

Jarno Kettunen, Päivi J. Miettinen, Kalevi Laitinen, Minna Tikkanen ja Tiinamaija Tuomi

MODY-diabetes ja raskaus

MODY-geenivirheet aiheuttavat periytyvän, vaikeudeltaan vaihtelevan insuliinipuutteen ja hyperglykemia taipumuksen. Vähäoireinen MODY saattaa paljastua vasta raskaudenaikaisessa glukosirasitusseulonnassa. MODY-diabeteksen erottaminen yleisemmästä, usein metaboliseen oireyhtymään liittyvästä raskausdiabeteksestä on keskeistä, sillä hoito poikkeaa muista diabetestyypeistä. Raskaudenaikaisia verenglukosin paastoarvotavoitteita ei noudateta yleisimmän MODY-diabeteksen eli glukokinaasidiabeteksen hoidossa. HNF1A-, HNF4A- ja HNF1B-diabeteksin hoidossa ateriainsuliini säädetään samoin kuin tyyppin 1 diabeteksen hoidossakin – perusinsuliinia ei kuitenkaan välttämättä tarvita. *HNF1B*-geenivirheen kantajien munuaisten vajaatoiminta- ja kolestaasiriski huomioidaan raskauden aikana. Vaikka diabetesta ei olisi ennen raskautta, MODY-geenivirheen kantajan raskautta seurataan samoin kuin diabeetikonkin. Lapselle mahdollisesti periytynyt MODY-geenivirhe saattaa vaikuttaa vastasyntyneen seurantaan. Esittelemme yleisimpien MODY-muotojen diagnostiikkaa, seurantaa ja hoitoa raskauden sekä vastasyntyneisyyskauden aikana.

Raskauden aikana insuliinierkkyys heikenee hormonimuutosten ja painon lisääntymisen myötä. Jos insuliinintuotannon lisääminen ei onnistu, kehittyy raskausdiabetes. Diagnoosi perustuu yleensä glukosirasituskokeeseen raskausviikoilla 24–28 tai riskiryhmiin kuuluvien osalta jo viikoilla 12–16. Myös aiemmin kehittynyt diabetes voi paljastua raskauden aikana (1).

Vuonna 2016 raskausdiabetes todettiin Suomessa joka kahdeksannella raskaana olevalla naisella, joista jopa puolelle kehittyy tyyppin 2 diabetes kymmenessä vuodessa (2,3). Kaikista diabeetikoista 1–2 %:lla arvioidaan olevan yksigeeninen (monogeeninen) diabetes, joskin raskausdiabeetikkojen joukossa osuus lienee suurempi, sillä tyyppin 2 diabeteksen esiintyvyys lisääntyy vasta myöhemmällä iällä (4).

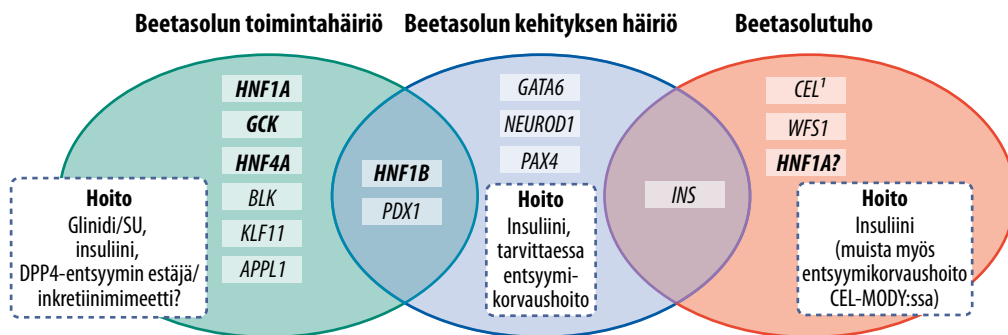
MODY-diabetes (maturity-onset diabetes of the young) käsittää joukon yhden geenin mutaatioiden aiheuttamia sairauksia, joihin liittyy autosomissa vallitsevasti periytyvä hyperglykemia sekä vakavuudeltaan vaihteleva insuliinipuute (4). Taustalla on haiman beetasolujen vähäisyys tai heikko insuliinivaste verenglu-

koosipitoisuuden suurenemiseen (KUVA 1). Hyperglykemiaa voi esiintyä jo vastasyntyneellä, mutta tyyppillisesti se kehittyy murrosiässä tai nuorena aikuisena. Vuosiakin kestänyt oireeton hyperglykemia voi paljastua raskauden aikana hyperglykemian vaikeutumisen tai rutiiniseulonnan vuoksi.

Kuvaamme yleisimpien MODY-diabetesmuotojen diagnostiikkaa, seulontaa ja hoitoa raskauden aikana ja vastasyntyneisyyskaudella Husin alueella virallisten hoitosuosittelujen puuttuessa. Systemaattisia hoitotutkimuksia ei ole, ja hoitolinjaukset perustuvat kliiniseen kokemukseen.

