

Diagnostik og behandling af maturity onset diabetes of the young type 3

Kathrine Rose^{1*}, Alexander Sidelmann Christensen^{1*}, Heidi Storgaard¹, Sofie Hædersdal¹, Torben Hansen³, Filip Krag Knop^{1,2,3} & Tina Vilsbøll^{1,2,4}

STATUSARTIKEL

- 1) Center for Diabetes-forskning, Gentofte Hospital
 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
 3) Novo Nordisk Fondens Metabolismecenter, Panum Institut, Københavns Universitet
 4) Steno Diabetes Center Copenhagen

Ugeskr Læger
 2018;180:V06170502

Maturity onset diabetes of the young (MODY) er en gruppe af arveligt betingede monogenetiske diabetesformer, som udgør 1-2% af alle tilfælde af diabetes [1]. P.t. er 14 undertyper af MODY identificeret, og hovedparten af dem er meget sjældne. De forskellige undertyper fremgår af **Tabel 1** [2, 3]. Den hyppigste MODY-form (~ 50% af alle) skyldes mutationer i genet hepatocyte nuclear factor 1-alfa (*HNF1A*) og betegnes *HNF1A*-diabetes eller MODY type 3 (MODY3) [4]. I Danmark er 300-400 personer diagnosticeret med MODY3, men 3.000-6.000 estimeres at have sygdommen uden at vide det [5]. Diagnostik af MODY3 er udfordrende og vigtig fordi: 1) Diagnosen giver mulighed for genetisk rådgivning [6], 2) behandlingen afviger fra behandlingen af øvrige diabetesformer [6], og 3) risikoen for både mikro- og makrovaskulære diabetiske komplikationer er på niveau med risikoen ved type 1-diabetes (T1D) og type 2-diabetes (T2D) [7]. Mange

patienter med MODY3 bliver ofte fejlagtigt behandlet med insulin på grund af misklassifikation af deres diabetes type. Selv efter længerevarende insulinbehandling kan patienter med MODY3 ofte opnå signifikant forbedret glykæmisk kontrol og mindre udsving af plasmaglukoseniveau ved at skifte fra insulin til sulfonylurinstof (SU) [8]. Ligesom i anden diabetesbehandling er god glykæmisk kontrol og reduktion af øvrige kardiovaskulære risikofaktorer essentiel for en god prognose. I denne artikel beskrives kliniske karakteristika, diagnostik og behandling af patienter med MODY3.

KLINISK PRÆSENTATION OG DIAGNOSTICERING

Klinisk stilles diagnosen MODY, når følgende karakteristika er opfyldt: 1) hyperglykæmi, 2) autosomal dominant arvegang (diabetes i mindst to på hinanden følgende generationer), 3) tidlig diabetesdebut (mindst et familiemedlem med debut af diabetes før 25-årsalderen), 4) målbart C-peptid i plasma tre år efter diabetesdebut og 5) fravær af pankreatiske autoantistoffer: *glutamatedecarboxylase* (GAD) og *islet cell antibodies* (**Tabel 2**) [6]. Underinddeling af MODY-type og sikker diagnose kræver en gentest. Overordnet er de novo-MODY-mutationer velbeskrevet i litteraturen, men de er en diagnostisk udfordring [10]. Derfor bør gentestning altid overvejes hos unge mennesker (< 35 år), der har diabetes uden tegn på autoimmundiabetes og opfylder et af følgende kriterier: GAD-antistofnegative, mere end et års diabetesvarighed uden insulinbehandling eller målbart C-peptid efter mere end tre års diabetesvarighed. Af **Tabel 2** fremgår, hvilke patienter der skal henvises til gentest.

PATOFYSIOLOGISKE KARAKTERISTIKA VED MODY TYPE 3

Nedsat insulinrespons ved stigende plasmaglukose

Hos raske personer med normal glukosetolerans (NGT) stiger den intracellulære koncentration af adenosintrifosfat (ATP) ved stigende plasmaglukoseniveau pga. øget glukoseoptagelse og glukosemetabolisme. ATP binder og lukker ATP-afhængige kaliumkanaler (K_{ATP} -kanal) og udløser derved depolarisering af cellemembranen. Depolariseringen aktiverer spændingsafhængige calciumkanaler, hvilket udløser eksocytose af insulin fra betacellerne [11]. Patienter med MODY3 har en lavere insulinudskillelse ved stigende plasmag-

TABEL 1

MODY-typer [2, 3].

