

Monogen diabetes – med fokus på mitokondriell diabetes

Karin Filipsson som representant för nationell arbetsgrupp monogen diabetes
Överläkare, Endokrinologi Lund, Skånes Universitetssjukhus



1

Jävsdeklaration

Jag får och har tidigare fått betalt för föreläsningar, ad boards och framtagande av material från Lilly, Bayer, Sanofi, AstraZeneca, NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, Abbott.



Karin Filipsson Lipödem Lipodystrofier 2025



2

Nationell grupp SFD och SFPED

- Vintern 2021/2022 efter SFD Göteborg – behov att öka kunskap kring monogen diabetes och utarbeta samsyn för omhändertagande
- Intresserade diabetesläkare från vuxen och barn från ffa Göteborg, Lund och Stockholm
- Stöd från SFD och SFPED att genomlysna ett flertal aspekter avseende diagnostik, uppföljning och behandling av monogen diabetes i Sverige
- Medlemmar:
 - Frida Sundberg (Barn, Örebro), Annelie Carlsson (Barn, Lund)
 - Karin Filipsson (Vuxen, Lund), David Nathanson (Vuxen, Stockholm), Sophia Rössner (Vuxen, Stockholm, sammankallande)
 - David Olsson (Barn, genetik, Stockholm), Mikael Oscarson (Vuxen, genetik, Sthlm)



Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson



3

Monogen diabetes

- Monogen diabetes är ett samlingsnamn för de typer av diabetes som orsakas av patogen variant (mutation) i någon gen involverad i kolhydratomsättningen vilken orsakar diabetes (ADA 2020).
- Ca 50 olika gener som är kända
- Vanligaste: MODY, neonatal diabetes, mitokondriell diabetes, lipodystrofi, grav insulinresistens, syndrom-relaterade



Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson



4

Hur gör vi för att klassificera rätt?

Kliniska parametrar

- Ålder vid diagnos
- Vikt (BMI) / viktnedgång
- Ärftlighet
- Duration och grad av symtom
- Kardiovaskulär sjuk eller andra diabeteskomplikationer vid diagnos
- Autoimmun sjukdom (egen, i släkten)
- Läkemedel (kortikosteroider, antipsykotika)
- Annan hormonsjukdom (tyreotoxikos, Cushing, akromegali)
- Akut påverkan på medvetande, andning

Blodprover

- Ketoner i blod
- Lågt pH (acidosis)
- C-peptid
- Autoantikroppar (GAD, IA2, ZnT8)
- Nivå av HbA1c (?)
- Genetisk testning i utvalda fall



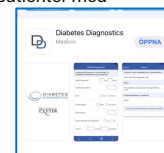
Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson



5

Monogen diabetes

- Monogen diabetes utgör ca 1-6% av all diabetes, beroende på population
- Det är sannolikt så att mer än hälften av alla patienter med monogen diabetes inte har korrekt diagnos.
- När ska monogen diabetes misstänkas?



Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson



6

MODY – de vanligaste av de ovanliga

Gen	Mekanism	Prognos/behandling
GCK (MODY2)	Höjer "termostaten" för glukos	Ingen behandling, inga komplikationer Gravidite!
HN1A (MODY3)	Transkriptionsfaktor beta-cell Glukosuri, benigna leveradenom	Låg dos SU fungerar oftast väl länge Utvecklar komplikationer
HN4A (MODY1)	Transkriptionsfaktor beta-cell Låg födelsevikt, neonatal hypoglykemi	Låg dos SU fungerar oftast Utvecklar komplikationer
HN4B (MODY5)	Transkriptionsfaktor pankreas/njure Njurcystor, hypoMg, exokrin dysfunkt, utförsering	Behandlingsförslag saknas Screening Mg, njurar, lever

SVENSK FÖRENING för DIABETOLOGI
Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson
Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

7

Vad har vi gjort?

