

# Atypisk diabetes – en diagnostisk utmaning

## FEM FALL BESKRIVS

**Olika former av diabetes.** Under grundutbildningen lärde många av oss att klassificera diabetes efter olika kliniska karaktäristika i två huvudsakliga grupper, typ 1-diabetes (T1D) eller typ 2-diabetes (T2D), och några ovanliga typer (se nedan).

T1D anses bero på en autoimmun attack av antikroppar, bland annat mot  $\beta$ -cellsantigenet GAD-65, med destruktion av de insulinproducerande  $\beta$ -cellerna. T1D kallades tidigare barn-/ungdomsdiabetes baserat på att incidensen av sjukdomen är som högst i dessa åldrar [1]. T1D kan dock debutera i alla åldrar, och dessutom finns en variant av T1D, LADA (latent autoimmune diabetes in adults), en relativt långsamt progredierande autoimmun destruktion av  $\beta$ -cellerna hos något äldre individer [2].

T2D är mer en kardiovaskulär livsstilssjukdom där motionsbrist och kaloriöverskott medför visceral fetma med åtföljande insulinresistens som hos genetiskt predisponerade individer resulterar i manifest diabetes [3]. T2D kallades tidigare åldersdiabetes beroende på att prevalensen ökar med stigande ålder. Som vi kommer att se nedan är denna beteckning numera helt missvisande. T2D har även kallats icke insulinberoende diabetes, ett epiteta som också är vilseledande då åtminstone 30 procent av patienterna med T2D förr eller senare behöver tilläggsbehandling med insulin i någon form beroende på en progressiv förlust av  $\beta$ -celler [4]. Det finns även beskrivet en speciell form av T2D, ketosbenägen T2D (»Flatbush diabetes«), som inte är ovanlig hos individer av afrikansk etnicitet [5, 6].

Både T1D och T2D är polygena sjukdomar där både miljöfaktorer och ärftlighet (framför allt vid T2D) spelar roll, men där de precisa genetiska defekterna och dessas arvsång och penetrans är okända. Nyligen publicerade studier har visat att både T1D och T2D är betydligt mer komplexa och heterogena sjukdomar än man tidigare trott [7-10].

Utöver dessa grupper finns bland annat ovanliga typer av monogen diabetes, till exempel olika former av MODY (maturity-onset diabetes in the youth), varav det för närvarande finns inte mindre än elva kända subtyper [10, 11]. MODY svarar för blott 2-3 procent av all diabetes i västvärlden, även om mycket talar för en kraftig underdiagnostik. Vid MODY är de genetiska defekterna (vanligtvis heterozygota) kända och ärvs autosomalt dominant, vilket innebär att ett barn till en MODY-patient i princip löper 50 procents risk att själv drabbas av sjukdomen (den faktiska risken beror på mutationens penetrans).

### Åke Sjöholm,

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

### Fallbeskrivningar

**Patient 1.** Patienten är en tidigare väsentligen frisk 45-årig man med nydebuterad diabetes. Han hade under två veckors tid haft klassiska katabola symtom i form av polyuri, polydipsi, kraftig viktnedgång och kräkningar. På akutmottagningen var patienten perifert kall, hypotensiv och takypnoisk. Hans P-glukos var 68 mmol/l och P-C-peptid 0,337 nmol/l. Artärgas visade pH 7,03, basöverskott -25 mmol/l och B-ketoner 7,4 mmol/l, således en grav diabetisk ketoacidosis. Han överfördes till IVA med intravenöst insulin och vätska. Under vårdtiden på sjukhuset blev han insatt på basal-bolus insulin subkutant och hemskrevs med diagnosen T1D med ketoacidosis.