Typenr.	Gen	Prævalens, % ^a	Risiko for udvikling af diabetiske komplikationer
1	<i>HNF4A</i>	5	Ja
2	<i>GCK</i>	30-50	Nej
3	<i>HNF1A</i>	30-50	Ja
4	<i>IPF1</i>	< 1	Uvis
5	<i>HNF1B</i>	5	Uvis
6	<i>NEUROD1</i>	Meget sjælden	Uvis
7	<i>KLF11</i>	Meget sjælden	Uvis
8	<i>CEL</i>	Meget sjælden	Uvis
9	<i>PAX4</i>	Meget sjælden	Uvis
10	<i>INS</i>	Meget sjælden	Uvis
11	<i>BLK</i>	Meget sjælden	Uvis
12	<i>ABCC8</i>	Meget sjælden	Uvis
13	<i>KCNJ11</i>	Meget sjælden	Uvis
14	<i>APPL1</i>	Meget sjælden	Uvis

...A = alfa; ...B = beta; ABCC = *ATP-binding cassette subfamily C member*; APPL = *adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper*; BLK = B-lymfocytkinase; CEL = carboxyl-ester-lipase; GCK = glukokinase; HNF = hepatocyt nuklearfaktor; INS = insulin; IPF = insulinpromoterfaktor; KCNJ = *potassium voltage-gated channel subfamily J member*; KLF = *Kruppel-like factor*; MODY = *maturity onset diabetes of the young*; NEUROD = *neurogenic differentiation*; PAX = *paired box gene*.

a) Den relative prævalens er afhængig af populationen.

lukose end raske personer [12]. Årsagen til den nedsatte glukoseomsætning er primært nedsat ekspression af glykolytiske og mitokondrielle enzymer. Konsekvensen er en reduceret produktion af ATP, hvilket resulterer i en nedsat insulinsekretion og efterfølgende hyperglykæmi [11, 13]. SU binder til SU-receptor-1, som er en subunit på K_{ATP} -kanalerne, og lukker derved K_{ATP} -kanalerne. SU omgår således de lave glukose- og ATP-koncentrationer i betacellen og øger insulinsekretionen effektivt hos patienter med MODY3 (Figur 1) [14, 15].

Nedsat effekt af inkretinhormoner

Inkretinhormonerne *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) og glukagonlignende peptid 1 (GLP-1) udskilles fra tarmens enteroendokrine celler i forbindelse med fødeindtagelse [16]. Hos personer med NGT spiller GIP og GLP-1 centrale roller i den glukoseafhængige insulinsekretion. Glukoseafhængigheden betyder, at den insulinotrope effekt forekommer ved et plasmaglukoseniveau $> 4\text{-}5$ mmol/l [16]. GLP-1 hæmmer tillige glukagonsekretionen ved et stigende plasmaglukoseniveau [17]. GLP-1's effekter på både insulin- og glukagonproduktionen forklarer den veldokumenterede glukosereducerende effekt af GLP-1-receptoragonister (GLP-1RA). Patienter med MODY3 har en normal sekretion af både GIP og GLP-1, men den insulinotrope effekt ved fysiologiske plasmakoncentrationer for begge hormoner er dog væsentligt reduceret og bidrager til postprandial hyperglykæmi [18]. Blandt an-

TABEL 2

Hvilke patienter og hvornår bør udredes for monogenetisk diabetes?^a

Hyperglykæmi
Autosomal dominant arvegang: diabetes i ≥ 2 på hinanden følgende generationer
Tidlig debut af diabetes: ≥ 2 familiemedlem med debut af diabetes før 25-årsalderen
Målbart C-peptid i plasma 3 år efter diabetesdebut
Fravær af pankreatiske autoantistoffer

MODY = *maturity onset diabetes of the young*.