- Informationsmaterial för GCK-MODY, HNF1A-MODY, HNF4A-MODY framtagna och presenterade under SFDs möten 2023 och 2024
- Mitokondriell diabetes (MIDD/MELAS)

SVENSK FÖRENING för DIABETOLOGI
Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson
Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

8

m.3243A>G

REVIEW article
Front. Genet. 08 October 2022
doi: 10.3389/fgene.2022.933183

Pathogenic mitochondrial DNA 3243A>G mutation: From genetics to phenotype

- Vanligare än vi tror. Allt från 16-200 fall per 100,000 invånare.
- Endokrina celler relativt energikrävande – vanliga manifestationer

SVENSK FÖRENING för DIABETOLOGI
Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson
Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

9

Mitokondriell sjukdom - heteroplasm

- Varje mitokondrie innehåller flera kopior av mitokondriellt DNA, som i olika grad kan innehålla mutation
- Varje cell innehåller många mitokondrier med olika andel affekterat mitokondriellt DNA
- Därmed blir andel påverkade mitokondrier olika i varje organ och olika mellan varje individ.
- Mycket heterogen fenotyp

SVENSK FÖRENING för DIABETOLOGI
Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson
Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

10

MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) and MELAS (Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) olika fenotyp med samma genetiska orsak

Endocrine manifestations (genotypically heterogeneous): Short stature, Hypoparathyroidism, Hypoadrenalism, Diabetes mellitus, Hypogonadism & Perrault syndrome, Pregnancy-related complications.

Other systemic manifestations: Central nervous system, Sensorineural deafness, Eyes, Heart, Liver failure, Kidney, GI system, Peripheral nervous system, Bone marrow.

SVENSK FÖRENING för DIABETOLOGI
Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson
Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

11

Mitokondriell sjukdom

Genomic testing

1. Direct mtDNA variant/ nuclear gene testing for classic syndromes
2. Mitochondrial genome/ WES/ WGS
3. Consider muscle biopsy for specific circumstances

Management

1. Symptomatic treatments & supportive measures
2. Surveillance for complications
3. Genetic counselling & cascade testing of other family members
4. Reproductive options

SVENSK FÖRENING för DIABETOLOGI
Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson
Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

12

Vem ska ta hand om patienterna?

- Mitokondriella sjukdomar inkluderas i NHV neuromuskulära sjukdomar (Göteborg, Skånes universitetssjukhus, Stockholm)
- Uppföljning ska göras i samråd med dessa enheter
- Fenotyp får till viss del avgöra
- Rekommendation att diabetes bör följas på Endokrinmottagning, vilket då kan inkludera screening av andra organfunktioner



13

Mitokondriell diabetes

- Många ej korrekt diagnostiserade. Typ 1 tidigt i livet, typ 2 hos lite äldre.
- Insulinresistens (defekta mitokondrier i muskler och ev lever) och insulinbrist (beta-celler)
- Medianålder för diabetesdebut ca 40 år, men stor variation.
- Progressiv sjukdom, där teorin är att höga blodsocker snabbar på progression pga försämrad mitokondriell effekt förutom "vanlig åldersprogress".
- Ingen specifik behandling för mitokondrie-defekt.
- Dock omdebatterat med CoenzymQ10, karnitin.



Endocrine Manifestations and New Developments in Mitochondrial Disease

Yi Shiao Ng,^{1,2} Albert Ziahen Lim,^{2,3} Grigoras Panagiotou,² Doug M. Turnbull,^{1,2} and Mark Walker¹ *Endocr Rev* (Oct 2021)

Mitokondriell diabetes 250416 Karin F

14

Mitokondriell diabetes

- Behandlingsmål: som annan diabetes
- Kanske ännu strängare blodsockermål, då det är känt att höga blodsocker leder till nedsatt mitokondriell funktion över tid.
- Inte ovanligt med högt LDL, men statiner och ezetimib påverkar mitokondrier negativt.
- Individuell prognos. Utökad screening
- Kost: Undvika lång fasta, undvika katabolism
- Träning/fysisk aktivitet till viss nivå mycket bra (stimulerar mitokondrier), men alltid mat före och efter!
- Ketoacidos förekommer

Livsstilsförändringar

Metformin?

DPP4-hämmare

GLP-1-analog ?

SGLT2-hämmare ?

Sulphonylurea

Glitazon

Insulin

Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

Endocrine Manifestations and New Developments in Mitochondrial Disease
Yi Shiao Ng,^{1,2} Albert Ziahen Lim,^{2,3} Grigoras Panagiotou,² Doug M. Turnbull,^{1,2} and Mark Walker¹ *Endocr Rev* (Oct 2021)

15

Screening vid m.3243A>G (?)

- Enligt litteratur svar korrelation mellan heteroplasmigrad och organpåverkan.
- Vanlig diabetescreening
- Tidigt följa njurparametrar inkl eGFR och ev iohexolclearance (svårbedömt muskelmassa)
- Utgångsbedömning hörsel och syn (med frågeställning mitokondriell sjukdom), men sedan endast vid symtom
- Leverprover?
- EKG, UKG – hur ofta?
- Sköldkörtel, bisköldkörtel – relativt lätt
- Hypokortisolism vid klinisk misstanke?
- Neurologi?
- Muskulära symtom, g-i-symtom som tecken till energibrist?



