

Dubbel diabetes – metabol utmaning

PATIENTEN HADE EN MONOGEN OCH EN AUTOIMMUN FORM

I norra Europa tenderar diabetes att snabbt kategoriseras i två huvudsakliga grupper, typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes, jämte några mer ovanliga former (se nedan).

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom med förekomst av autoantikroppar, bland annat mot betacellsantigenet GAD-65 (glutaminsyradekarboxylas), vilket på sikt leder till insulinopeni på grund av snabb funktionshämning och destruktion av de insulinproducerande betacellerna.

Typ 2-diabetes är mer en kardiovaskulär livsstilsjukdom, där brist på motion och kaloriöverskott medför visceral fetma med åtföljande insulinresistens.

LADA (latent autoimmun diabetes hos vuxna) kan närmast beskrivas som en långsamt förloppande typ 1-diabetes hos något äldre individer med gradvis autoimmun destruktion av betacellerna. Precis som nyligen påpekats har LADA inte sällan felklassificerats som typ 2-diabetes och patienter under flera år behandlats med perorala antidiabetika med successivt avtagande effekt [1].

Utöver dessa grupper finns bland annat ovanliga typer av monogen diabetes, till exempel olika former av MODY (maturity onset diabetes of the young), som det för närvarande finns inte mindre än elva kända subtyper av [2-4]. Enligt rådande diagnoskriterier karaktäriseras MODY av frånvaron av autoantikroppar mot betacellsantigen [2-4]. Är man antikroppspositiv så kan man alltså inte ha MODY - eller?

Allt eftersom den molekylärgenetiska diagnostiken blir mer raffinerad, lättillgänglig och ekonomiskt överkomlig står det klart att man kan drabbas av inte bara en typ av diabetes utan minst två, samtidigt eller konsekutivt.

FALLBESKRIVNING

Patienten var en man i 70-årsåldern med diabetes som debuterat vid 30 års ålder. Han hade lättare sensorisk diabetesneuropati och måttlig bilateral retinopati.

Påfallande många släktingar på modernet hade diabetes av en typ 2-liknande sort, vilket resulterade i att patienten blev diagnostiserad med MODY-3. Även hos patientens dotter var denna typ av diabetes säkerställd, då hon befunnits vara heterozygot för den patogena mutationen HNF1A:c.872dupC, p.Gly292Argfs*25, vilket är samma mutation som fadern bär.

Patienten hade även en tablettbehandlad hypertoni, hade behandlats med stent för vänstersidig njurartärstenos och utreddes för en kronisk normocytär anemi. Hans BMI var 27 kg/m².

Vid mottagningsbesöket bestod patientens medicineringsplan av NovoMix 30 (insulin) i dosen 25 + 25 E (det vill säga 50 E/d [0,62 E/kg]), metformin 850 mg 1 × 2, Trombyl (acetylsalicylsyra) 75 mg 1 × 1, Alfadil (doxa-

Åke Sjöholm, docent, överläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg, Gävle
 ● ake.sjoholm@regiongavleborg.se

zozin) 5 mg 1 × 1, metoprolol 50 mg 1 × 2, felodipin 10 mg 1 × 1 och losartan 100 mg 1 × 1.

Patienten hade ett HbA_{1c} på 56 mmol/mol, LDL-kolesterol på 3,2 mmol/l och -överraskande nog - positiva IgG-titrar mot betacellsantigen GAD-65 (449 E/ml [referensvärde < 5 E/ml]), men inte mot IA-2 (islet antigen 2). Han blev insatt på Jardiance (empagliflozin) 10 mg 1 × 1 för att förbättra glykemin och för ökat kardiovaskulärt skydd samt atorvastatin 20 mg 1 × 1 mot dyslipidemin.

Vid senare provtagning bedömdes patientens endogena insulinproduktion som suboptimal, då nivån av C-peptid endast ökade från 0,22 till 0,33 nmol/l efter måltidsstimulering. Med anledning härav och pågående autoimmunitet beslutades att avsluta behandlingen med empagliflozin på grund av risken för ketoacidosis, trots att HbA_{1c} på 3 månader förbättrats till 48 mmol/mol. I stället insattes Trulicity (dulaglutid), en GLP-1 (glukagonlik peptid 1)-receptoragonist som utövar kraftfulla antidiabetiska effekter, i veckoberedning. GLP-1 har dessutom potentiellt trofiska och antiapoptotiska effekter på betacellerna (åtminstone i djurmodeller och i humana betaceller ex vivo) [5] och förbättrar dessa cellers glukoskänslighet [6] utan risk för hypoglykemi eller viktuppgång. GLP-1-baserad terapi har visat sig fungera väl vid MODY-3 [7-9]. Den klassiska behandlingen vid MODY-3 har dock i många år varit sulfonylurea, också med goda behandlingsresultat men med risk för hypoglykemi och viktuppgång. Insulinregimen behölls också av ovanstående skäl, medan därefter metforminbehandlingen avslutades. Fyra månader senare var patientens HbA_{1c}, vikt och insulinindos i stort sett oförändrade.