Vid återbesök 6 veckor senare hade patienten ett BMI på 35,5 kg/m<sup>2</sup> och ett HbA<sub>1c</sub> på 91 mmol/mol. Hereditärt fanns ett flertal fall av T2D på både modernet och fadernt. Han var negativ för autoantikroppar mot GAD-65 och IA-2 och uppvisade nu en robust insulinproduktion med en basal nivå av C-peptid på 1,78 nmol/l som efter måltid steg till 2,45 nmol/l. Diagnosen ändrades till T2D. Målnivå för HbA<sub>1c</sub> sattes till < 42 mmol/mol, och patienten fick behandling med GLP-1R-agonisten Trulicity (dulaglutid) i veckoberedning tillsammans med kombinationstabletten Synjardy (empagliflozin + metformin). Tio veckor senare återbördades patienten till primärvården med ett HbA<sub>1c</sub> på 36 mmol/mol och fP-glukos ~ 5 mmol/l. Vid avstämning 10 mån senare låg HbA<sub>1c</sub> fortfarande på 36 mmol/mol, patienten mätte utmärkt, hade avvecklat nästan allt insulin och på denna tid gått ned 26 kg i vikt.

Detta fall illustrerar att dogmen att patienter med T2D inte drabbas av ketoacidosis är en myt. Att denna patient utvecklade grav ketoacidosis var sannolikt orsakat av en temporär hämning av insulinsekretionen (initialt låg C-peptid på 0,337 nmol/l) på grund av kraftig hyperglykemi (P-glukos 68 mmol/l), så kallad glukostoxicitet, för vilket  $\beta$ -cellen är mycket känslig [12]. Insulinproduktionen återhämtar sig, som i detta fall, när den akuta glukostoxiciteten hävts med insulinbehandling. På lång sikt finns i dag betydligt attraktiva alternativ än insulin vid T2D för att åstadkomma en kraftfull antidiabetisk effekt utan risk för hypoglykemi och med viktnedgång i stället för viktuppgång.

### HUVUDBUDSKAP

- Under grundutbildningen lärde många av oss att klassificera diabetes efter olika kliniska karaktäristika.
- Dagens kliniska verklighet, och den era av precisionsmedicin vi nu går in i, är emellertid inte alltid kongruent med gårdagens skolbok.
- Termerna barn-/ungdomsdiabetes respektive åldersdiabetes samt insulinberoende respektive icke insulinberoende diabetes är numera helt obsoleta.
- Tvärtemot vad som ofta lärs ut kan grav ketoacidosis förekomma vid nydebuterad typ 2-diabetes, sannolikt på grund av övergående paralytisk av insulinsekretionen orsakad av glukostoxicitet.
- Här beskrivs fem autentiska fall av diabetes med atypiska karaktäristika som utgör en diagnostisk utmaning.

**Patient 2.** En 18-årig kvinna kom på nybesök från barnkliniken. Hon diagnostiserades med T2D vid blott 13 års ålder. Hennes far fick T2D vid 48 års ålder, och patienten hade ett BMI på 35,2 kg/m<sup>2</sup> och ett HbA<sub>1c</sub> på 77 mmol/mol. Hon behandlades med basal-bolus insulin samt metformin och rapporterade betydande hypoglykemi-problematik. Patienten var negativ för autoantikroppar mot GAD-65 och IA-2 och hade en mycket god insulinproduktion med en basal nivå av C-peptid på 1,32 nmol/l som efter måltid steg till 1,87 nmol/l.

Allt insulin och metformin avslutades och ersattes med Trulicity tillsammans med kombinationstabletten Synjardy (empagliflozin/metformin). Målnivå för HbA<sub>1c</sub> sattes till < 42 mmol/mol. Molekylärgenetisk analys fann inga hållpunkter för monogen diabetes (MODY 1-3). I Sverige utförs diagnostik av MODY 1-3 vid Skånes universitetssjukhus i Malmö (<https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/laboratoriemedicin/remisser/diabetes-mody-diagnostik.pdf>).

Tre månader efter nybesöket hade patienten gått ned 10 kg i vikt, hade ett HbA<sub>1c</sub> på 40 mmol/mol och var insulinfri.

Lärdomen av detta fall är att T2D ingalunda är en »åldersdiabetes«. Även om T2D hos 13-åringar ännu är ovanlig i vårt land, är det sannolikt att en ökning kommer att ses i takt med stigande BMI. I USA är upp till 45 procent av all nydiagnostiserad diabetes hos barn (< 18 år) T2D [13], speciellt i afroamerikanska och latinamerikanska grupper [14].

