

# 10 år med BDD-studien har gett bättre diabetesdiagnos hos barn

## STUDIENS ANALYSBATTERI ÄR NU KLINISK RUTIN OCH KUNSKAPEN OM OLIKA DIABETESSJUKDOMAR HAR ÖKAT

**Annelie Carlsson**, docent, överläkare, Lunds universitet; Skånes universitetssjukhus (koordinator)

**Gun Forsander**, adj professor, överläkare, Sahlgrenska akademien; Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

**Sten Ivarsson**, professor emeritus, Lunds universitet; Clinical Research Centre (CRC), Malmö

**Helena Elding Larsson**, docent, överläkare

**Åke Lernmark**, senior professor, konsult; båda Lunds universitet; Skånes universitetssjukhus, Malmö

**Johnny Ludvigsson**, senior professor, överläkare, Linköpings universitet; Universitetssjukhuset, Linköping

**Claude Marcus**, professor, överläkare, Karolinska institutet; Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm (ordförande)  
● claudemarcus@ki.se

**Martina Persson**, barnläkare, Sachsska barn- och ungdomssjukhuset, Stockholm

**Ulf Samuelsson**, barnläkare, lektor, Linköpings universitet; Universitetssjukhuset, Linköping; samtliga Styrgruppen för bättre diabetesdiagnos (BDD)

Det har länge funnits både kliniska och vetenskapliga skäl att försöka optimera diabetesdiagnostiken bland barn i Sverige. Incidensen av typ 1-diabetes har ökat under lång tid (Figur 1), och även typ 2-diabetes har ökat bland ungdomar i stora delar av världen. Detta har medfört en oro att diabetes hos barn felklassificeras, med suboptimal vård som effekt.

Barnläkarföreningens sektion för diabetes och endokrinologi bjöd därför in alla barndiabetologer i Sverige till en diskussion om hur diagnostiken skulle kunna förbättras. Så småningom utkristalliserades den forskargrupp som skapade studien BDD (Bättre diabetesdiagnos) med målsättning att förbättra diagnostiken av barn med diabetes för att undvika felbehandling och för ökad kunskap om varför incidensen av typ 1-diabetes är så hög och fortsätter att öka.

Den här översikten avser att ge en bild av kunskapsläget kring barndiabetesdiagnostik i dag och vilka förändringar som skett under de 10 år som BDD funnits.

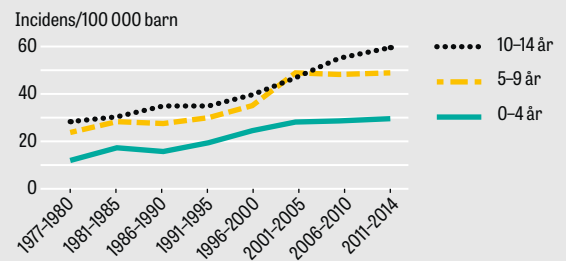
### Analys från BDD-studien blir klinisk rutin

BDD startade med att barn med nydebuterad diabetes erbjöds att delta i studien. Blodprov analyserades för kända autoantikroppar mot diabetes samt HLA-genotyp. Även C-peptidnivå analyserades för att bättre diskriminera mellan olika diabetestyper. Efter något år adderades autoantikroppar mot zinktransportör till analyserna [1]. Redan under det första helåret, 2006, var anslutningen hög; 75 procent av barnen med diabetes registrerades i BDD, och i dag är mer än 95 procent av svenska barn som får diabetesdiagnos med i BDD-studien. Barn med ovanliga typer av diabetes som inte sköts av diabetesteamen på barnklinikerna kommer inte alltid med i BDD.

Det blev så småningom uppenbart att det förelåg ett kliniskt värde i att få information om antikropps-nivåer, HLA-typer och C-peptidnivå för att barn med nyupptäckt diabetes snabbt skulle få rätt diagnos och behandling. Barnläkarföreningen beslutade därför för 2011 att rekommendera barnklinikerna att införa dessa analyser som klinisk rutin (Figur 2). Det ekonomiska ansvaret för att genomföra testningarna kom därmed på de enskilda klinikerna, och samtliga barnkliniker har accepterat denna kostnad för förbättrad diagnostik.

I det amerikanska diabetesförbundets (American Diabetes Association; ADA) rekommendationer står sedan länge att klassifikation av typ 1-diabetes bekräftas med HLA-typning och analys av ö-cells-autoantikroppar [2]. Så vitt vi vet är Sverige det första

**FIGUR 1. Incidens av typ 1-diabetes i Sverige**



► Diabetesincidens bland barn i olika åldrar i Sverige under 1977–2014. (Data från Gisela Dahlquists register [till och med 2006] och från Swediabkids.)

och, än så länge, enda landet i världen som har omsatt denna rekommendation i praktiken och som på ett systematiskt sätt omsätter nya kunskaper om diabetessjukdomarnas genetiska etiologi och biomarkörer i praktiskt kliniskt arbete.