Patientens dotter med MODY-3 var, till skillnad från fadern, negativ för autoantikroppar mot GAD-65, IA-2, ZnT8 (zinktransportör 8), ICA (islet cell antibodies) och insulin.

Patienter med MODY-3 har en ökad risk för adenomatos i levern [10]. Ultraljudsundersökning av levern visade emellertid inget avvikande.

DISKUSSION MODY-3

MODY svarar för blott 3-4 procent av all diabetes i västvärlden. I Europa är MODY-3 den dominerande formen av monogen diabetes och orsakar av mutationer i transkriptionsfaktorn HNF-1-alfa (hepatocyt nukleär faktor 1-alfa) [11, 12]. Eftersom HNF-1-alfa är mycket be-

HUVUDBUDSKAP

- I norra Europa är vi vana vid att klassificera diabetes som typ 1 eller typ 2 (med vissa undantag).
- Bland dessa undantag finns bland annat sekundär diabetes (till exempel vid graviditet, efter pankreatektomi och vid steroidbehandling) samt monogen diabetes.
- Det förhållandet att man de facto kan drabbas av (åtminstone) två olika typer av diabetes, samtidigt eller konsekutivt, diskuteras emellertid sällan.
- Här beskrivs ett fall av monogen diabetes med autoimmun pålagring.
- Förekomsten och implikationerna av andra konstellationer av dubbel diabetes diskuteras.

tydelsefull för betacellens förmåga att syntetisera och frisätta insulin leder mutationer i denna transkriptionsfaktor till defekt insulinfrisättning [12]. Dock tar det ofta lång tid innan overt diabetes diagnostiseras, enär mutationer i HNF-1-alfa kompensatoriskt nedreglerar uttrycket av SGLT2 (natriumglukoskotransportör 2) i njurarna [4]. Detta medför sänkt njutröskel med ökad glukosuri, vilket sänker nivån av P-glukos. Samma mekanism utnyttjas för övrigt av den senaste klassen av antidiabetiska läkemedel, SGLT2-hämmare.

Dubbel diabetes

Patienten i denna fallbeskrivning hade två sorters diabetes, dels en monogen form (MODY-3), dels en autoimmun form riktad mot ett känt betacellsantigen (GAD-65). Detta är ett oväntat och överraskande fynd, då MODY-3 och autoimmun diabetes inte har speciellt mycket patogenetiskt gemensamt vad gäller betacellsdysfunktion. Mutationen i HNF-1-alfa resulterar i defekt insulinsekretion, medan den autoimmuna processen medför apoptotisk celldöd, två helt väsensskilda mekanismer. I vilken utsträckning den autoimmuna processen bidragit till patientens klena insulinproduktion är omöjligt att säga, men kommer att följas över tid, och vi utvärderar därvid också om den GLP-1-baserade terapin kan bromsa eller reverse- ra detta. Det sannolika är dock att han kommer att behöva fortsätta med insulin i någon form.

Samexistens av monogen och autoimmun diabetes är ovanlig, men inte unik. Enstaka fallbeskrivningar har publicerats [13], liksom mer systematiska genomgångar [14-16]. I ett tjeckiskt material var ca 30 procent av MODY-3-patienterna också positiva för antikroppar mot GAD-65 [15], men däremot endast 1 procent i en brittisk studie [16] och 15-20 procent i en skandinavisk rapport [14]. Samvariation mellan biomarkörer för autoimmun diabetes och andra typer av monogen diabetes än just MODY-3 har också beskrivits [14-16]. Intressant nog har en SNP (enbaspolymorfi), rs2650000, i genen för HNF-1-alfa visats predisponera för autoimmun diabetes [17].