**Patient 3.** En 19-årig man remitterades till oss på grund av en diabetes, uppfattad som T2D, som debuterat vid 16 års ålder. Han var tidigare frisk förutom unilateral nefrektomi vid 6 månaders ålder på grund av cystnjure. Analys av autoantikroppar mot GAD-65, IA-2, ICA, ZnT8 och insulin inför nybesöket var negativ. Patienten hade en anständig insulinproduktion med en basal nivå av C-peptid på 0,52 nmol/l som efter måltid steg till 0,98 nmol/l. Han stod på basal-bolus insulin, hade ett BMI på 28,9 kg/m<sup>2</sup> och HbA<sub>1c</sub> 52 mmol/mol.

Uppgiften om neonatal cystnjure, tillsammans med patientens atypiska diabetes, väckte misstanken om MODY-5. Patienter med MODY-5, vilket beror på mutationer i HNF-1β (hepatocyt nukleär faktor 1 β), har nämligen ofta cystiska njurförändringar och MODY-5 kallas därför även RCAD (renal cysts and diabetes syndrome) [11]. Inte sällan ses även missbildningar i andra urogenitala organ och pankreasatrofi. Radiologisk diagnostik bekräftade att pankreas var liten och att ett flertal kortikala cystor fanns i den kvarvarande njuren. Vid MODY-5 är det rekommendabelt med nära samverkan mellan diabetologer och njurmedicinare, eftersom dessa patienter har en hög risk att utveckla dialyskrävande njursvikt före 45 års ålder [11]. Eftergranskning av den bortopererade njurens histologi visade förändringar som vid multicystisk renal dysplasi med en blandning av primitiva glomeruli, cystor och primitiv vävnad. Ärftlighet är inte obligat vid MODY; nya data visar att ca 50 procent av fallen har spontana (de novo) mutationer, och i vissa fall visar sig patienten de facto ha en annan far än han/hon trott.

Kontakt togs med University of Exeter, som är världsledande i fältet. På deras hemsida finns även en kostnadsfri och användbar risk-kalkylator (<https://www.diabetesgenes.org/mody-probability-calculator>) som

visade 75 procent MODY-risk för patienten. I Exeter analyserades förekomsten av samtliga 50 i dag kända orsaker till monogen diabetes med NGS-metodik (next generation sequencing), men med negativt utfall. Detta utesluter emellertid inte nödvändigtvis MODY, utan innebär endast att dagens sekvenseringsmetodologi inte kunnat påvisa några avvikelser i de MODY-gener vi känner till i dag. Icke-kodande mutationer och epigenetiska lesioner undslipper exempelvis upptäckt. »Typiska« MODY-patienter, men med negativ diagnostik, brukar benämnas MODY-X. Genom analys av »type 1 diabetes genetic risk score« kunde man i Exeter utesluta T1D.

Mot bakgrund av att patienten befunnits ha en icke-autoimmun, icke-insulinopen diabetes insattes GLP-1R-agonisten Ozempic (semaglutid) tillsammans med kombinationstabletten Synjardy. På grund av svårartat illamående och kräkningar (utan ketos) med svag effekt av symtomlindrande behandling, ersattes Ozempic med tidigare insulinregim med god effekt. Patientens diabetes bedöms inte som atypisk T2D,

---

**»Lärdomen av detta fall ... är att man bör ha MODY i åtanke om patienten är autoantikroppsnegativ och har en välbevarad insulinproduktion.«**

---

utan som MODY-X [pers medd, professor A T Hattersley, University of Exeter, 2 nov 2019].

Lärdomen av detta fall är återigen att inte alla tonåringar a priori kan förutsättas ha T1D utan att man bör ha MODY i åtanke om patienten är autoantikropps-negativ och har en välbevarad insulinproduktion.

**Patient 4.** En 25-årig kvinna remitterades från ett universitetssjukhus för fortsatt behandling av diabetes. Patienten hade opererats för kranyofaryngiom 2001 med postoperativ strålning. Hon utvecklade efter detta ett flertal hypofysära hormonella svikter som är substituerade. Vid 16 års ålder diagnostiserades hon med diabetes. Patientens mor fick T2D i 30-årsåldern.