Glukokinaasidiabetes (aiemmin MODY2)

Beetasolujen glukokinaasi (GCK) käynnistää insuliininerityksen, kun glukosipitoisuus lisääntyy entsyymien kynnysarvoa suuremmaksi. Kun GCK-geenivirhe suurentaa kynnysarvoa, plasman glukosipitoisuuden ”perustaso” nousee. Vaikka diabetes todetaan usein aikuisiässä, verenglukosin paastoarvo on tyyppillisesti



KUVA 1. Pääasialliset esitetyt MODY-diabeteksen vaikutusmekanismit ja hoidon päälinjaukset. Tässä katsauksessa käsiteltävät MODY-muodot on merkitty lihavoidulla tekstillä. Listauksesta puuttuvat KCNJ11, ABCC8 ja RFX6, joiden yhteys vastasyntyneen diabetekseen on tunnettu pidempään mutta joiden on myös todettu voivan aiheuttaa MODY-diabetesta. "Glinidejä", DPP4-entsyymin estäjiä ja inkretiinimimeettejä ei tule käyttää raskauden aikana, ja sulfonyyliureaa (SU) käytetään vain erikoissairaanhoidon ohjeistuksella.

¹Erytisenä kliinisenä piirteenä CEL-MODY:ssa todetaan toistuvia haimatulehduksia.

5,5–8 mmol/l syntymästä lähtien. Tyypillistä on HbA_{1c}-arvon pysyminen vakaana ja verengluukoosin paastoarvon lievä suureneminen vuosikymmenten aikana. Elinkomplikaatioiden ja oireiden harvinaisuuden vuoksi lievästi suurentunutta verengluukoosin paastoarvoa ei yleensä hoideta. Osalla potilaista verengluukoosipitoisuus lisääntyy selvästi aterian jälkeen, mikä hoituu yleensä ruokavalio-ohjauksella. Sulfonyyliurea- tai insuliinihoito aiheuttaa helposti hypoglykemiaa.

Valtaosa diagnosoimattomista glukokinaasidiabetespotilaista ohjautuu neuvolasta äitiyspoliklinikkaan verengluukoosin paastoarvon suurenuttua (TAULUKKO 1). Glukokinaasidiabetesepäilyn herättyä potilaalta määritetään paastotilassa C-peptidi- ja glukosipitoisuus. Kun glukosipitoisuus on lievästi suurentunut, viitealueen alakolmanneksessa oleva C-peptidiarvo tukee glukokinaasidiabeteksen mahdollisuutta. Selvästi suurentunut C-peptidipitoisuus puolestaan viittaa insuliiniresistenssiin ja tyypin 2 diabeteksen diagnoosiin. Välimaastoon jäävästä arvosta ei voida tehdä päätelmiä, koska glukokinaasidiabeetikoiden raskaudenaikaisia C-peptidiarvoja ei ole systemaattisesti tutkittu.

Insuliininpuutteen seulontaan usein käytetävän aterianjälkeisen C-peptidiarvon tulkinta glukokinaasidiabeetikoilta on hankalaa, koska heidänkin insuliininerityksensä käynnistyy glukosipitoisuuden selvästi suurentuessa.

Aterianjälkeinen C-peptidiarvo voi olla suunnilleen samansuuruinen kuin tyypin 2 diabeetikon. Epäselvässä tilanteessa potilaita hoidetaan raskautensa aikana samoin kuin tyypin 2 diabeetikoita, ja tutkimuksia tarkennetaan glukosirasituksella ja C-peptidimäärityksillä raskauden ja imetyksen päätyttyä. Haimaan kohdistuvien vasta-aineiden arvot tarkistetaan jo raskauden aikana varhaisvaiheen tyypin 1 diabeteksen varalta.

Glukokinaasidiabeteksen raskauden-aikainen seuranta ja hoito. Insuliini on tärkeä kasvutekijä. Glukoosi siirtyy äidin verenkierrosta sikiön verenkiertoon, ja sikiön haima alkaa tuottaa insuliinia toisesta raskauskolmanneksesta lähtien, mikä hyperglykemian yhteydessä johtaa hyperinsulinismiin ja makrosomiaan. Sekä äidin että sikiön GCK-geenivirheen kantajuus vaikuttaa sikiön kasvuun (KUVA 2). Jos molemmat ovat kantajia, molempien insuliinineritys käynnistyy vasta, kun glukosipitoisuus on suurempi ja sikiön kasvu on normaalia. Jos ainoastaan äiti on kantaja, syntynyt lapsi on 550–700 g painavampi kuin geenivirheen perinyt sisaruksensa (5). Jos sikiö on perinyt GCK-geenivirheen isältään, äidin normaali verengluukoosipitoisuus ei stimuloi riittävästi sikiön insuliinineritystä ja sikiö kasvaa hitaasti.

Vaikka raskausdiabeteksen hoidoksi tavallisesti suositellaan insuliinihoitoa, jos verengluukoosin paastoarvo on toistuvasti suurempi

TAULUKKO 1. Raskausdiabeteksen diagnostiset kriteerit glukosirasituskokeessa tai aterian jälkeen* sekä insuliinihoidon aloituksen rajat Husin ohjeistuksen mukaan.

Plasman glukoosipitoisuus	Raskausdiabeteksen diagnostiset rajat ¹	Lähte äitiyspoliklinikkaan	Insuliinihoidon aloitus ²
Paastoarvo	≥ 5,3 mmol/l	≥ 6,0 mmol/l tai toistuvasti* ≥ 5,5 mmol/l	³ Toistuvasti ≥ 5,5 mmol/l
Arvo tunnin kuluttua	≥ 10,0 mmol/l	Toistuvasti* ≥ 7,8 mmol/l	Toistuvasti* ≥ 7,8 mmol/l
Arvo 2 tunnin kuluttua	≥ 8,6 mmol/l	> 11 mmol/l	

¹Käypä hoito -suositus. Yksikin arvo on diagnostinen.