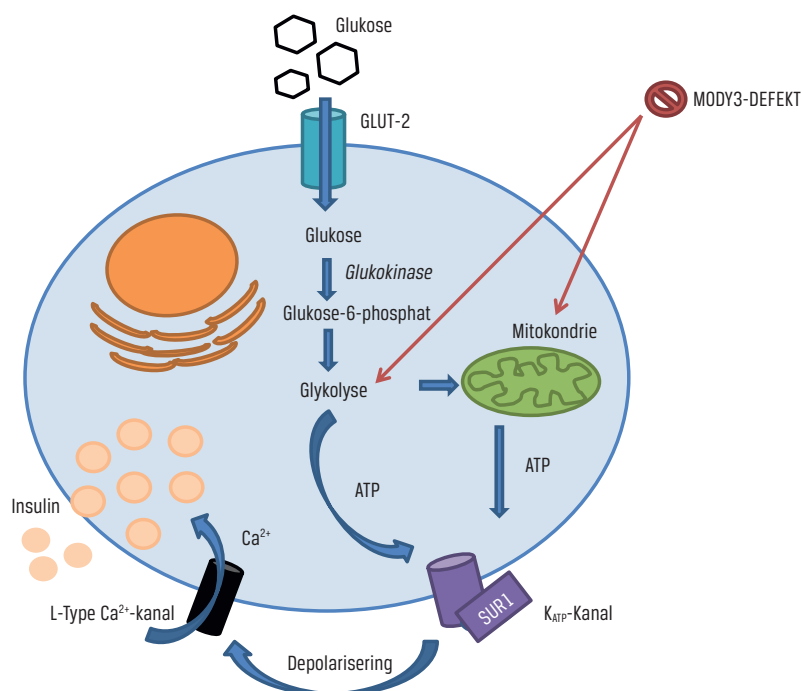
a) Ved mistanke om MODY henvises direkte til Steno Diabetes Center Copenhagen for borgere i Region Hovedstaden eller til endokrinologisk specialafdeling for borgere bosat uden for Region Hovedstaden. Ved fortsat mistanke om MODY kan disse afdelinger rekvirere genetisk udredning. Til støtte for, hvorvidt genetisk testning er relevant, kan anvendes MODY Probability Calculator på www.diabetesgenes.org/content/mody-probability-calculator [9].

det pga. en nedsat glukagonostatisk effekt af GLP-1 ses eleverede postprandiale plasmaniveauer af glukagon hos patienter med MODY3 og T2D [19], hvilket bidrager yderligere til forhøjede plasmaglukoseværdier via øget endogen glukoseproduktion i leveren [20].

Insulinsensitivitet

Patienter med MODY3 har i modsætning til patienter med T2D en normal eller øget insulinsensitivitet [21].

FIGUR 1



Betacelle i pancreas. Betacellen optager glukose fra plasma via glukosetransporter 2 (GLUT2). Hos raske produceres adenosintrifosfat (ATP) fra glukose via glykolyse og citronsyrecyklus. ATP lukker den ATP-afhængig kaliumkanal (K_{ATP} -kanalen). Stigende ATP-niveauer initierer en depolarisering, der aktiverer spændingsafhængige calcium kanaler (L-type- Ca^{2+} -kanal). Stigende calciumkoncentrationer medfører insulinsekretion. Ved *maturity onset diabetes of the young type 3* (MODY3) ses der nedsat ekspression af glykolytiske og mitokondrielle enzymer. Begge dele leder til en nedsat produktion af ATP og dermed en reduceret insulinsekretion ved stigende plasmaglukose. Sulfonylurinstof binder til sulfonylurinstofreceptor-1 (SUR1), en subunit på K_{ATP} -kanalen, og øger derfor insulinsekretionen uafhængigt af glukose- og ATP-koncentrationen i betacellen.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Diagnostik af *maturity onset diabetes of the young* (MODY) er en udfordring, og mange patienter fejldiagnosticeres.
- ▶ MODY bør altid overvejes hos patienter, som har nydiagnosticeret diabetes, er unge og normalvægtige samt har familie med diabetes i flere generationer, bevaret C-peptidproduktion og fravær af pankreatiske antistoffer.
- ▶ Førstevalgsbehandling af MODY type 3 (MODY3) er langtidsvirkende sulfonylurinstoffer (SU). Ved problemer med hypoglykæmi kan kortidsvirkende SU, glukagonlignende peptid 1-receptoragonister og dipeptidylpeptidase 4-hæmmere overvejes som behandlingsalternativ.
- ▶ Metformin anbefales ikke rutinemæssigt til behandling af MODY3. Der foreligger endnu ikke nogen studier om behandling med glitazoner og hæmmere af *sodium glucose transporter 2*, hvorfor de p.t. har en begrænset plads i behandlingen af MODY3.