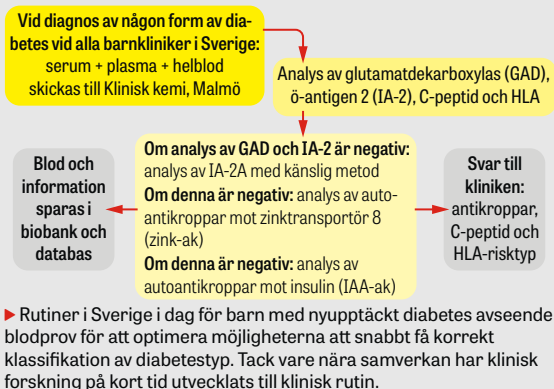
### Typ 1 vanligaste diabetesformen bland svenska barn

Det finns en mängd olika former av diabetes (Fakta 1). Den vanligaste formen bland svenska barn och ungdomar är typ 1-diabetes, som beror på insulinbrist till följd av destruktion av betacellerna i bukspottkörteln. Betacellsdestruktionen pågår ofta under flera år,

### HUVUDBUDSKAP

- Den svenska studien BDD (Bättre diabetesdiagnos) har pågått i tio år. Data har samlats in från 8 000 barn med diabetes.
- Analys av HLA-genotyp, diabetesautoantikroppar och C-peptidnivå vid insjuknande i diabetes förbättrar diagnostiken av såväl typ 1- och typ 2-diabetes som monogen diabetes (MODY). Dessa analyser är nu klinisk rutin.
- Om ett barn med diabetes inte har diabetesautoantikroppar och har HLA-typer kopplade till låg risk för typ 1-diabetes bör genetisk MODY-diagnostik övervägas. Patienter med MODY ska ha specifik behandling.
- Typ 2-diabetes är ovanlig bland barn i Sverige. Snabb diagnos och behandling är dock viktigt för den långsiktiga prognosen.
- Det är svårt att initialt ställa rätt diabetesdiagnos. Man bör därför efter 1 år ta ställning till om diagnosen är korrekt.

**FIGUR 2. Rutiner för korrekt diabetesdiagnos**



då autoantikroppar mot olika betacellsantigener kan detekteras innan symtom på insulinbrist uppträder och diagnosen manifest diabetes kan ställas. Sjukdomen går aldrig i långtidsremission med den behandling som är tillgänglig i dag, och behandlingen ställer stora krav på patienten och familjen.

## HLA-typer vid typ 1-diabetes

Typ 1-diabetes hör till gruppen HLA-associerade cell- eller organspecifika autoimmuna sjukdomar, som också omfattar celiaki, reumatoid artrit, Hashimotos sjukdom, Addisons sjukdom och flera andra. Dessa sjukdomars genetik är starkt kopplad till de HLA-gener som styr hur immunsystemet reagerar på infektioner. Det är känt sedan 1970-talet att typ 1-diabetes är kopplad till HLA-typerna DR3 och DR4 [3]. Senare analyser har visat att närliggande DQA1\*05:01-B1\*02:01 (DQ2) respektive DQA1\*03:01-B1\*03:02 (DQ8) förklarar en större del av risken [4].

En fiktiv familj som har de olika HLA-DQ-haplotyperna DQ2, DQ8 och DQA1\*01:02-B1\*06:02 (DQ6) (som är en skyddande haplotyp) kan beskriva hur barnen slumpmässigt kan arva olika risk för typ 1-diabetes. Ett barn som föds med genotypen DQ2/DQ8 har den högsta risken att tidigt utveckla autoimmunitet mot pankreasöarnas betaceller och i ung ålder få typ 1-diabetes [5, 6]. Ett barn som bär på DQ6 i kombination med DQ2 eller DQ8 kommer sannolikt inte att få diabetes före 12-13 års ålder men kanske senare i livet, eftersom den skyddande effekten avtar med stigande ålder [6].

Gener i HLA-regionen på kromosom 6 är kopplade till autoimmuniteten riktad mot betacellerna och inte till själva insjuknandet i diabetes.

