



---

## DIAGNOS OCH OMHÄNDERTAGANDE AV BARN OCH UNGDOMAR MED MONOGEN DIABETES

---

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Chapter 4,  
The Diagnosis and Management of Monogenic diabetes.  
Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, Mlynarski W, Ellard S, White N, Chi DV, Craig  
ME.. 2014 Sep;15 (Suppl 20):47-64.

**Författare till den svenska kommentaren:**

Annika Janson, Annelie Carlsson och referensgruppen

### Detta vill vi särskilt framhålla ur ovanstående kapitel

Vi bedömer att kapitlet är vetenskapligt korrekt skrivet och en bra och grundlig översikt om klassifikation och behandling av monogen diabetes. När ett barn insjuknar i diabetes utgår vi oftast från att det handlar om autoimmun typ 1 diabetes. Men några av barnen har i stället monogen diabetes som orsakas av en enda förändring i arvsmassan, en mutation som antingen är nedärvd eller är en ny mutation hos just denna patient.

I artikeln anges att monogen diabetes står för 1 - 4 % av diabetesfallen hos barn. I vårt svenska kvalitetsregister Swediabkids var år 2014 endast 39 patienter (0,6 %) registrerade som "Mody" (den vanligaste formen av monogen diabetes) och ytterligare 20 som "okänd typ", och grupperna utgör tillsammans därmed mindre än en procent. Efter en noggrann genomgång av de 4000 första patienterna i BDD- studien har vi hittat att minst 1,5 % av alla barn som diagnosticeras med diabetes typ 1 har Mody (15 % av alla i BDD-studien som inte hade antikroppar hade monogen diabetes). Det förefaller alltså som att ungefär en av hundra patienter i Swediabkids är feldiagnosticerad vilket kan betyda att patienten har fel behandling.

Till gruppen monogen diabetes hör förutom de olika typerna av Mody även neonatal diabetes, diabetes som ingår i ett definierat genetiskt syndrom och insulinresistens beroende på en gendefekt [1].

I artikeln undviker författarna de tidigare numeriska beteckningarna (MODY-1 etc.) och använder i stället mutationens namn med versaler. Inte heller används längre uttrycket som gav upphov till förkortningen Mody.

*Beroende på vilken typ av diabetes det handlar om är det viktigt att ställa diagnosen monogen diabetes eftersom det kan betyda att patienten:*

- inte ska ha någon behandling (de med glukokinasbrist)
- ibland kan behandlas med tabletter i stället för insulin
- har en sjukdom med ett annat förlopp än typ 1 diabetes
- har familjemedlemmar med diabetes som kan få hjälp att också få rätt diagnos och behandling

*Överväg monogen diabetes om:*

- Barnet får diabetes före 6 månaders ålder (neonatal diabetes är ytterst sällan typ 1 diabetes)
- Barnet saknar diabetesantikroppar

*Det finns anledning att fundera på monogen diagnostik om det inte fanns antikroppar vid debuten hos barn som:*

- har mycket lågt insulinbehov flera år efter diabetesdebut
- har en förälder med diabetes som i sin tur har ytterligare släktingar med diabetes (de kända formerna av Mody ärvs autosomt dominant med hög penetrans och finns därmed i varje generation, dock finns ju stark ärftlighet även vid Typ 2 diabetes).
- har diabetes som del i ett syndrom (till exempel neurologiskt handikapp eller hörselnedsättning)

Det är således ofta frånvaron av diabetesantikroppar, "lättbehandlad diabetes" eller tung hereditet som i praktiken väcker misstanke om monogen diabetes [2].

*De vanligaste formerna av monogen diabetes, GCK-MODY, HNF1A-MODY och HNF1A-MODY*

- Patienter med lätt förhöjt fasteinsulin där diabetes inte "bryter ut" kan ha GCK-MODY som har god prognos utan behandling. Provtagning från föräldrarna med fp-glukos och HbA1c kan då ofta påvisa att en av dem har samma förhöjda fasteglukos och därmed samma felaktiga, men godartade, "inställning" av sin insulinfrisättande förmåga. Dessa patienter har mutation i glukokinasgenen. GCK-MODY är den vanligaste formen av monogen diabetes och patienterna är heterozygota för mutationen. Många upptäcks accidentellt, men de flesta är odiagnostiserade. Homozygota patienter med mutationer i anlag både från far och mor får i stället neonatal diabetes, med uttalad brist på enzymet glukokinas (GCK) som medför intrauterin tillväxthämning och svår diabetes som märks strax efter födelsen.
- Den vanligaste formen av symptomgivande familjär diabetes hos unga är HNF1A-MODY. Den ger oftast symptom i tonåren och kan förväxlas både med Typ1 och med Typ 2 diabetes, beroende på patientens fenotyp. HNF1A-MODY är en av de former av diabetes som kan behandlas med tabletter i stället för insulin.