Glukosuri

Patienter med MODY3 har ofte glukosuri selv ved normale plasmaglukoseværdier [12]. Mutationer i *HNF1A* forårsager nedsat ekspresion af transportproteinet *sodium glucose transporter 2* (SGLT-2). SGLT-2 er lokaliseret i de proksimale renale tubuli og er hos raske personer ansvarlig for 90% af reabsorptionen af den i nyrerne filtrerede glukose. Den nedsatte ekspresion af SGLT-2 hos patienter med MODY3 forårsager derfor et øget tab af glukose i urinen [22].

Fravær af fedme og hyperlipidæmi

I modsætning til patienter med T2D er patienter med MODY3 typisk normalvægtige. Biokemisk ses ofte forhøjet/normalt niveau af højdensitetslipoprotein-kolesterol og normalt niveau af triglycerider [6].

High sensitivity C-reactive protein som biomarkør

High sensitivity C-reactive protein kan anvendes i forskningsmæssig sammenhæng som biomarkør til den fænotypiske adskillelse af MODY3 fra andre diabetesformer. Baggrunden er, at promotoren for C-reaktivt protein-genet binder til *HNF1A* [23].

BEHANDLING

MODY3 er en progressiv sygdom med et kontinuerligt tab af betacellefunktion [15, 24]. Førstevalgsbehandling af glukosereducerende medicin til patienter med MODY3 er langtidsvirkende SU (f.eks. glimepirid, gliclazid og glibenclamid) [15]. Nogle patienter kan i årevis behandles med livsstilsintervention og en lav dosis SU. Andre har behov for insulin eller anden behandling i kombination med SU få år efter diabetesdebut [5]. P.t. findes der ingen studier af adjuverende behandling som supplement til SU. Nedenfor gennemgås evidensen for de ikkeinsulinbaserede behandlingsformer.

Sulfonylurinstof

Det er veldokumenteret, at SU reducerer plasmaglu-

seniveauet særdeles effektivt hos patienter med MODY3 grundet den ovenfor beskrevne effekt på insulinfrigivelsen. P.t. findes der imidlertid kun to kliniske interventionsstudier af kortere varighed, hvor man har dokumenteret effekten af langtidsvirkende SU [15, 20]. I et 12-ugers klinisk overkrydsningsstudie med to perioder på hver seks ugers behandling med henholdsvis gliclazid og metformin fandt man en 5,2 gange større reduktion af fasteplasmaglukose med gliclazid end med metformin hos patienter med MODY3 (absolut reduktion 4,7 vs. 0,9 mmol/l ($p = 0,0007$)). Samme studie viste en fire gange større effekt af gliclazid hos patienter med MODY3 end hos patienter med T2D [15]. Pga. disse fund omtales patienter med MODY3 som »hypersensitive« over for SU [14]. I tråd med dette fandt man under en kombineret måltids- og cykeltest af 15 patienter med MODY3, at 40 % udviklede let hypoglykæmi efter monoadministration af glibenclamid [25]. På trods af risikoen for hypoglykæmi anbefales et langtidsvirkende SU spredt på en eller to doser som førstevalgsbehandling. Ved påbegyndelse af behandling med glimepirid bør en døgndosis aldrig overstige 0,5 mg (halvdelen af startdosis ved T2D). Ved problemer med hypoglykæmi kan kortidsvirkende SU (f.eks. repaglinid) anvendes som alternativ før måltider 3-4 gange dagligt.

Metformin og glitazoner

Metformin er førstevalgsbehandling til patienter med T2D. Metformin og glitazoner virker bl.a. ved at øge insulin sensitiviteten [26]. Metformin har en begrænset effekt på glykæmisk kontrol ved MODY3 pga. normal eller forhøjet insulin sensitivitet [15]. Effekten af glitazoner må ligeledes forventes at være begrænset, men er ikke undersøgt. Om metformin har en plads som supplement til SU hos overvægtige patienter med MODY3, vides ikke.

Dipeptidyl peptidase 4-hæmmere

Hæmmere af enzymet dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) er perorale antidiabetika, der virker ved at øge koncentrationen af endogent aktivt GIP og GLP-1 i blodet [27]. DPP-4-hæmmere er ikke undersøgt systematisk hos patienter med MODY3. Kasuistisk har DPP-4-hæmmere i tillæg til SU vist en betydelig reduktion af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}), forbedring af plasmaglukoseudsving, specielt ved måltider, og en væsentlig stigning i insulinfrigivelse ved intravenøs glukosebelastningstest [27]. Hos patienter med T2D er den plasmaglukose-sænkende effekt af DPP-4-hæmmere knyttet til en øget koncentration af GLP-1 og ikke af GIP [28]. Ved MODY3 tyder studier på, at GIP har en delvist bevaret effekt på insulinudskillelsen [21]. Det kan indikere, at DPP-4-hæmmere er mere potente hos patienter med MODY3 end hos patienter med T2D, men den kliniske

relevans og GIP's bidrag til den glukosesænkende effekt af DPP-4-hæmmere ved MODY3 er uvis.