²Omaseuranta-arvot ruokavalioneuvonnan ja sen tehostetun toteutuksen jälkeen.

³Ei glukokinaasidiabeteksen yhteydessä.

kuin 5,5 mmol/l, suunnitellaan glukokinaasidiabeteksen raskaudenaikainen hoito yksilöllisesti glukoosiarvojen ja sikiön kasvun seurannan perusteella (6). Yleensä potilaan ”luontaisia” verengluukoosin paastoarvoja ei pyritä pienentämään, eikä se helposti onnistukaan ilman hypoglykemiaa. Englantilainen tutkimusryhmä tosin esittää insuliinihoidon aloittamista, kun verengluukoosin paastoarvo on suurempi kuin 6,7 mmol/l (7).

Hiilihydraattimääriä tasaava ruokavaliohoito on hyvä aloittaa jo ennen raskautta. HbA_{1c}-pitoisuus pyritään pitämään alle arvon 53 mmol/mol (7 %) ja aterianjälkeinen glukoosin huippupitoisuus alle arvon 7,8 mmol/l ruokavaliohoidolla ja toissijaisesti ateriansuliinilla. Pitkävaikutteista insuliinia harkitaan, jos aterioiden aiheuttaman glukoosipitoisuuden suurenemisen korjaamisesta huolimatta verengluukoosin paastoarvo tai HbA_{1c}-arvo suurenee potilaan tavanomaisesta arvosta. Jos äidillä on myös tyyppin 2 diabeteksen piirteitä, voi metformiinista olla hyötyä.

Sikiön kasvua arvioidaan kaikukuvauksella raskausviikosta 26 alkaen noin kahden viikon välein. Sikiön vartalon ympärysmittan (AC-mitta) suureneminen yli 75. persentiiliin viittaa makrosomiaan (5–7).

Jos AC-mitta suurentuu yli raja-arvon, suositellaan insuliinihoitoa painonkehityksen hidastamiseksi. Insuliinihoidon teho makrosomian estossa on kuitenkin epäselvä, koska glukokinaasidiabeteksessä kompensatiomekanismit (maksan glukoosintuotanto) saattavat heikentää insuliinin verengluukoosipitoisuutta pienentävää vaikutusta. Insuliiniannosta voidaan jou-

tua suurentamaan reippaasti. Jos paastoarvoon halutaan vaikuttaa, ateriansuliinin lisäksi kannattane käyttää myös pitkävaikutteista insuliinia. Loppuraskauden seuranta ja synnytys hoidetaan yksilöllisesti hoitotasapainon ja sikiön koon mukaan noudattaen diabeetikon raskautta koskevaa hoitosuosittelusta (TAULUKKO 2) (1,8).

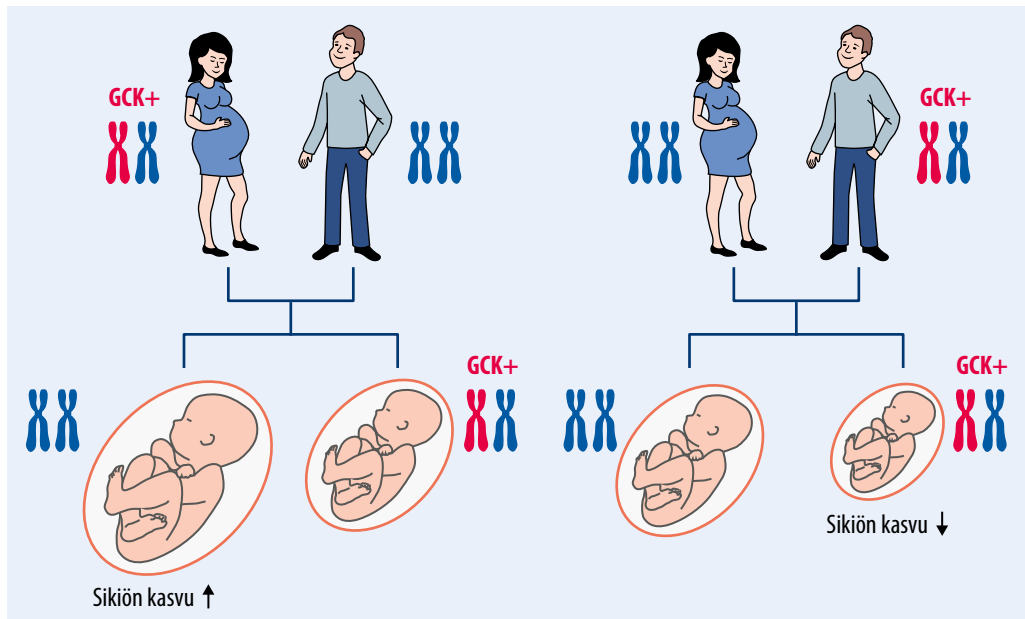
Äidin insuliinihoito lopetetaan synnytyksen yhteydessä. Diabeetikoäitien – myös glukokinaasidiabeetikoiden – lapsen verengluukoosipitoisuus mitataan pikamittarilla ennen syöttöä 2–4 tunnin iässä ja jatkossa ennen syöttöä 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Potilas 1. Normaali-painoisella naisella oli todettu ruokavaliohoitoinen diabetes 24-vuotiaana. Suvussa esiintyi runsaasti diabetesta. Esikoistytty syntyi raskausviikolla 38 + 4 normaalimittaisena (2910 g, -1,2 keskihajontaa). Vastasyntyneen verengluukoosipitoisuus oli 3,4–5,4 mmol/l. Toinenkin lapsi syntyi normaalipainoisena (3870 g, +0,2 keskihajontaa, raskauden kesto synnytysshetkellä 41 + 0 viikkoa), joskin insuliinihoito aloitettiin raskauden ajaksi.