## Autoantikroppar vid typ 1-diabetes

Vid typ 1-diabetes förekommer autoantikroppar mot insulin (IAA), mot antigen i betacellerna (islet antigen A [IA-2A]) och mot glutamatdekarboxylas (GAD65A) och zinktransportör 8 (ZnT8A). Autoantikroppar mot insulin som ses hos barn, ofta redan vid 1-3 års ålder, är starkt kopplade till HLA-DR4-DQ8, medan autoantikroppar mot GAD65A är kopplade till DR3-DQ2 [7]. Autoantikroppar mot IA-2A är sällan primära utan kommer oftare efter GAD65A och insulin-autoantikroppar och är associerade med att diabetesdiagnos kan ställas snabbare. IA-2A-autoantikroppar

## FAKTA 1. Olika typer av diabetes

TYP 1-DIABETES är autoimmun och den absolut vanligaste diabetesformen bland barn i Sverige. Insulinbehandling krävs alltid.

TYP 2-DIABETES orsakas av insulinresistens och oförmåga att kompensera med ökad insulinfrisättning. Typ 2-diabetes är kopplad till övervikt och förekommer inte bland yngre barn. Sjukdomen ska behandlas med viktnedgång, fysisk aktivitet och specifika typ 2-diabetes-läkemedel.

LADA (latent autoimmune diabetes of the adult): långsamt utvecklad autoimmun diabetes som därför kan likna typ 2-diabetes; ses ibland hos ungdomar med fetma.

MODY (maturity onset diabetes in young): en dominant ärftlig diabetes vars svårighetsgrad varierar med den genetiska bakgrunden. MODY diagnostiseras i alla åldrar och ska därför alltid finnas med som differentialdiagnos då den inte ska behandlas som typ 1-diabetes.

DIABETES PÅ GRUND AV PANKREASSKADA: alla former av skada på pankreas, cystisk fibros, trauma eller pankreatit kan ge diabetes av insulinbristtyp.

FARMAKOLOGISKT INDUCERAD DIABETES: behandling främst med höga doser glukokortikoider kan ge en oftast transient diabetes.

MIDD (maternally inherited diabetes and deafness) är en mitokondriell mutation som ger insulinbrist och dövhet. MIDD kan drabba barn, och dövhet kommer oftast före diabetes.

NEONATAL DIABETES är en heterogen grupp av sjukdomar, ofta orsakade av mutationer vilka avgör prognosen. Cirka 50 procent av fallen är övergående.

GRAVIDITETSDIABETES beror liksom typ 2-diabetes på en oförmåga att öka insulinmängderna vid insulinresistens, vilken uppkommer fysiologiskt under graviditet.

är kopplade till DR4-DQ8 men intressant nog negativt associerade med DR3-DQ2 [6, 8].

## Nya generationens sekvensering kan ge ökad förståelse

En förutsättning för att identifiera nya vägar att förebygga diabetes i framtiden är sannolikt att man i detalj förstår den genetiska bakgrunden till den autoimmuna reaktionen mot betacellerna. Nya generationens sekvensering (NGS) (massiv parallell DNA-sekvensering) eller andra generationens sekvensering (AGS) är tekniker som möjliggör snabb, säker och relativt billig analys av stora mängder DNA.

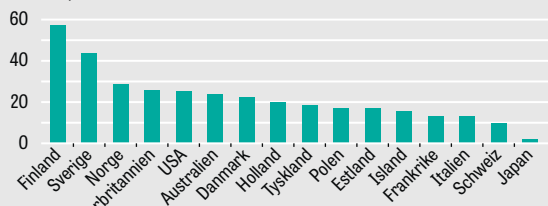
BDD har nyligen med hjälp av NGS bestämt vilka HLA-DR-alleler som är kopplade till fynd av olika uppsättning av autoantikroppar [9]. HLA-typning med NGS är således ett viktigt steg på vägen mot ökad förståelse av vilka HLA-gener som bidrar till risken för betacellsautoimmunitet och typ 1-diabetes [9].

## Typ 1-diabetesgenetik utanför HLA-systemet

Andra gener än HLA bidrar i mindre utsträckning till risken för typ 1-diabetes. I familjer med två eller flera personer med typ 1-diabetes visades DR3-DQ2- och DR4-DQ8-haplotyperna bidra till ca 60 procent av den ärftliga risken [10]. Detta uppfattades som att det bor-

**FIGUR 3. Incidens av typ 1-diabetes i olika länder**

Incidens/100 000 barn i åldern 0-14 år



► Skillnader i diabetesincidens för barn och ungdomar i olika länder. (Data från IDF Diabetes atlas 2011.)

de finnas andra genetiska faktorer som på ett avgörande sätt kunde avgöra risken för typ 1-diabetes.