Glukagonlignende peptid 1-receptoragonister

I et 12-ugers placebokontrolleret overkrydsningsstudie blev 16 patienter med MODY3 behandlet i to perioder på hver seks uger med henholdsvis glimepirid og liraglutid (en GLP-1RA). Glimepirid viste en signifikant større reduktion af fasteplasmaglukose end liraglutid (absolut reduktion: $-2,8 \pm 0,7$ mmol/l og $-1,6 \pm 0,5$ mmol/l ($p = 0,003$)). Dog udløste glimepiridbehandling 18 episoder med mild hypoglykæmi mod kun en episode ved liraglutidbehandling [20]. Studiet viste, at GLP-1RA havde en klinisk relevant glukosesænkende effekt hos patienter med MODY3 og lav risiko for hypoglykæmi. Dette er i tråd med resultaterne af studier af GLP-1RA hos patienter med T2D, hvor risikoen for hypoglykæmi også var lav [29]. Hvis der er problemer med hypoglykæmi ved SU-monoterapi, kan GLP-1RA anvendes som monoterapi.

Sodium glucose transporter 2-hæmmere

SGLT-2-hæmmere reducerer plasmaglukoseniveauet ved at mindske reabsorptionen af den i nyrene filtrerede glukose [30]. Det er ikke klinisk testet, om SGLT-2-hæmmere kan øge den renale udskillelse af glukose yderligere trods nedsat ekspression af SGLT-2 hos patienter med MODY3.

KONKLUSION

MODY3 er en monogen diabetestype, der ofte misklassificeres som enten T1D eller T2D. Misklassifikation medfører ofte suboptimal diabetesbehandling og -kontrol. Gentestning bør overvejes hos alle unge (< 35 år) personer, der har diabetes uden tegn på autoimmun diabetes og opfylder et af følgende kriterier: GAD-antistof negative, mere end et års diabetesvarighed uden insulinbehandling eller målbart C-peptidniveau efter mere end tre års diabetesvarighed. Langtidsvirkende SU er en effektiv behandling til patienter med MODY3 og er derfor førstevalgsbehandling. SU-behandlingen har dog kliniske begrænsninger i form af hypoglykæmi pga. både normal insulinfølsomhed og en stor effekt på insulinfrigivelse. Ved problemer med recidiverende hypoglykæmi bør korttidsvirkende måltidsadministrerede SU forsøges. GLP-1RA reducerer plasmaglukose mindre effektivt, men med en lavere risiko for hypoglykæmi end langtidsvirkende SU. GLP-1RA anbefales derfor ikke brugt rutinemæssigt i klinikken. DPP-4-hæmmere har på kasuistisk basis i kombination med SU vist sig at være særdeles effektive. Metformin, glitazoner og SGLT-2-hæmmere anbefales ikke i behandlingen af MODY3 pga. begrænset effekt og manglende kliniske studier. I tilfælde af at den perorale behandling ikke er tilstrækkelig, bør patienterne overgå til insulinbehand-

ling. P.t. findes der ingen kliniske studier, hvor man har vurderet kombinationsbehandling med flere glukosereducerende lægemidler hos patienter med MODY3. Givet patofysiologien ved MODY3 forekommer en kombinationsterapi med SU og inkretinbaserede lægemidler (DPP-4-hæmmere eller GLP-1RA) at være oplagt. Derfor udfører vores forskningsgruppe i nærmeste fremtid det hidtil største interventionsstudie med patienter med MODY3, hvor SU-monoterapi sammenlignes med en kombination af SU + DPP-4-hæmmere.