Vid nybesöket hade patienten ett BMI på 29,4 kg/m<sup>2</sup> och ett HbA<sub>1c</sub> på 81 mmol/mol. Hon behandlades med NPH-insulin, metformin 500 mg 1+1+2 och Victoza (li-raglutid) 1,8 mg/d samt substitutionsdoser av hydrokortison, Levaxin (levotyroxin), Genotropin (somatropin), Minirin (desmopressin), prasteron och Prionelle (etinylöstradiol/levonorgestrel). Hon hade tidigare provat olika natriumglukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmare mot sin diabetes men reagerat med uttalade genitala svampinfektioner. Patienten var negativ för autoantikroppar mot GAD-65 och IA-2 och hade en basal nivå av C-peptid på häpnadsväckande 10 nmol/l, indikerande en synnerligen kraftfull insulinproduktion sekundär till vad som måste vara en grav insulinresistens. Intressant nog hade hennes läkare vid diabetesdiagnosen noterat en brunaktig missfärgning på halsen - acanthosis nigricans? PPAR-γ-agonisten pioglitazon insattes därför i form av kombinationstabletten Competact (innehållande även metformin). Målnivå

för HbA<sub>1c</sub> sattes till < 42 mmol/mol. Två månader senare hade HbA<sub>1c</sub> sjunkit till 51 mmol/mol och på grund av frekventa hypoglykemier avslutades allt insulin och i stället ökades Competact, vilket resulterade i ett HbA<sub>1c</sub> på 37 mmol/mol några månader senare.

Analys av monogen diabetes i Exeter, med fokus på gener involverade i insulinresistens, t ex INSR, PPARG eller DYRK1B (<https://www.diabetesgenes.org/tests-for-diabetes-subtypes/a-new-test-for-all-mody-genes/>), utföll negativ.

Lärdomen av detta fall är att överväga möjligheten av sekundär diabetes, även hos unga individer, och att PPAR- $\gamma$ -agonisten pioglitazon, som hamnat i skymundan av GLP-1-baserad terapi och SGLT2-hämmare, kan vara mycket effektiv i fall av grav insulinresistens.

**Patient 5.** Patienten är en 31-årig man som vid 10 års ålder diagnostiserades med diabetes som klassades som typ 1 och behandlades med insulin i 10 år. På grund av massiv hereditet och mycket lågt insulinbehov väcktes misstanke om MODY. Patienten, liksom en syster, visade sig mycket riktigt vara heterozygot för en mutation i enzymet glukokinas och diagnostiserades följaktligen med MODY-2.

MODY-2 beror på inaktiverande mutationer i glukokinas, som uttrycks i bland annat de insulinproducerande  $\beta$ -cellerna och i levern [11]. Glukokinas är en kritisk komponent i  $\beta$ -cellens glukosavkänning, och heterozygota defekter i detta enzym resulterar i lindrig fastehyperglykemi som kan vara asymtomatisk i många år och ofta upptäcks som bifynd.

Patienten klarade sig, som förväntat, utmärkt på enbart kostbehandling i 10 år. Han sökte därefter akutmottagningen på grund av 3 månaders polyuri, polydipsi, trötthet och 20 kg viktnegång. P-glukos var 29 mmol/l och HbA<sub>1c</sub> 117 mmol/mol. Arteriell blodgas och elektrolytstatus var utan anmärkning och B-ketoner 0,2 mmol/l. Patienten lades in på akutsjukvårdsavdelning med basal-bolus insulin. Analys av autoantikroppar mot GAD-65 visade 314 E/ml (referensvärde < 5) och mot IA-2 513 E/ml (referensvärde < 7,5), således en starkt autoimmun process och en liten insulinproduktion med en nivå av C-peptid som endast steg från 0,26 nmol/l till 0,42 nmol/l på måltidsstimulering. Patienten visade sig vara mycket känslig för insulin,

kanske inte så oväntat då glukokinas även uttrycks i glukagonproducerande  $\beta$ -celler i pankreas och i glukoskänsliga neuron i CNS [15, 16].

Denna patient har således drabbats av två sorters diabetes, dels en medfödd monogen form (MODY-2), dels en förvärvad autoimmun form (T1D) riktad mot kända  $\beta$ -cellsantigener. Detta är oväntat och överraskande, då MODY-2 och autoimmun diabetes inte har något gemensamt vad gäller  $\beta$ -cells dysfunktion. Mutationen i glukokinas gör  $\beta$ -cellens insulinsekretion mindre känslig för glukos, medan den autoimmuna processen medför apoptotisk celldöd, två fundamentalt olika mekanismer.