Omfattande ärfthlighetsstudier med helgenomundersökningar (genome-wide association studies; GWAS) av genetiska varianter har genomförts. Ett stort antal (mer än 50) kandidatgener för typ 1-diabetes har rapporterats [10], varav en del också är riskfaktorer för andra autoimmuna sjukdomar [11]. Dessa geners bidrag till risken för typ 1-diabetes är dock begränsad, och informationen är ännu inte kliniskt användbar [2].

Intressant nog finns det också genetiska varianter som ökar risken för uppkomst av betacellsautoantikroppar men inte för diabetes [12]. Autoantikroppar är således snarare en markör för autoimmun aktivitet än en direkt orsak till diabetessjukdom.

### Stora skillnader i typ 1-diabetesincidens

I Sverige är förekomsten av typ 1-diabetes sedan länge hög. Incidensen har ökat under flera decennier med ca 2-3 procent per år, och debutåldern har sjunkit (Figur 1); incidensen av typ 1-diabetes hos barn och ungdomar är dubbelt så hög i dag som för 30 år sedan [13]. Samma trend ses i många andra länder [14], men Finland, följt av Sverige, har fortfarande den högsta typ 1-diabetesincidensen i världen (Figur 3).

Trots intensiv forskning vet vi inte varför incidensen är dubbelt så hög i Sverige som i Tyskland och Polen och fem gånger högre i Finland än i Estland, två länder med genetiskt nästan identisk befolkning [15]. Den snabba ökningen och den uttalade geografiska variationen tyder på att miljöfaktorer spelar en avgörande roll.

I både Sverige [16] och andra länder [17, 18] har det visats att vissa HLA-genotyper som på 1980-talet inte var associerade med risk för typ 1-diabetes nu omkring 30 år senare har förskjutits till att bli riskgenotyper. Denna förändring över tid har sannolikt bidragit till ökningen av typ 1-diabetesincidensen och avspeglar en förändrad interaktion mellan genom och miljö [16].

Redan 1927 föreslogs att ett samband kan finnas mellan virusinfektion och diabetesinsjuknande [19]. Något specifikt virus av betydelse har dock inte kunnat påvisas, även om enterovirus och sannolikt även andra virus kan accelerera övergången från subklinisk till manifest diabetessjukdom [20].

I BDD-studien har vi snarare sett motsatsen; H1N1-influensaepidemin och vaccinationen mot H1N1-influensa var associerade med minskat insjuknande i typ 1-diabetes bland de yngsta barnen [21]. Det har även

tidigare föreslagits att virusinfektioner kanske kan förlängsamma insjuknandet i typ 1-diabetes [22].

Föreslagna bidragande orsaker som studerats är överdriven hygien, kostfaktorer som tidig introduktion av komjölk och gluten samt vitamin D-brist.

Faktorer som förknippas med insjuknande i typ 2-diabetes som stress, övervikt och minskad fysisk aktivitet leder till ökad insulinresistens och betacellsstress och kan möjligen hos genetiskt predisponerade individer också leda till en autoimmun reaktion och öka risken för typ 1-diabetes [23]. BDD-studien har funnit att övervikt och fetma i kombination med vissa HLA-typer är associerat med ökad risk att utveckla typ 1-diabetes [24].

Ö-amyloidpolypeptid (islet amyloid polypeptide; IAPP) är en peptid med autokrina och parakrina effekter som frisätts tillsammans med insulin från betacellerna i bukspottkörteln. Vi har funnit att vissa barn med typ 1-diabetes kan ha mycket höga cirkulerande nivåer av ö-amyloidpolypeptid (på samma sätt som tidigare visats för typ 2-diabetes) [25], vilket också kan antyda liknande patogenes hos vissa individer med typ 1- och typ 2-diabetes.

### Typ 2-diabetes hos barn är en mycket allvarlig sjukdom

Typ 2-diabetes har historiskt varit sällsynt bland barn och ungdomar. I samband med den globala ökningen av barnfetma på 1990-talet började det uppmärksammas att typ 2-diabetes blev allt vanligare bland ungdomar, först i USA men även i många andra länder [26]. Med ökande grad av fetma bland barn i Sverige ökar de diagnostiska svårigheterna, eftersom också barn med fetma kan få typ 1-diabetes. Det finns även exempel på barn i Sverige som behandlats för fetma, där diagnosen typ 1-diabetes blivit allvarligt försenad då diabetessymtom som viktnedgång tolkats som framgångsrik fetmabehandling.