SUMMARY

Kathrine Rose, Alexander Sidemann Christensen, Heidi Storgaard, Sofie Hædersdal, Torben Hansen, Filip Krag Knop & Tina Viltsbøll:

Diagnosis and treatment of maturity onset diabetes of the young type 3

Ugeskr Læger 2017;179:V06170502

Maturity onset diabetes of the young type 3 (MODY3) is the most prevalent type of monogenetic diabetes. Treatment guidelines differ from both Type 1 diabetes and Type 2 diabetes. First-line treatment is a long-acting sulphonylurea, which lowers the plasma glucose level effectively, however with the risk of hypoglycaemia. When hypoglycaemia is a problem, short-acting sulphonylureas, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors may be used as alternatives. Metformin, glitazoner and sodium glucose transporter 2-inhibitors have only limited applicability in MODY3. Further research needs to evaluate combinational therapy.

KORRESPONDANCE: Tina Viltsbøll.

E-mail: tina.viltsboell.lauritsen.01@regionh.dk

ANTAGET: 11. oktober 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

*) Delt førsteforfatterskab

LITTERATUR

- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH et al. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504-8.
- Craig ME. Monogenic diabetes: advances in diagnosis and treatment. *Medicographia* 2016;38:98-105.
- Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A et al. Loss-of-function mutations in APPL1 in familial diabetes mellitus. *Am J Hum Genet* 2015;97:177-85.
- Johansen A, Ek J, Mortensen HB et al. Half of clinically defined maturity-onset diabetes of the young patients in Denmark do not have mutations in HNF4A, GCK, and TCF1. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4607-14.
- Østoft SH. Incretin hormones and maturity onset diabetes of the young – pathophysiological implications and anti-diabetic treatment potential. *Dan Med J* 2015;62(9):B4860.
- Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2012;5:101-8.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41:467-73.
- Shepherd M, Pearson ER, Houghton J et al. No deterioration in glycaemic control in HNF-1alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003;26:3191-2.
- Shields BM, McDonald TJ, Ellard S et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1265-72.

10. Stanik J, Dusatkova P, Cinek O et al. De novo mutations of GCK, HNF1A and HNF4A may be more frequent in MODY than previously assumed. *Diabetologia* 2014;57:480-4.
11. Wollheim CB. Beta-cell mitochondria in the regulation of insulin secretion: a new culprit in type II diabetes. *Diabetologia* 2000;43:265-77.
12. Stride A, Ellard S, Clark P et al. Beta-cell dysfunction, insulin sensitivity, and glycosuria precede diabetes in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabetes Care* 2005;28:1751-6.
13. Wang H, Maechler P, Hagenfeldt KA et al. Dominant-negative suppression of HNF-1alpha function results in defective insulin gene transcription and impaired metabolism-secretion coupling in a pancreatic beta-cell line. *EMBO J* 1998;17:6701-13.
14. Søvik O, Njølstad P, Følling I et al. Hyperexcitability to sulphonylurea in MODY3. *Diabetologia* 1998;41:607-8.
15. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003;362:1275-81.
16. Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S et al. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regul Pept* 2003;114:115-21.
17. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39.
18. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young. *Eur J Endocrinol* 2015;173:205-15.
19. Østoft SH, Bagger JI, Hansen T et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young - type 2 and type 3. *Diabetes* 2014;63:2838-44.
20. 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;37:1797-805.
21. Ekholm E, Shaat N, Holst JJ. Characterization of beta cell and incretin function in patients with MODY1 (HNF4A MODY) and MODY3 (HNF1A MODY) in a Swedish patient collection. *Acta Diabetol* 2012;49:349-54.
22. Pontoglio M, Prié D, Cheret C et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000;1:359-65.
23. McDonald TJ, Shields BM, Lawry J et al. High-sensitivity CRP discriminates HNF1A-MODY from other subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1860-2.
24. Pearson ER, Velho G, Clark P et al. Beta-cell genes and diabetes: quantitative and qualitative differences in the pathophysiology of hepatic nuclear factor-1alpha and glucokinase mutations. *Diabetes* 2001;50(suppl 1):S101-S107.
25. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B et al. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006;29:189-94.
26. Rojas LBA, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:6.
27. Kutra B, Klupa T, Skupien J et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients - report of two cases. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:313-6.
28. Nauck MA, Heimesaat MM, Ørskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301-7.
29. Elahi D, McAloon-Dyke M, Fukagawa NK et al. The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7-37) in normal and diabetic subjects. *Regul Pept* 1994;51:63-74.
30. Røder ME, Storgaard H, Rungby J et al. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-inhibitorer til patienter med type 2 diabetes. *Ugeskr Læger* 2016;178:V05160310.