

# Atypisk type 1-diabetes

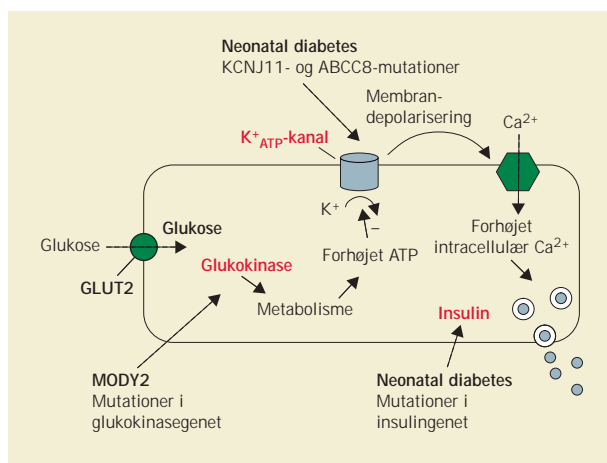
## Det Danske Selskab for Børne- og Ungdomsdiabetes

Læge Sven Pörksen, overlæge Birthe S. Olsen & professor Henrik B. Mortensen

I molekylærbiologisk forskning har man påvist atypiske former for (type 1) diabetes. Således kan mutationer i KCNJ11 (KIR6.2)- og ABCC8 (SUR1)-generne eller i insulingenet (INS) (**Figur 1**) medføre en tidligt opstået diabetes, der fænotypisk ligner autoimmun type 1-diabetes (1-3). Lidelsen begynder oftest før 6-7 måneders-alderen, og da diabetes fremkaldt af mutationer i KCNJ11- og ABCC8-generne hyppigt kan behandles med sulfonylurinstof, er det væsentligt, at de opdages tidligt [1]. I et nyligt publiceret studie med 24 børn og unge med nydiagnosticeret diabetes uden autoantistoffer var en 14-årig dreng heterozygot for en mutation i ABCC8-genet. Det tyder på, at mutationerne også kan forekomme hos ældre patienter uden autoantistoffer.

Autoantistofnegative børn og unge, der har flere generationers ophobning af diabetes i familien, kan have mutationer i andre gener: HNF4A (MODY1), GCK (MODY2) eller HNF1A (MODY3) [1] eller insulingenet. Diabetes forekommer også ved forskellige syndromer hos børn, f.eks. Wolframs syndrom (diabetes insipidus og diabetes mellitus, atrofi af nervus opticus, sensorineural døvhed), der skyldes en mutation i WFS1-genet og Rogers syndrom (megaloblastær anæmi, sensorineural døvhed og diabetes), der skyldes en mutation i SLC19A2-genet. Maternel transmission af muteret mitokondrie-DNA kan medføre diabetes, der ofte er associeret med døvhed og vækstproblemer [1].

Monogene diabetesformer er sjældne, men genetisk variation har stor betydning også for polygene diabetesformer. Polymorfier i flere gener er associeret med risiko for udvikling af type 1- og type 2-diabetes og til sygdommens kliniske forløb [2]. Nyere undersøgelser tyder på, at almindelige genetiske variationer også spiller en rolle i den fysiologiske homøostase og kan interferere med blodsukkerkontrollen og restbetacellefunktionen ved type 1-diabetes [3, 4]. Genetisk variation, der påvirker blodsukkerkontrollen, er en ny udfordring i forbindelse med optimering af diabetesbehandlingen hos højrisikoindivider. Der kan således være forskellige diabetiske fænotyper, som er relateret til det enkeltes individs genetiske og immunologiske baggrund. Det igen tyder på, at diabetesbehandlingen bør individualiseres allerede ved diagnosen, hvor nogle børn måske bør tilbydes insulinpumpebehandling eller anden intensiv insulinbehandling. Det kan være væsentligt for udvælgelse af unge til interventionsunder-



**Figur 1.** Glukose-sensing – insulinsekretionskoblingen i den pankreatiske beta-celle. Efter optagelsen af glukose via glukosetransporteren (GLUT2) bevirker øgningen af det intracellulære adenosintrifosfat (ATP)-niveau lukning af den ATP-afhængige kaliumkanal (Kir6.2/SUR1). Den efterfølgende membrandepolarisering øger den intracellulære calciumkoncentration, hvilket resulterer i insulinsekretion. Mutationer i gener, der koder for afgørende led i denne proces, kan resultere i en defekt insulinsekretion og derfor i diabetes mellitus. Mutationer i glukokinasegenet kan således medføre MODY2, mens aktiverende mutationer i gener, der koder for K<sup>+</sup>ATP-kanal-underenhederne Kir6.2 og SUR1, der forårsager kanalåbning, medfører neonatal diabetes. Endelig kan mutationer i selve insulingenet resultere i neonatal diabetes.

søgelser, der sigter mod at bevare restbetacellefunktionen over længere tid.

Identifikation af genetiske subgrupper inden for type 1-diabetes er således væsentlig både for behandling, prognose og genetisk rådgivning.

Korrespondance: Sven Pörksen, Diabetesambulatoriet, Børneafdeling L, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: svepor01@glo.regionh.dk

Interessekonflikter: Ingen

### Litteratur

1. Slingerland AS. Monogenic diabetes in children and young adults: challenges for researcher, clinician and patient. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:171-85.
2. Hakonarson H, Grant SFA, Bradfield JP et al. A genome-wide association study identifies KIAA0350 as a type 1 diabetes gene. *Nature* 2007;448:591-5.
3. Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-5.
4. Nielsen LB, Ploug KB, Swift P et al. Co-localisation of the Kir6.2/SUR1 channel complex with glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide expression in human ileal cells and implications for glycaemic control in new onset type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2007;156: 663-71.