Esikoistytöllä todettiin sattumalöydöksenä kahdeksanvuotiaana suurentunut verengluukoosin paastoarvo. Jatkuvan glukoosiseurannan aikana glukoosipitoisuus oli noin 6 mmol/l ja hiilihydraattipitoisen aterian jälkeen 7,8 mmol/l. Esikoisella ja äidillä todettiin GCK-geenivirhe.

Kolmannen raskauden aikana sikiön kasvua seurattiin säännöllisesti ilman äidin insuliinihoitoa. Synnytys käynnistettiin makrosomiaepäilyn vuoksi, mutta lapsen syntymäpaino oli normaalirajoissa (3795 g, +1,1 keskihajontaa) raskausviikolla 38 + 2.

Äidin ensimmäinen lapsi oli perinyt GCK-geenivirheen, joten äidin hyperglykemia ei altistanut lasta makrosomialle. Toinen ja kolmas lapsi eivät olleet perineet geenivirhettä. Toisen lapsen kasvu saattoi hidastua insuliinihoidon avulla, ja kolmas lapsi kasvoi kohdussa sisaruksiaan isompana, mutta varsinaista makrosomiaa ei kuitenkaan kehittynyt.



KUVA 2. Hyperglykemiaan ja diabetekseen johtavan GCK-geenivirheen vaikutus sikiön kasvuun. Geenivirhe on periytynyt ensimmäisessä kuvassa äidiltä ja toisessa isältä. GCK+ = geenivirheen kantaja

HNF1A- ja HNF4A-diabetes (MODY3 ja MODY1)

HNF1A- ja *HNF4A*-geenit koodaavat beeta-solun kehitystä ja toimintaa sääteleviä transkriptiotekijöitä (4). Niiden virheet aiheuttavat diabeteksen, jossa verengluukoosin paastoarvo on pitkään normaali, mutta insuliinivaste aterian jälkeen jää vaimeaksi. Glukoosipitoisuus suurenee 10–40-vuotiaana. Matala munuaisten glukoosikynnys johtaa glukosuriaan. Pääosa hoitokokemuksesta on kertynyt yleisemmästä HNF1A-diabeteksestä.

Hiilihydraattilaskenta ja verengluukoosipitoisuuden seuranta ohjeistetaan tyypin I diabeteksen tapaan. Hiilihydraattimäärän tasaaminen aterioilla ja nopeiden hiilihydraattien välttäminen on ensisijainen ja osalle riittävä hoito. Koska hiilihydraattipitoiseen ruokaan liittyvän väsymyksen ja huonon olon vuoksi osa potilaista on päätenyt omatoimisesti tällaiseen ruokavalioon, glukoosipitoisuus voi pysyä pitkään hallinnassa ja diabetesdiagnoosi viivästyä.

Jos ruokavaliohoito ei riitä, ensisijaisia lääkkeitä ovat insuliinineritystä lisäävät valmisteet.

Lääkehoito aloitetaan pienillä annoksilla voimakkaan lääkevasteen ja hypoglykemiariskin vuoksi, esimerkiksi kahdesti päivässä otettavalla glimepiridillä tai ennen ateriaa otettavalla lyhytvaikutteisella repaglinidilla, jonka annos suhteutetaan nautittavaan hiilihydraattimäärään ateriainsuliinin tapaan. Maailmalla HNF1A-diabeteksen hoitoon käytettävää gliklatsidia ei Suomessa ole myynnissä. Myös DPP4-entsyymien estäjiä voi kokeilla, ja osa potilaista tarvitsee ateriainsuliinia. Yksittäisiä tapausselostuksia on inkretiinimimeettien sekä natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2) estäjien käytöstä. Annamme potilaille kokeiltavaksi repaglinidia, DPP4-entsyymien estäjää ja ateriainsuliinia vuoroviikoin. Ateriaparimittausten avulla potilaat valitsevat toimivimman lääkevalmisteen tai mahdollisesti yhdistelevät niitä eri aterioille.

Insuliiniherkät potilaat eivät siedä ylimääräistä insuliinia aterioiden välillä tai paastotilanteissa. Pitkävaikutteinen insuliini aiheuttaa helposti hypoglykemiaa aterioiden välillä ja öisin, muttei riitä hoitamaan aterianaikaista glukoosipitoisuuden suurenemista. Siksi pitkävaikut-

TAULUKKO 2. MODY-diabeetikon, sikiön ja vastasyntyneen seuranta ja hoito raskauden aikana.