Uppföljning

Diabetes följs avseende komplikationer som vid andra typer av diabetes, men patienten bör också inkluderas för uppföljning av bred organpåverkan. Uppföljning vid mitokondriell sjukdom bör göras i samråd med experter inom Nationell högspecialiserad vård.

16

Graviditet

- Om ej känd diabetes är det vanligt med gestationsdiabetes
- Vanligare med hypertoni
- Mycket vanligt med prematur förlösning innan grav v 37 (50%)
- Vanligare med värksvaghet och akut kejsarsnitt (25%)
- Energibrist? Dietistkontakt för kaloriberäkning under graviditet?
- Preimplantatorisk genetisk diagnostik

Graviditet

Vid konstaterad graviditet rekommenderas snar kontakt med specialistmåravården. Blodsocker bör följas under graviditet, även om den gravida kvinnan ännu inte har manifest diabetes. Det finns en ökad risk för prematur förlösning, organpåverkan och pre-eklampsi.



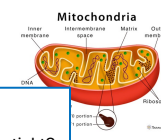
Mitokondriell diabetes 250416 Karin Filipsson



17

Släktutredning kan bli omfattande

- Alla mitokondrier ärvs från modern (maternalt inärvad).
- Varje oocyt innehåller olika mängd sjuka och friska mitokondrier. En väsentligen frisk mamma kan därför få barn med mycket symtom och vice versa



Frågor som kvarstår (till klinisk genetik):
Heteroplasm i relevant för en individ?
Ska verkligen alla släktingar diagnosticeras genetiskt?



Släktutredning

Påvisad genetisk variant i mitokondriell DNA ger ett behov av en bred släktutredning, då anlaget alltid förs vidare på modern. Remiss till klinisk genetik rekommenderas inkl information till fertila kvinnor för risk att förs anlaget vidare. Vid provtagning anses genetiskt material från urin bättre överensstämma med riskbedömning för organpåverkan jämfört med blodprov.

pediatrisk diabetes

18


Nationell grupp SFD och SFPEd

20101 Svensk Förening för Diabetologi (SFD) och Svensk Förening för Endokrinologi och diabetes (SFPEd)

Information till läkare och diabetessjukvårdare
Maternalt förärfad Diabetes and Deafness (MIDD) orsakad av patogen genetisk variant i mitokondriell DNA (m.3242A>G) – en kort förordning
OBS! Detta informationsblad kan INTE ersätta den dispense-konsep som krävs för omhändertagande av patienter.

Allmän
 Ovanliga typer av diabetes orsakade av en genetisk variant i någon gen involverad i blodsockerreglering betecknas somgen diabetes. Det finns i nuläget drygt 50 sådana kända gener, varav majoriteten är gener i cellkärnan DNA. En av de mer vanliga av dessa ovanliga diabetesformer förklaras dock av en genetisk variant i mitokondriell DNA, och betecknas Maternalt förärfad Diabetes and Deafness (MIDD). Detta informationsblad är framtaget för att ge en överblick över mitokondriell diabetes, samt särskilda behov avseende behandling, uppföljning och släktnedning. Den vanligaste genetiska variant som orsakar klinisk bild MIDD hedras m.3242A>G. Detta är samma genetiska variant som även orsakar den kliniska bilden Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Besvärsomgången för dock nu utöver förklarade när den genetiska diagnosen är känd. Därför är m.3242A>G-associerat syndrom en mer korrekt beskrivning, då fenotypen är extrem varierande, men denna beteckning har ännu inte blivit generellt accepterad. Här kommer tillståndet att betecknas MIDD, då informationen rör diabetes. En patogen variant i ovan nämnda gen orsakar en defekt i den aeroba mitokondriella andningskedjan (okkoxeringskedjan). Eftersom alla celler i kroppen innehåller mitokondrier kan därmed kan alla organ i kroppen drabbas av nedsatt funktion.
 Mitokondrier äro endast på målceller i kroppen. Vid MIDD hos modern blir också oocyte på olika antal friska respektive drabbade mitokondrier. Detta innebär att en förhållandevis frisk kvinna kan få ett sjukligt barn och vice versa. I differentieringen eller beaktning språk-genetiskt-afkändade mitokondrier i olika antal till olika stamceller, vilket också börjar till heterogen fenotyp. Detta innebär att en kvinna alltid i någon omfattning för sjukdomen vidare till sina barn, men inteens barn drabbas aldrig.
 Diagnosen inkluderas i Nationell Högspecialiserad vård (NHV) mitokondriell sjukdom, vilket innebär bedömning av orsak på NHV-nivå. Detta innebär inte att patienterna också behöver uppföljning av specialkompetent endokrinologi för diabetes och andra endokrina sjukdomar. Patienterna bör inte remitteras till primärvård.