Typ 2 diabetes som följd av insulinresistens är också en diagnos som behöver övervägas för barn som saknar diabetesantikroppar[4]. Barn och ungdomar med typ 2 diabetes har insulinresistens med höga insulinvärden, ofta med en typisk bild av fetma och acanthosis nigricans. De har ofta ärftlighet för typ 2 diabetes.

Hos en patient i tonåren med övervikt utan acanthosis nigricans eller andra tecken på insulinresistens, och där släktingarna också fått diabetes i ung ålder och kanske inte varit överviktiga, bör man överväga Mody.

Förekomst av antikroppar talar starkt emot, men utesluter inte, monogen diabetes. Barn med monogen diabetes och barn med typ 2 diabetes kan ha diabetesantikroppar som ett tecken på att de också har en risk för senare typ-1 diabetes, dock är detta inte vanligare än i den friska befolkningen, där ungefär 1 % har antikroppar.

### Kommentarer för svenska förhållanden

I Sverige mättes diabetesantikroppar inom ramen för Bättre Diabetes Diagnos (BDD)-studien [3] från 2005, och fram till december 2010 skickades prover från de flesta barn som inte hade de vanligaste antikropparna vidare för genetisk analys av monogen diabetes. Sedan januari 2011 måste varje klinik själv överväga att komplettera med genetisk analys för barn där antikropparna är negativa.

I artikeln finns exempel på laboratorier som utför genetiska analyser för monogen fetma. De kliniskt genetiska laboratorierna på våra sjukhus brukar ha det kontaktnät som krävs för att välja ett lämpligt laboratorium och ta ansvar för transport av provet liksom hantering av svaret. En del laboratorer erbjuder kostnadsfria analyser av vissa patientgrupper. Bland annat gäller det Exeter som kostnadsfritt erbjuder genetisk testning på barn som debuterar med diabetes före 9 månaders ålder.

Hemsidan [www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org) innehåller praktisk information om hur man kan byta från insulin till tablettbehandling med sulfonylureapreparat (SU) för patienter som diagnosticerats med HNF1A-MODY och HNF4A-MODY. Det preparat som föreslås där, gliclazid, i dos 20-80 mg, finns inte tillgängligt i Sverige. Ett annat SU-preparat, Glibenklamid (Glibenklamid, Daonil) kan användas och där har vi erfarenhet av doser 1,75 mg 0,5-1 x 1-2 hos barn.

I artikeln beskrivs också hur glibenklamid kan användas i en jämförelsevis hög dos (0,5 mg/kg/dygn och högre, se text) till barn med neonatal diabetes för att öka insulinfrisättningsförmågan hos de barn som har neonatal diabetes orsakad av mutation i kaliumkanalen, där de vanligaste heter KCNJ11 och ABCC8.

Risken för överdosering med sequelae finns vid behandling med glibenklamid. Diagnosen bör därför vara säkerställd med mutationsanalys. Övervakning med CGM under överställningen

och diskussion med kollegor med erfarenhet av preparat och dosval rekommenderas, och även här finns information på [www.diabetesgenes.org](http://www.diabetesgenes.org).

MODY diagnostik i Sverige för utförs på Klinisk Kemi, Skånes Universitetssjukhus, Malmö. Där finns information om analysförfarandet och remiss. Det är att ta kontakt före man skickar provet för att få information när man kan förvänta sig svar. [www.analysportalen-labmedicin.skane.se/](http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/)

**Kontakt:** Klinisk kemi,  
Labmedicin  
205 02 MALMÖ

Telefon: 040-33 14 20  
Fax: 040-33 62 86  
E-post: [Labmedicin@skane.se](mailto:Labmedicin@skane.se)

## Referenser

1. *Murphy R, Ellard S, Hattersley AT.* Clinical implications of a molecular genetic classification of monogenic beta-cell diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metabol* 2008;4 200-213
2. *Rubio-Caezas O, Edgill EL, Argente J, Hattersley AT.* Testing for monogenic diabetes among children and adolescents with antibody negative clinically defined type 1 Diabetes. *Diabet Med* 2009;26: 1070-1074.
3. *Andersson C, Vaziri-Sani F, Delli A, Lindblad B, Carlsson A, Forsander G, Ludvigsson J, Marcus C, Samuelsson U, Ivarsson S, Lernmark A, Larsson HE; BDD Study Group.* Triple specificity of ZnT8 autoantibodies in relation to HLA and other islet autoantibodies in childhood and adolescent type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013 Mar;14(2):97-105. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00916.x. Epub 2012 Sep 10
4. *Awa Wl, Schober E, Wiegand S et al.* Reclassification of diabetes in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus; 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract* 2011: 94:463-467