I den kliniska vardagen är vi benägna att klassifi-

cera diabetes hos enskilda patienter som en typ, men på senare år har konceptet dubbel diabetes kommit att diskuteras allt mer i den vetenskapliga litteraturen [18-22]. Inte minst beror detta på att övervikt och fetma breder ut sig i stora delar av världen och även drabbar patienter med typ 1-diabetes. Att lida av typ 1-diabetes medför förstås inget skydd mot att få buk- fetma och därmed påföljande insulinresistens, ett kardinalfynd vid typ 2-diabetes. Många patienter med typ 1-diabetes har således de facto även typ 2-diabetes med de kardiovaskulära riskfaktorer den senare innebär. I flertalet studier definieras dubbel diabetes som typ 1-diabetes kombinerat med metabola syndromet. Dubbel diabetes är inte ett etablerat begrepp utan avser diabetes som är orsakad av två helt olika verkningsmekanismer. Frekvensen av komorbiditet varierar: i ett tyskt material var den ca 25 procent, och individer med dubbel diabetes hade kraftigt ökad risk för såväl mikrovaskulära som makrovaskulära komplikationer jämfört med enbart typ 1-diabetes, oberoende av glukoskontroll [18], en bild som i allt väsentligt liknar den i en subgruppsanalys i DCCT (Diabetes control and complications trial) [20]. Helt nyligen visades i en svensk studie att ökande BMI vid typ 1-diabetes hos män var associerat med ökad risk för mortalitet, kardiovaskulär sjukdom och hjärtsvikt [22]. Det har även rapporterats att obesitas och insulinresistens kan interagera med immunsystemet och därmed aggravera den autoimmuna attacken [23].

Slutligen visar en fallbeskrivning att man även kan drabbas av trippel diabetes: MODY-3 med typ 1-diabetes och metabola syndromet [24].

Sensmoralen i denna rapport är att det ena inte utesluter det andra (eller tredje), något att ha i åtanke inte minst vid en oväntad försämring av glykemisk kontroll. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Sjöholm har uppburit föreläsnings- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, MSD, Astra Zeneca, Sanofi och Pfizer.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:FWEE

REFERENSER

- Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(7):1167-72.
- Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(5):769-77.
- Flannick J, Johansson S, Njolstad PR. Common and rare forms of diabetes mellitus: towards a continuum of diabetes subtypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12(7):394-406.
- Yang Y, Chan L. Monogenic diabetes: what it teaches us on the common forms of type 1 and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2016;37(3):190-222.
- Farilla L, Bulotta A, Hirschberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58.
- Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5991-7.
- Urakami T, Habu M, Okuno M, et al. Three years of liraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 3. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(3-4):327-31.
- Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1797-805.
- Docena MK, Faiman C, Stanley CM, et al. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy. *Endocr Pract*. 2014;20(2):107-11.
- Haddouche A, Bellanne-Chantelot C, Rod A, et al. Liver adenomatosis in patients with hepatocyte nuclear factor-1 alpha maturity onset diabetes of the young (HNF1A-MODY): Clinical, radiological and pathological characteristics in a French series. *J Diabetes*. Epub 5 jun 2019. doi: 10.1111/1753-0407.12959.
- 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(6608):455-8.
- Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest*. 1997;99(4):582-91.
- Maltoni G, Zucchini S, Scipione M, et al. Onset of type 1 diabetes mellitus in two patients with maturity onset diabetes of the young. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(2):208-12.
- Lindgren CM, Widén E, Tuomi T, et al. Contribution of known and unknown susceptibility genes to early-onset diabetes in Scandinavia: evidence for heterogeneity. *Diabetes*. 2002;51(5):1609-17.
- Urbanová J, Rypáčková B, Procházková Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level. *Diabet Med*. 2014;31(4):466-71.
- McDonald TJ, Colclough K, Brown R, et al. Islet autoantibodies can discriminate maturity-onset diabetes of the young (MODY) from type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(9):1028-33.
- Andersen MK, Sterner M, Forsén T, et al. Type 2 diabetes susceptibility gene variants predispose to adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(9):1859-68.
- Merger SR, Kerner W, Stadler M; DPV Initiative; German BMBF Competence Network Diabetes mellitus. Prevalence and comorbidities of double diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;119:48-56.
- Cleland SJ. Cardiovascular risk in double diabetes mellitus – when two worlds collide. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(8):476-85.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: »double diabetes« in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30(3):707-12.
- Kietsiriroj N, Pearson S, Campbell M, et al. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2609-18.
- Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI, mortality, and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: findings against an obesity paradox. *Diabetes Care*. 2019;42(7):1297-1304.
- Redondo MJ, Evans-Molina C, Steck AK, et al. The influence of type 2 diabetes-associated factors on type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1357-64.
- Bowden SA, Hoffman RP. Triple diabetes: coexistence of type 1 diabetes mellitus and a novel mutation in the gene responsible for MODY3 in an overweight adolescent. *Pediatr Diabetes*. 2008;9(2):162-4.

SUMMARY

Double diabetes – a metabolic challenge

In Northern Europe, we are used to classifying diabetes as either type 1 or type 2 (with some exceptions). These exceptions include secondary diabetes (e.g. gestational diabetes, after pancreatectomy, steroid therapy, etc.) and monogenic diabetes. However, the fact that one can actually suffer from (at least) two different types of diabetes, simultaneously or consecutively, is rarely discussed. This article describes a case of monogenic diabetes with autoantibodies against the β -cell antigen GAD-65. The existence, and implications, of other constellations of »double diabetes« are discussed.