Ärfthligheten för typ 2-diabetes är uttalad; det är sällsynt att ungdomar får typ 2-diabetes utan att nära släktingar har typ 2- eller graviditetsdiabetes. Genetiken är dock helt annorlunda än vid typ 1-diabetes: patienter med typ 2-diabetes har samma fördelning av HLA-DQ-haplotyper som bakgrundsbefolkningen [27].

Typ 2-diabetes hos ungdomar och unga vuxna är en mycket allvarlig sjukdom med nästan dubbelt så hög risk för för tidig död som vid typ 1-diabetes och även en högre risk för snabb progress av följsjukdomar [28, 29]. Behandlingen måste vara kraftfull direkt vid diagnos för ett lyckat resultat hos ungdomar [30]. Studier på både ungdomar och vuxna tyder på att ordentlig viktnedgång (tex med fetmakirurgi) leder till att typ 2-diabetes i hög utsträckning kan gå i fullständig remission under många år. Detta gäller endast om viktnedgången sker kort tid efter diagnos av typ 2-diabetes, och fler ungdomar än vuxna går i remission efter fetmakirurgi [31, 32].

Sammantaget visar dessa studier att det är angeläget att identifiera individer som insjuknar i typ 2-diabetes så tidigt som möjligt för långsiktigt effektiv behandling. I Sverige är typ 2-diabetes fortfarande ovanlig bland ungdomar, trots att det prediabetiska tillståndet förhöjt fasteglukos (IFG) är 2-3 gånger vanligare i Sverige än i både Tyskland och Polen [33]. Det är möjligt att förhöjt fasteglukos inte har samma prediktiva värde hos ungdomar som hos vuxna [34]. Cirka

**FAKTA 2. MODY-typer och påverkan på insulinfrisättning**

DE FLESTA KÄNDA MODY-MUTATIONER sitter i transkriptionsfaktorer, som på olika sätt påverkar reglering av insulinproduktionen. Glukokinasmutationerna gör att det krävs mer glukos för insulinfrisättning, men den totala förmågan att frisätta insulin påverkas inte.

GLUKOS SOM TAS IN I CELLEN metaboliseras till ATP. ATP aktiverar depolarisation som ökar kalciuminflödet, vilket leder till insulinfrisättning. Mängden ATP styr således hur mycket insulin som frisätts.

95 procent av alla barn som insjuknar i diabetes i Sverige i dag har typ 1-diabetes.

**MODY – dominant ärftlig diabetes**

Det finns även andra typer av diabetes än typ 1 och typ 2 som drabbar barn. MODY (maturity onset diabetes of the young) är samlingsnamnet för dominant ärftlig diabetes som generellt inte är insulinberoende under barnaåren och som är mycket heterogen avseende behandling och prognos. Prevalensen av MODY i diabetespopulationen är olika i olika länder beroende på dels att prevalensen av typ 1-diabetes varierar kraftigt, dels att förekomst av MODY-mutationer också varierar. I Sverige är prevalensen inte tidigare klarlagd.

Vissa mutationer medför långsamt försämrad insulinproduktion, vilket innebär att sjukdomen successivt förvärras. Dit hör HNF-1-alfa (hepatocyte nuclear factor-4- $\alpha$ ) och HNF-4-alfa (äldre benämning på MODY 1 och MODY 3). Under barndomen behandlas de bäst med sulfonylureapreparat och inte med insulin [35].

Glukokinasdefekter (tidigare MODY 2) karakteriseras av förhöjt fasteblodssocker. Bukspottkörteln's betaceller reagerar först på höga glukosnivåer med frisättning av insulin, »glukostermostaten« är inställd på högre glukosvärden, men i övrigt är betacellsfunktionen och glukosregleringen helt normal (Fakta 2). Individer med glukokinasdefekter identifieras accidenellt i alla åldrar och behöver ingen behandling trots att HbA<sub>1c</sub> kan ligga över de rekommenderade nivåerna vid diabetesbehandling [36]. När dessa patienter diagnostiseras tidigt i barndomen får de ofta, felaktigt, diagnosen typ 1-diabetes. Detta innebär att barnen i onödan behandlas med insulin med allt vad det innebär av komplikationer, oro och onödiga sjukvårdskontroller.

Bland vuxna och ungdomar med många släktingar med diabetes är MODY en differentialdiagnos till typ 2-diabetes. Tidigare kunde patientens vikt användas som diagnostiskt hjälpmedel. Patienter med MODY var normalviktiga, medan patienter med typ 2-diabetes var överviktiga eller led av fetma. I ett samhälle där en stor andel av befolkningen är överviktig eller lider av fetma blir den bilden missvisande, eftersom övervikt naturligtvis inte skyddar mot MODY.