Samexistens av MODY och autoantikroppar mot kända  $\beta$ -cellsantigener är ovanlig men inte unik, och en siffr på 1 procent har rapporterats [17]. Emellertid är den överväldigande majoriteten av dessa fall inte associerade med de typiska katabola manifestationerna av T1D med uttalad hyperglykemi. Enligt uppgifter i litteraturen har tidigare endast fem fall av overt autoimmun diabetes hos patienter med MODY-2 publicerats [17-20].

Lärdomen av detta fall är att det ena inte utesluter det andra, något att ha i åtanke inte minst vid en oväntad försämring i glykemisk kontroll hos en patient med tidigare stabil diabetes.

## Slutord

Denna genomgång illustrerar svårigheterna att korrekt diagnostisera, och därmed korrekt behandla, vid diabetes som inte ser ut som i skolboken. T2D kan förekomma hos tonåringar, vanligen vid positiv hereditet och högt BMI som redan kan vara stigmatiserande för en ung människa. Att då ytterligare riskera att höja BMI med insulin, inte sällan i höga doser, är knappast rätt väg att gå 2020 när utmärkta alternativ att i stället åstadkomma motsatsen med samtidig organprotektion och utan risk för hypoglykemi finns. Vid atypiska karaktäristika hos unga patienter med diabetes bör man ha MODY i åtanke, liksom att patienter kan ha flera typer av diabetes samtidigt. ○

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

Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:19250*

## REFERENSER

- Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):635-50.
- Grill V. LADA: a type of diabetes in its own right? *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(3):174-7.
- Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 2019;576(7785):51-60.
- U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes.* 1995;44(11):1249-58.
- Sjöholm Å. Ketosis-prone type 2 diabetes: a case series. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:684.
- Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-prone diabetes (Flat-bush diabetes): an emerging worldwide clinically important entity. *Curr Diab Rep.* 2018;18(11):120.
- Ahqvist E, Storm P, Käräjämäki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361-9.
- Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, et al. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1500-20.
- 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.
- Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(5):769-77.
- 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.
- Weir GC. Glucolipotoxicity,  $\beta$ -cells, and diabetes: the emperor has no clothes. *Diabetes.* 2019;69(3):273-8.
- Fagot-Campagna A, Narayan KM, Imperatore G. Type 2 diabetes in children. *BMJ.* 2001;322(7283):377-8.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419-29.
- Matschinsky FM, Wilson DF. The central role of glucokinase in glucose homeostasis: a perspective 50 years after demonstrating the presence of the enzyme in islets of Langerhans. *Front Physiol.* 2019;10:148.
- De Backer I, Hussain SS, Bloom SR, et al. Insights into the role of neuronal glucokinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;311(1):E42-55.
- Garrahy A, Mijares Zamuner MB, Byrne MM. An evolving spectrum of diabetes in a woman with GCK-MODY. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019:EDM180145.
- 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.
- Maltoni G, Zucchini S, Martini AL, et al. Clinical heterogeneity in the same generation of siblings with GCK/MODY 2. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(1):e1-3.
- Fendler W, Malachowska B, Baranowska-Jazwiecka A, et al; PolPeDiab Study Group. Population-based estimates for double diabetes amongst people with glucokinase monogenic diabetes, GCK-MODY. *Diabet Med.* 2014;31(7):881-3.

## SUMMARY

### Atypical diabetes – a diagnostic challenge

In medical school, we learned how to classify diabetes according to different clinical characteristics. However, at the dawn of the precision medicine era, it is clear that today's clinical reality is not always congruent with textbook teachings. The terms juvenile vs. elderly-onset diabetes, as well as insulin-dependent vs. non-insulin dependent diabetes, have become obsolete. Contrary to what is often taught, severe ketoacidosis may occur in newly-diagnosed type 2 diabetes, probably due to transient paralysis of insulin secretion caused by glucose toxicity. Patients may also suffer from two or more forms of diabetes simultaneously or consecutively. Five authentic cases of diabetes with atypical characteristics that pose diagnostic challenges are presented here.