in Filipsson




19

Nationell grupp SFD och SFPEd

Fenotyp
 Klassisk fenotyp vid MIDD inkluderar kortvuxenhet, tidig hörselnedsättning och diabetes. Det är ovanligt med övervikt och fetma. Övriga vanliga symptom är muskelsvår, nedsatt fysisk arbetsnivå, hjärtsvikt, gastromtestimala besvär (även subileusiska tillstånd). Nefropati ses betydligt tidigare än förväntat vid diabetes. Vid undersökning ses frötnad diabetesretinopati bl i retinitis pigmentosa, och det finns risk för opticusparverkan med nedsatt syn som följd. Hypothyreos och hypoparathyreoidism förekommer, liksom metabola stroke-liknande episoder. På grund av nedsatt aero metabolism ses ofta laktataceregning.
Diabetes
 Diabetes vid MIDD är en blandning av nedsatt insulinsekretion på grund av betacellsdefekt, och ökad insulinresistens pga nedsatt funktion i lever och muskler. Detta innebär att tillståndet bör misstänkas vid bild som vid typ 2 diabetes hos en förhållandevis ung person med insulinresistens utan övrigt. Mitokondriefunktionen är generellt trycket god i barnomsen, och avtar med åldern och det är därför ovanligt att barn utvecklar diabetes innan sju tonår.
 Diagnosen diabetes fastställs på samma sätt som all diabetes avseende blodsockernivåer. Automiktropoper är vanligtvis negativa. C-peptid är oftast varken direkt låg eller högt. Berovende på ålder och BMI klassificeras diabetes inte sällan som antingen typ 1 eller typ 2 om inte den genetiska varianten tidigare är känd i släkten. Höselsnedsättning vid tidig ålder är vanligt hos släktingar, och bör alltid föranleda misstankor om MIDD.
 Vid MIDD ses organsvikt inte sällan betydligt tidigare i livet än vad som för anses orsakas av långvarig hyperglykemi. Omhändertagande av en patient med MIDD bör frökostigt inkludera bred screening av organfunktioner, och bör göras i tätt samarbete med NHV-specialist.

Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson




20

Nationell grupp SFD och SFPEd

Behandling
 Det finns ingen botande behandling vid MIDD. Sjukdomen är mycket ovanlig och några större studier som grund till behandlingsrekommendationer finns inte. Då fenotypen skiljer sig mycket åt mellan patienter (allt från symtomfri till mycket sjuka individer) är också studier avseende eventuell behandling för att optimera mitokondriefunktionen svåra att utföra. Behandling med coenzymeQ10 har prövats. Studier som gjorts kan verka bekräfta eller avvisa behandlingsföret. Kostråd vid MIDD bör göras med försiktighet. Katabolism innebär energibrist i mitokondrier, vilket kan utlösa mer akuta symptom såsom stroke-liknande episoder. Mitokondrierna är beroende av kontinuerligt tillföret energi, och långvarig fasta eller kaloriskt kost rekommenderas inte. Fysisk aktivitet lyfts dock fram som en viktig del av behandlingen, då studier robust har visat att aerob fysisk aktivitet förbättrar mitokondriefunktion generellt. När en fysisk aktivitet näst anpassas till individuell nivå, och det är viktigt att fylla på energi inför och efter pass. Blodsockersänkande läkemedelsbehandling bör optimeras utifrån individuell fenotyp. Risken är stor för förlöjda nivåer av laktat, vilket gör att merförmitt insens lämpligt. DPP4-hämmare kan tolereras väl, men effekt på blodsocker är modest. GLP-1 analoger kan fungera hos de patienter som ändå har övervikt, men katabolism kan förvärra andra organfunktioner, och magtarmbesvär är vanligt vid MIDD, så de bör användas med viss försiktighet. SGLT-2-hämmare är inte heller optimalt om det för individen är ogynnsamt med viktöknad. Sulfonurea har ingen särskild plats vid MIDD, men kan prövas. För de flesta patienter behövs i tidigt skede insulin som blodsockersänkande behandling.
 LDL är inte sällan förhöjt, men statinbehandling ger ofta muskelparverkan, och det kan vara svårt att nå mål för LDL. PCSK9-hämmare kan användas utifrån indikation.
Uppföljning
 Diabetes följs avseende komplikationer som vid andra typer av diabetes, men patienten bör också inkluderas för uppföljning av bred organparverkan. Uppföljning vid mitokondriell sjukdom bör göras i samråd med expertteam inom Nationell högspecialiserad vård.

Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson




21

Nationell grupp SFD och SFPEd

Släktnedning
 Fysisk genetisk variant i mitokondriell DNA ger ett behov av en bred släktnedning, då anlaget alltid föres vidare på rödmoder. Remiss till klinisk genetik rekommenderas inkl information till fertila kvinnor för risk att föra anlaget vidare. Vid provtagning avnes genetiskt material från urin bör överenssamma med riskbedömning för organparverkan jämfört med blodprov.
Graviditet
 Vid konstaterad graviditet rekommenderas snar kontakt med specialismödravården. Blodsocker bör följas under graviditet, även om den gravida kvinnan ännu inte har manifesterat diabetes. Det finns en ökad risk för prematur förlösning, organparverkan och pre-eklampsi.
Barn
 Barn till en förälder som har visat sig vara bärare av patogen genetisk variant i mitokondriell DNA bör remitteras till barnläkare.
 Om barnet ännu inte utvecklat något symptom vid 17 års ålder bör den unge få individuellt informationsamtal om sjukdomen, och remiss bör skrivas till vuxenvård för beslut om fortsatt klinisk uppföljning.
Referens:
 YS Ng et al. Endocr Rev. 2021 13:43(3):583-609

Mitokondriell diabetes 200416 Karin Filipsson



22

Alla patienter har rätt till korrekt diagnos!

Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

23

Alla patienter har rätt till korrekt diagnos även i Sverige!

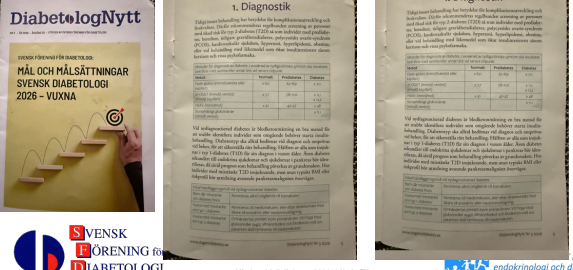
NDR 30 ÅR
 Kvalitetsregister för bättre diabetesvård

i NDR för bättre vård och forskning...

Svensk förening för pediatrik endokrinologi och diabetes

24

Alla patienter har rätt till korrekt diagnos även i Sverige!



DiabetologNytt
TIDNING FÖR DIABETES
MÅL OCH MÅLSÄTTNINGAR
SVENSK DIABETOLOGI
2026 - VUXNA

1. Diagnostik

Diagnostik för diabetes mellitus ska baseras på blodglukosmätningar och/eller HbA_{1c}-mätningar utförda enligt de riktlinjer som finns i den svenska riktlinjen för diagnostik av diabetes mellitus. För diagnos av diabetes mellitus krävs två olika mätningar vid två olika tillfällen, eller en mätning vid ett tillfälle som överstiger gränsvärdet för diabetes mellitus.

Glukos (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
≥ 12,6	≥ 10,0
≥ 10,0	≥ 7,0
≥ 7,0	≥ 6,5

Med insulintyp 1 diabetes är M-koncentrationerna i blodet låga och/eller saknas helt. Detta innebär att patienter med insulintyp 1 diabetes ofta har låga M-koncentrationer i blodet. Detta innebär att patienter med insulintyp 1 diabetes ofta har låga M-koncentrationer i blodet. Detta innebär att patienter med insulintyp 1 diabetes ofta har låga M-koncentrationer i blodet.

SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI

Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson

pediatrisk endokrinologi och diabetes

25

TACK!
???

Sophia Rössner (Vuxen, Stockholm, sammankallande)
David Nathanson (Vuxen, Stockholm)
Karin Filipsson (Vuxen, Lund)
David Olsson (Barn, genetik, Stockholm)
Mikael Oscarson (Vuxen, genetik, Sthlm)
Frida Sundberg (Barn, Örebro)
Annelie Carlsson (Barn, Lund)

KONTAKTA OSS GÄRNA FÖR SYNPUNKTER!



SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI

Mitokondriell diabetes 260416 Karin Filipsson

Svensk förening för pediatrisk endokrinologi och diabetes

26