	Hyperglykemian hoito		Kaikukuvaukset	Vastasyntyneen seuranta
	Raskauden alussa	Loppuraskaudessa		
Glukokinaasi-diabetes	Heti ruokavalio-ohjaus, salli tavanomaista suurempi verengluukoosin paastoarvo, ensisijaisesti tarvittaessa aloitetaan ateriainsuliini	Insuliinihoito kaikukuvauksella tehdyn sikiön kokoarvion mukaan tai äidin glukoosiarvojen selvästi suureutuessa	Raskausviikosta 26 alkaen joka toinen viikko makrosomian toteamiseksi (vaikuttaa hoitolinjaan ja tarvittaessa synnytyksen käynnistykseen)	Hypoglykemian seuranta ¹ (ei-kantaja: hypoglykemiariski, kantaja: lievä glukoosiarvojen suureminen)
HNF1A- ja HNF4A-diabetes	Ruokavaliohoito, ateriainsuliini, tarvittaessa lisäksi pitkävaikutteinen insuliini (glimepiridi raskausviikosta 12 lähtien?)	Insuliiniresistenssin lisääntyessä tarvittaessa pitkävaikutteisen insuliinin lisääminen hoitoon	Kuten T1D:ssä	Hypoglykemian seuranta ¹ , varsinkin HNF4A-diabeetikolapsella merkittävä hypoglykemian riski
HNF1B-diabetes	Ruokavaliohoito tai ateriainsuliinihoito Tarvittaessa lisäksi pitkävaikutteinen insuliini	Kuten HNF1A- ja HNF4A-diabeteksen yhteydessä	Ennen raskautta kohdun ja virtsateiden rakennepoikkeavuudet Raskauden aikana kuten T1D:ssä, erityishuomio sikiön munuaispoikkeavuuksiin	Hypoglykemian seuranta ¹ Kreatiniiniarvon seuranta, munuaisten kaikuvaus

¹Hypoglykemian seuranta synnytyssairaalassa Husin Lastenklinikan ohjeen mukaan: pikamittarilla ennen syöttöä 2–4 tunnissa ja sen jälkeen ennen syöttöä 3–4 kertaa vuorokaudessa

T1D = tyypin 1 diabetes

teista insuliinia harkitaan vasta, jos glukoosipitoisuus jää kohonneeksi, vaikka aterioiden aiheuttama glukoosipitoisuuden suureneminen on hoidettu asianmukaisesti.

HNF1A- ja HNF4A-diabeteksen raskaudenaikainen seuranta ja hoito. DPP4-entsyymien estäjiä tai inkretiinimimeettejä ei saa käyttää raskauden aikana, eikä repaglinidin turvallisuudestaan ole tietoa, joten nämä vaihdetaan ennen raskautta ateriainsuliiniin. Raskausviikosta 12 alkaen voidaan harkita glimepiridiä (raskaudenaikainen turvaluokka C2), mutta Suomessa sen käytöstä ei juuri ole kokemusta. Raskauden aikana suurin osa potilaista tarvitsee ateriainsuliinia, moni myös pitkävaikutteista insuliinia. Raskaudenaikainen hoito noudattaa tyypin 1 diabeteksen hoitolinjoja, mutta insuliiniantokset ovat usein huomattavasti pienempiä ja pitkävaikutteisen insuliinin tarve vähäistä ateriainsuliinin tarpeeseen nähden. Pelkkää NPH-insuliiniin tai pitkävaikutteiseen insuliiniin perustuvaa hoitoa ei tule käyttää. Joissain maissa käytetään glibenklamidia, joka istukan läpäisevänä saattaa kuitenkin altistaa vastasyntyneen hypoglykemialle (9).

Raskauden seuranta muun muassa kaikukuvauksin ja synnytys toteutetaan yksilöllisesti hoitotasapainon ja sikiön koon mukaan kuten tyypin 1 diabeteksen yhteydessäkin. Insuliinihoitoisen potilaan loppuraskauden seuranta ja synnytys hoidetaan yksilöllisesti hoitotasapainon ja sikiön koon mukaan noudattaen diabeetikon raskautta koskevaa hoitosuosittelua (TAULUKKO 2) (1,8).

HNF4A-geenivirheisiin liittyy erityispiirteenä sikiö- ja vastasyntyneisyyskauden hyperinsulinismi, johon voi liittyä makrosomia. Insuliininpuute ja diabetes kehittyvät vasta myöhemmin vuosina. Geenivirheen kantajat syntyvät noin 790 g painavampina, ja noin puolet sikiöistä on makrosomisia (10). Myös isältä periytynyt geenivirhe altistaa sikiön hyperinsulinismille ja makrosomialle. Osalla vastasyntyneistä on päiviä tai viikkoja kestävä hoitoa vaativa hypoglykemia. Vastasyntyneen pitkittyneen hypoglykemian erotusdiagnoosissa on huomioitava *HNF4A*-geenivirhe – etenkin, jos lapsi on suurikokoinen tai suvussa on epäselvää diabetesta.

Potilas 2. Normaali-painoisen 30-vuotiaan äidin glukosirasituskoel oli ollut normaali ensiraskauden viikolla 26. Suvussa oli runsaasti ”tyypin 2” diabetesta, ja äidin-äidille oli puhjennut ”tyypin 1” diabetes raskauden aikana. Poika syntyi hyväkuntoisena raskausviikolla 41 + 2. Syntymäpaino oli 4 175 g (+0,9 keskiahajontaa) ja pituus 55 cm (+1,9 keskiahajontaa). Puolentoista vuorokauden iässä kärtyisän ja velton lapsen plasman glukosipitoisuus oli pikamittarilla mitattuna 1,1 mmol/l ja myöhemmin laskimoverestä mitattuna alle 0,5 mmol/l.