Merparten av patienterna med MODY kan numera diagnostiseras med sekvensering av de gener där förändringar kan ge MODY. Fortfarande finns dock en mindre grupp patienter med MODY där orsaken är okänd.

Ett pågående projekt försöker klarlägga förekomsten av MODY bland barn med diabetes i Sverige och

**»Cirka 95 procent av alla barn som insjuknar i diabetes i Sverige i dag har typ 1-diabetes.«**

i vilken utsträckning dessa fall blir identifierade som MODY. Över 4 000 barn och ungdomar under 18 år med diagnosen diabetes som deltog i BDD-studien mellan 2005 och 2010 har inkluderats i denna studie. De som inte hade några av autoantikropparna GAD65A, IA-2A, IAA eller ZnT8A, dvs ca 10 procent av barndiabetespopulationen, sekvenserades för de fyra kända MODY-varianterna som har relevans för den här populationen.

Våra preliminära resultat tyder på att 10-20 procent av barnen i BDD-studien som inte har autoantikroppar vid debut har någon variant av MODY, dvs ca 1,5 procent av alla barn som insjuknar i diabetes före 18 års ålder i Sverige. En stor grupp barn som visade sig ha MODY behandlades med insulin helt i onödan. Detta styrker att man bör överväga att sekvensera MODY-generna hos samtliga barn med diabetes där diabetesautoantikroppar saknas och C-peptidnivåer och övrig klinik inte starkt talar för typ 2-diabetes.

Även om det är ovanligt bör det finnas barn med MODY även bland barn med diabetesautoantikroppar, dvs patienter som vi inte identifierar när vi sekvenserar dem som saknar autoantikroppar. Diabetesautoantikroppar finns hos 1-2 procent av den friska populationen [37], och 1-2 procent av barn med både typ 2-diabetes och MODY har också autoantikroppar.

Det bör således finnas enstaka barn med lindrig, välkontrollerad diabetes som felaktigt fått diagnosen typ 1-diabetes men som i stället har MODY eller typ 2-diabetes. På motsvarande sätt finns det också barn med MODY som också fått typ 1-diabetes, eftersom MODY-genetik inte skyddar en individ från risken att utveckla typ 1-diabetes.

För att dessa barn ska få korrekt diagnos och behandling krävs, trots avancerad diagnostik, även i framtiden att barnläkaren är vaksam och reagerar när den kliniska bilden avviker från den förväntade.

**Klinisk diagnostik och BDD-studien**

Den viktigaste kliniska slutsatsen i BDD-studien är att HLA-typning i kombination med analys av C-peptidnivå och ö-cellsautoantikropparna IA-2A, GAD65A, IAA och ZnT8A gör det möjligt att bättre klassificera sjukdomen efter det att diagnosen diabetes har ställts. I ca 7 procent av fallen kunde den initiala klassificeringen ifrågasättas och utredning riktas mot förekomst av MODY (monogen diabetes), typ 2-diabetes eller sekundär diabetes. Barn som är autoantikroppsnegativa och har höga C-peptidnivåer och HLA-typer som är associerade med låg risk för typ 1-diabetes har hög sannolikhet att ha annan typ av diabetes, tex MODY eller typ 2-diabetes. Som diskuterats ovan kring MODY är diagnoskriterierna dock inte helt strikta, och 5-10 procent av barn med kliniskt helt säkerställd typ 1-diabetes är autoantikroppsnegativa [38]. BDD har därför skickat ut rekommendationer och diagnosförslag snarare än slutliga diagnoser till klinikerna, som därefter

tagit ställning till huruvida tex sekvensering av de kända MODY-generna ska genomföras.

C-peptidnivå ger kompletterande information utöver HLA och autoantikroppar, inte minst vad gäller förlopp och risk för komplikationer. C-peptidnivån vid insjuknandet är generellt hög hos patienter med typ 2-diabetes, låg vid typ 1-diabetes och inom normalvariationerna vid MODY [39].

Mycket låg C-peptidnivå, och därmed uttalad insulinbrist vid typ 1-diabetes, bidrar till ökad kunskap om vilket behandlingsbehov som föreligger. På samma sätt tyder höga eller mycket höga C-peptidnivåer vid typ 2-diabetes på uttalad insulinresistens. För patienter med övervikt och fetma under puberteten kan typ 1-diabetes bli manifest trots god kvarvarande insulinsekretion på grund av den uttalade insulinresistensen och det därmed höga insulinbehovet. Ofta sjunker C-peptidnivån hos dessa patienter snabbt, särskilt hos flickor [39, 40]. Detekterbara C-peptidnivåer flera år efter diabetesinsjuknandet hos patient med lågt insulinbehov och bra HbA<sub>1c</sub>-värde kan indikera att patienten inte har typ 1-diabetes.

