I et al. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350(jan21 14):h102-h102.
27. Gældende retningslinjer inden for neonatologi (<https://www.paediatri.dk/neonatologi-vejil>). (7. mar 2023).
28. Kwak SH, Powe CE, Jang SS et al. Sequencing cell-free fetal DNA in pregnant women with GCK-MODY. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2678-2689.
29. Caswell RC, Snowsill T, Houghton JAL et al. Noninvasive fetal genotyping by droplet digital PCR to identify maternally inherited monogenic diabetes variants. *Clin Chem.* 2020;66(7):958-965.
30. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N et al. The 0.1% of the population with glucokinase monogenic diabetes can be recognized by clinical characteristics in pregnancy: The Atlantic Diabetes in Pregnancy Cohort. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1230-1236.