Valvontayksikössä aloitettu glukosii-infuusio (1–3 mg/kg/min) tauotettiin myöhemmin vuodeosastolla, kun diatsoksidilääkitys oli aloitettu. Glukosiarvot normalistuivat ja lapsi pärjäsi rintaruokinnalla. Diatsoksidia lopetettiin 7 kuukauden iässä. Insuliinipitoisuus oli suuri (3,8 mU/l ja 5,2 mU/l) hypoglykemian (1,2 mmol/l ja 2,6 mmol/l) aikana, sillä hypoglykemian aikana normaali insuliinipitoisuus olisi alle 1 mU/l. Vastasyntyneeltä löytyikin *HNF4A*-geenivirhe, jota hyperinsulinismin ja suvun diabeteshistorian vuoksi osattiin epäillä.

HNF1B-kantajien raskauden-aikainen seuranta ja hoito

HNF1B-geenivirheisiin voi liittyä usean elinjärjestelmän häiriöitä, esimerkiksi munuaiskestyistä ja munuaisten vajaatoimintaa, kohdun ja muiden sukupuolielinten rakennepoikkeavuuksia sekä hypomagnesemiaa ja hyperurikemiaa (11). Vain puolelle kantajista kehittyy varsinaisen diabetes. Diabeteksen taustalla on sekä haimakudoksen vähäisyys että heikentynyt insuliinineritysvaste glukosiiin – insuliiniresistenssiäkin on kuvattu. Hyperglykemian vaatiessa lääkehoitoa käytetään insuliinia. Osalle potilaista riittää ateriainsuliini, osa tarvitsee täyden monipistosinsuliinihoidon. Eksokriininen haiman vajaatoiminta voi edellyttää entsyymikorvaushoitoa.

Raskaudenaikainen seuranta toteutetaan erikoissairaanhoidossa, vaikkei kantajalla olisi diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa. Potilaat ohjataan gynekologin konsultaatioon jo ennen raskautta sukupuolielinten rakennepoikkeavuuksien selvittämiseksi. Munuaisten vajaatoiminnan vaikeus määrää pitkälti raskaudenaikaisen seurannan intensiteetin. Munuaisten toimintaa on seurattava, vaikka vajaatoimintaa ei olisikaan todettu ennen raskautta. Raskausdiabeteksen riski on suuri, joten glukositasapainon omaseuranta opetetaan alkuraskaudesta

lähtien kaikille kantajille (**TAULUKKO 2**). Maksa-arvoja seurataan kolestaasiriskin vuoksi (12). Loppuraskaudessa *HNF1B*-kantajia seurataan 2–4 viikon välein kuten tyypin 1 diabeetikkoja, koska sikiöistä yli puolella todetaan kasvun hidastuminen (13).

Sikiön munuaisten rakenne tutkitaan rakennepoikkeavuuksien havaitsemiseksi, vaikka makroskooppisesti normaalinnäköiset munuaiset eivät suljakaan pois vastasyntyneen munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä. Munuaisten toiminta tarkistetaan syntymän jälkeen. Vastasyntyneen munuaisten vajaatoiminnasta tai rakennepoikkeavuudesta konsultoidaan lastennefrologia. Myös miespuolisten *HNF1B*-kantajien perinnöllisyysneuvonnassa huomioidaan heidän lastensa sikiöaikainen ja vastasyntyneisyyskauden seuranta.

Potilas 3. Nuoren naisen kystinen munuaissairaus oli todettu vastasyntyneenä, ja myöhemmin hänelle kehittyi lievä munuaisten vajaatoiminta. Murrosiässä todettiin *HNF1B*-geenivirhe, haiman rungon ja hännän puuttuminen, heikentynyt glukosinsietokyky ja kaksiosainen kohtu. Ruokavaliohoitoiseen, 26-vuotiaana todettuun diabetekseen (glukosirasituskoeksessa paastoarvo oli 6,9 mmol/l ja kahden tunnin arvo 12,0 mmol/l) aloitettiin insuliinihoito 30-vuotiaana, raskausviikolla 16. Kaikukuvaus oli normaali raskausviikolla 22. Synnytys käynnistettiin raskausviikolla 34 + 1 kreatiniiniarvon suurentumisen vuoksi.

Lapsi syntyi 2 380 g:n painoisena, ja ennenaikaisuuden ja lievän hengitysvaikeuden vuoksi häntä hoidettiin valvontaosastolla. Glukosipitoisuus oli normaali. Lapselle kehittyi lievä metabolinen asidoosi. Kahden vuorokauden iässä todettiin kaikukuvauksessa epäselvä munuaisten rakennepoikkeavuus. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (plasman kreatiniinipitoisuus 270 µmol/l ja kaliumpitoisuus 6,1 mmol/l) hoidettiin teho-osastolla. Sittemmin munuaisten vajaatoiminta vakiintui lieväksi, eikä diabetesta ole alkuvuosina kehittynyt. Äiti palasi raskauden jälkeen pelkkään ruokavaliohoitoon. Vielä kahden kuukauden kuluttua synnytyksestä ALAT- ja AFOS-pitoisuudet (284 U/l ja 318 U/l) ylittivät viitealueen ylärajan. Synnytyksen yhteydessä niitä ei tarkistettu.

Milloin epäillä raskausdiabeetikon MODY-diabetesta?