Kostnaden för analyserna av C-peptidnivå, autoantikroppar och HLA, omkring 1 500 kronor per nyinsjuknad diabetespatient, är rimlig både ekonomiskt och kliniskt eftersom ett antal patienter därmed kan sparas daglig insulinbehandling och frekventa blodsockerkontroller och mottagningsbesök.

Utöver att HLA-typen vägs in när det är oklart vilken typ av diabetes en patient har, påverkar HLA-typen även risken för att celiaki ska utvecklas; 10 procent av alla barn med diabetes utvecklar också celiaki. Har patienten inte HLA-typen DQ2 och/eller DQ8 är risken att utveckla celiaki mycket låg. Detta är en viktig prognostisk information för patienten och reducerar mängden onödiga kontroller.

Även autoantikroppar mot tyreoidperoxidase och tyreoglobulin (båge markörer för Hashimotos sjukdom) analyserades i BDD-studien, eftersom risken för tyreoidit är ökad hos patienter med typ 1-diabetes. I Sverige har 6 procent av barn med diabetes också fått behandling med T4 [41]. Prognostiskt viktigt, utöver stegrat TSH, är tyreoidperoxidase och GAD-autoantikroppar [41].

## Bättre diagnostik och ökad kunskap med BDD-studien

BDD-studien har bidragit till förbättrad diagnostik av diabetes hos barn och ungdomar, ökad kunskap om sjukdomarnas förlopp, flera intressanta vetenskapliga resultat och ökat intresse och engagemang för pediatrik diabetologi i Sverige. Det finns dock mycket som återstår innan vi förstår diabetesjukdomarnas uppkomstmekanismer så väl att vi kan förebygga dem. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Lernmark är medlem i rådgivande kommitté vid Diamed Medical AB, Stockholm. Claude Marcus medverkar i kliniska studier som finansieras av Novo Nordisk; han är dessutom rådgivare åt Oriflame Wellness AB, Itrim AB, McDonald's Sweden AB och Sigrid Therapeutics AB.

Citera som: *Läkartidningen. 2018;115:EXDS*

## REFERENSER

- Vaziri-Sani F, Delli AJ, Elding-Larsson H, et al. A novel triple mix radiobinding assay for the three ZnT8 (ZnT8-RWQ) autoantibody variants in children with newly diagnosed diabetes. *J Immunol Methods*. 2011;371(1-2):25-37.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-80.
- Nerup J, Christy M, Kromann H, et al. HLA and insulin-dependent diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 1979;55(Suppl 2):8-13.
- Owerbach D, Hägglöf B, Lernmark A, et al. Susceptibility to insulin-dependent diabetes defined by restriction enzyme polymorphism of HLA-D region genomic DNA. *Diabetes*. 1984;33(10):958-65.
- Knip M, Ilonen J, Mustonen A, et al. Evidence of an accelerated B-cell destruction in HLA-Dw3/Dw4 heterozygous children with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29(6):347-51.
- Graham J, Hagopian WA, Kockum I, et al. Diabetes Incidence in Sweden Study Group; Swedish Childhood Diabetes Study Group. Genetic effects on age-dependent onset and islet cell autoantibody markers in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(5):1346-55.
- Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. TEDDY Study Group. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study. *Diabetologia*. 2015;58(5):980-7.
- Delli AJ, Vaziri-Sani F, Lindblads B, et al; Better Diabetes Diagnosis Study Group. Zinc transporter 8 autoantibodies and their association with SLC30A8 and HLA-DQ genes differ between immigrant and Swedish patients with newly diagnosed type 1 diabetes in the Better Diabetes Diagnosis study. *Diabetes*. 2012;61(10):2556-64.
- Zhao LP, Alshiekh A, Zhao M, et al; Better Diabetes Diagnosis (BDD) Study Group. Next-generation sequencing reveals that HLA-DRB3, -DRB4, and -DRB5 may be associated with islet autoantibodies and risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65(3):710-8.
- Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1646-54.
- Kumar V, Wijmenga C, Xavier RJ. Genetics of immune-mediated disorders: from genome-wide association to molecular mechanism. *Curr Opin Immunol*. 2014;31:51-7.
- Törn C, Hadley D, Lee HS, et al; TEDDY Study Group. Role of type 1 diabetes-associated SNPs on risk of autoantibody positivity in the TEDDY study. *Diabetes*. 2015;64(5):1818-29.
- Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al; Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60(2):577-81.
- Egrov FM. Why is type 1 diabetes increasing? *J Mol Endocrinol*. 2013;51(1):R1-13.
- Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010;32(4):457-67.
- Resic-Lindehammer S, Larsson K, Ortqvist E, et al. Temporal trends of HLA genotype frequencies of type 1 diabetes patients in Sweden from 1986 to 2005 suggest altered risk. *Acta Diabetol*. 2008;45(4):231-5.
- Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1546-9.
- Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet*. 2004;364(9446):1699-700.
- Gundersen E. Is diabetes of infectious origin? *J Infect Dis*. 1927;41(4).
- Stene LC, Oikarinen S, Höyty H, et al. Enterovirus infection and progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the Diabetes and Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetes*. 2010;59(12):3174-80.
- Svensson M, Ramelius A, Nilsson AL, et al; Better Diabetes Diagnosis (BDD) study group. Antibodies to influenza virus A/H1N1 hemagglutinin in Type 1 diabetes children diagnosed before, during and after the SWEDISH A(H1N1) pdm09 vaccination campaign 2009-2010. *Scand J Immunol*. 2014;79(2):137-48.
- Boettler T, von Herrath M. Protection against or triggering of type 1 diabetes? Different roles for viral infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(1):45-53.
- Ludvigsson J. Why diabetes incidence increases - a unifying theory. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:374-82.
- Carlsson A, Kockum I, Lindblad B, et al; Swedish Better Diabetes Diagnosis Study Group. Low risk HLA-DQ and increased body mass index in newly diagnosed type 1 diabetes children in the Better Diabetes Diagnosis study in Sweden. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(5):718-24.
- Paulsson JF, Ludvigsson J, Carlsson A, et al. High plasma levels of islet amyloid polypeptide in young with new-onset of type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014;9(3):e93053.
- Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr*. 2005;146(5):693-700.
- Leslie RD, Palmer J, Shloot NC, et al. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59(1):13-20.
- Constantin MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3863-9.
- Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA*. 2017;317(8):825-35.
- TODAY Study Group; Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247-56.
- Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al; Teen-LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med*. 2016;374(2):113-23.
- Olbers T, Beamish AJ, Gronowitz E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity (AMOS): a prospective, 6-year, Swedish nationwide study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(3):174-83.
- Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, et al. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(1):40-5.
- Hagman E, Danielsson P, Brandt L, et al. Association between impaired fasting glycaemia in pediatric obesity and type 2 diabetes in young adulthood. *Nutr Diabetes*. 2016;6(8):e227.
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia*. 2010;53(12):2504-8.
- Besser RE, Shields BM, Hammersley SE, et al. Home urine C-peptide creatinine ratio (UCPCR) testing can identify type 2 and MODY in pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(3):181-8.
- Till AM, Kenk H, Rjasanowski I, et al. Autoantibody-defined risk for type 1 diabetes mellitus in a general population of schoolchildren: results of the Karlsburg Type 1 Diabetes Risk Study after 18 years. *Diabet Med*. 2015;32(8):1008-16.
- Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(1):45-50.
- Samuelsen U, Lindblad B, Carlsson A, et al; Better Diabetes Diagnosis study group. Residual beta cell function at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents varies with gender and season. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(1):85-9.
- Ludvigsson J, Carlsson A, Deli A, et al. Decline of C-peptide during the first year after diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):203-9.
- Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al; Better Diabetes Diagnosis Study Group. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease already at type 1 diabetes diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;102(4):1277-85.

## SUMMARY

## Better Diabetes Diagnoses in Sweden

The Swedish study Better Diabetes Diagnosis (BDD) has now been ongoing for ten years and detailed information and blood samples have been collected from more than 8000 children and adolescents with newly diagnosed diabetes. We have been able to demonstrate that by means of HLA diabetes antibodies and C-peptide the discrimination between type one and type 2 diabetes is improved. These analyses are therefore included in the clinical check-up for all children and adolescents in Sweden who are diagnosed with diabetes. Type 1 diabetes is by far the most prevalent type of diabetes among Swedish

children and adolescents. Type 2 diabetes is still relatively rare in Sweden but it is urgent to obtain a correct diagnosis as the long-term prognosis depends on a prompt pharmacological treatment. Monogenic diabetes (MODY) is also important to identify early. We therefore recommend that sequencing of MODY genes should be performed if an individual with newly-diagnosed diabetes is auto-antibody negative and has an HLA pattern associated with low risk for type 1 diabetes. However, despite these analytical tools it can be difficult to make the correct diabetes diagnosis initially. It is therefore prudent to re-evaluate the diabetes diagnosis after one year.