Normaalipainoisten raskausdiabeetikoiden tyypin 1 tai MODY-diabetesta tulee epäillä, jos metabolinen oireyhtymän piirteet (dyslipi-

demia, kohonnut verenpaine, keskivartalolihavuus) puuttuvat. Diabeteksen sukuanamneesi voi auttaa, mutta myös tyyppin 2 diabetes voi esiintyä vahvasti suvuittain. Toisaalta kyseessä voi olla uusi MODY-mutaatiokin, jolloin diabeetikkosukulaisia ei ole. Glukokinaasidiabetesta suositellaan seulottavaksi ainakin normaalipainoisilta naisilta, joiden verengluukoosin paastoarvo ylittää 5,5 mmol/l, vaikka ylipaino ei tietysti sulje pois glukokinaasidiabeteksen mahdollisuutta (14). Aiemmat glukosimitaustulokset selvitetään, ja diagnoosia tukee se, että paastoarvot ovat olleet pysyvästi vähintään 5,5 mmol/l. Vastaavasti pienempi verengluukoosin paastoarvo kuin 5 mmol/l ilman diabeteslääkitystä käytännössä sulkee pois glukokinaasidiabeteksen. Vaikka glukokinaasidiabetekselä pidetäänkin usein tyyppillisenä sitä, että vain paastoarvo on suurentunut eikä se glukosirasituksessa juurikaan suurene, osalla potilaista suureneneminen on merkittävää. Muissa MODY-diabetesmuodoissa paastoarvo voi olla täysin normaali.

Epäilyn herättyä tarkistetaan glutamaattidekarboksylaasi (GAD)- ja IA2-vasta-aineet, C-peptidipitoisuus ja samanaikainen plasman glukosipitoisuus, munuaisten toiminta ja albuminuria sekä selvitetään diabeteksen ja munuaissairauksien sukuhistoria. Vasta-aineiden määrittäminen on tärkeää varhaisvaiheen tyyppin 1 diabeteksen toteamiseksi ja myöhemmän ketoasidoosin välttämiseksi. Paastotilanteen C-peptidiarvosta voidaan tehdä päätelmiä vain, jos plasman glukosipitoisuus on samaan aikaan suurentunut. Tällaisessa tilanteessa selvästi suurentunut C-peptidiarvo (> 1,0 nmol/l) viittaa insuliiniresistenssiin ja tyyppin 2 diabeteksen diagnoosiin, kun taas varhaisvaiheen tyyppin 1 diabeteksessä ja MODY-diabeteksessä C-peptidiarvo on yleensä normaalialueen alaosassa (< 0,7 nmol/l). Aterianjälkeistä C-peptidin eritystä voidaan käyttää arvioitaessa insuliinierityskykyä muiden diabetesten kuin glukokinaasidiabeteksen yhteydessä: jos C-peptidiarvo suurenee reilusti, tyyppin 2 diabeteksen todennäköisyys lisääntyy.

Tavallisimmasta raskausdiabeetikoryhmästä eli ylipainoisista naisista MODY-potilaiden löytäminen on vaativaa. Glukokinaasidiabe-

Ydinasiat

- ▶ MODY-mutaation kantajan raskautta tulee seurata erikoissairaanhoidossa.
- ▶ Glukokinaasidiabeetikon hoidossa ei raskaudenkaan aikana pyritä tavanomaisiin verengluukoosin paastoarvoihin.
- ▶ Glukokinaasidiabeetikkoäidin sikiön kokoa seurataan toistetuilla kaikukuvauksilla vasta raskausviikosta 26 alkaen.
- ▶ Muiden MODY-muotojen seuranta raskauden aikana noudattaa tyyppin 1 diabeteksen ohjeita.
- ▶ Jos raskaana olevan MODY-potilaan aterianjälkeistä hyperglykemiaa ei saada kuriin ruokavaliohoidolla ja ateriainsuliinilla, käytetään mahdollisimman tasaisesti vaikuttavaa pitkävaikutteista insuliinia.

teksen tunnistamisella tästä ryhmästä ei liene suurta merkitystä. Tyyppin 1 diabetesta tai muita MODY-diabetesmuotoja voidaan epäillä, jos hyperglykemia painottuu aterioiden yhteyteen, jos aterianjälkeinen verengluukoosipitoisuuden suureneneminen on huomattava tai jos potilaalla on munuaiskystia, virtsateiden epämuodostumia tai munuaisten vajaatoimintaa. Muidenkin etnisten ryhmien kuin valkoihaisen väestön osalta MODY-diagnostiikka on epätäydellistä (15). Etenkin afrikkalais- ja aasialaistaustaisille normaalipainoisille voi ilmaantua tyyppin 2 diabetes.

Lopuksi

MODY-diabetes tulee usein ilmi vasta raskauden aikana. Tärkeintä on varmistaa, ettei kyseessä ole varhaisvaiheen tyyppin 1 diabetes. MODY-diabetesmuotojen kannalta vain harvoin on tärkeää päästä täsmädiagnoosiin kyseisen raskauden aikana, ja tarkemmat tutkimukset voidaan tehdä raskauden ja imetyksen jälkeen, jolloin glukosiaineenvaihduntaa on helpompi arvioida. Jos jostain syystä otetaan istukkabiopsia tai lapsivesinäyte, äidin tai isän

MODY-geenivirheen periytyminen sikiölle voidaan selvittää samasta näytteestä, mutta keskenmenoriskin suurentumisen vuoksi näytettä ei oteta pelkkää MODY-diagnostiikkaa varten

(5). Tulevaisuudessa geenivirheen periytyminen sikiölle voitaneen tutkia turvallisesti äidin verinäytteestä sikiön solunulkoisesta DNA:sta (16). ■

* * *

Tunnistettavuuden estämiseksi potilastapauksien yksityiskohtia on muutettu.

JARNO KETTUNEN, LL, tohtorikoulutettava

Vatsakeskus, endokrinologia, HUS
Folkhälsanin tutkimuskeskus
Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto

PÄIVI J. MIETTINEN, dosentti, osastonylilääkäri

Lasten ja nuorten toimiala, Lastenkliniikka, HUS
Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto

KALEVI LAITINEN, dosentti, erikoislääkäri

MINNA TIKKANEN, dosentti, erikoislääkäri
Naistentaudit ja synnytykset, Naistenkliniikka, HUS ja
Helsingin yliopisto

TIINAMAJA TUOMI, dosentti, osastonylilääkäri

Vatsakeskus, endokrinologia, HUS
Folkhälsanin tutkimuskeskus
Tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto
Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM),
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Jarno Kettunen: Korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion, Mediverkko/Mehiläinen)

Päivi J. Miettinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck Oy, Medtronic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Sanofi)

Kalevi Laitinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Vifor Pharma), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Leo Pharma)

Minna Tikkanen: Ei sidonnaisuuksia

Tiinamaja Tuomi: Apuraha (Regeneron Genetics Center LLC, Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Sanofi Aventis, Novo Nordisk)

SUMMARY

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) and pregnancy

Pathogenic variants in MODY genes lead to varying defects in insulin secretion and hyperglycaemia. When presenting only with mild to nonexistent symptoms, MODY is commonly discovered during routine screening, including a gestational oral glucose tolerance test (OGTT). Distinguishing MODY from more recurrent, often metabolic syndrome-related gestational diabetes (GDM), is elemental to initiate an appropriate treatment plan. The general glycaemic target of fasting glucose during pregnancy is rejected in GCK diabetes, the most common MODY diabetes. Among patients with HNF1A, HNF4A, or HNF1B diabetes, rapid-acting insulin therapy is adjusted as in type 1 diabetes, while basal insulin is often unnecessary. Considering the risk of renal insufficiency and cholestasis, patients carrying HNF1B mutations call for focused follow-ups. Any MODY mutation carrier, regardless of whether diabetes has been diagnosed before pregnancy, should be followed during pregnancy as if they had diabetes. Inheritance of the MODY-mutation can affect the follow-up of the newborn. Highlighting the gestational and neonatal periods, we review the diagnostic work-up, follow-up plan, and treatment of MODY diabetes.

KIRJALLISUUTTA

1. Raskausdiabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Diabetesliiton lääkärineuvoston ja Suomen Gynekologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2013 [päivitetty 26.6.2013]. www.kaypahoito.fi.
2. Perinataalitulasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2016. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastot 2017 [päivitetty 28.6.2018]. <https://www.thl.fi/fi/tilastot/tilastot-aiheittain/seksuaali-ja-lisaantymisterveys/synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet/perinataalitulasto-synnyttajat-synnytykset-ja-vastasyntyneet>.
3. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862–8.
4. Miettinen PJ, Tuomi T. MODY-diabetes – yksigeeninen haiman beetasolujen kehitys- ja toimintahäiriö. *Duodecim* 2012; 128:1989–98.
5. Chakera AJ, Carleton VL, Ellard S, ym. Antenatal diagnosis of fetal genotype determines if maternal hyperglycemia due to a glucokinase mutation requires treatment. *Diabetes Care* 2012;35:1832–4.
6. Spyer G, Macleod KM, Shepherd M, ym. Pregnancy outcome in patients with raised blood glucose due to a heterozygous glucokinase gene mutation. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2009;26:14–8.
7. Management of pregnancy in patients with hyperglycaemia due to disease-causing variants in the glucokinase (GCK) gene. Exeter: Diabetes Research department and the Centre for Molecular Genetics, University of Exeter Medical School and Royal Devon and Exeter Hospital 2018 [päivitetty 18.1.2018]. www.diabetesgenes.org/download/835/.
8. Lyytinen M, toim. Diabeetikon hoito raskauden aikana. Diabetesliiton lääkäri-neuvoston suositus 2012. Suomen Diabetesliitto ry 2012. www.diabetes.fi/files/2169/Diabeetikon_hoito_raskauden_aikana.pdf.
9. Shepherd M, Brook AJ, Chakera AJ, ym. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2017;34:1332–9.
10. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, ym. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med* 2007;4:e118.
11. Merenmies J, Ala-Houhala M, Tuomi T. Kystinen munuaissairaus ja diabetes – ali-diagnosoitu yksigeeninen kehityshäiriö. *Duodecim* 2012;128:1999–2006.
12. Kettunen JLT, Parviainen H, Miettinen PJ, ym. Biliary anomalies in patients with HNF1B diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2075–82.
13. Edghill EL, Bingham C, Slingerland AS, ym. Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1β in human pancreatic development. *Diabet Med* 2006;23:1301–6.
14. Chakera AJ, Spyer G, Vincent N, ym. 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;37:1230–6.
15. Misra S, Shields B, Colclough K, ym. South Asian individuals with diabetes who are referred for MODY testing in the UK have a lower mutation pick-up rate than white European people. *Diabetologia* 2016;59:2262–5.
16. Kaijomaa M, Äyräs O. Sikiön kromosomi- ja rakennepoikkeavuuksien seulonta Suomessa. *Duodecim* 2018;134:375–82.