

# Molekylærgenetisk diagnostikk ved diabetes mellitus

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Genetiske faktorer er involvert i utviklingen av diabetes. Vi gjennomgår nåværende muligheter for genetisk diagnostikk ved diabetes.

**Metoder.** Oversikten baserer seg på litteratur funnet gjennom spesifikke søk i databasen PubMed samt på egne erfaringer.

**Resultater og fortolkning.** Sekvensvariasjoner i en rekke gener og genregioner medfører økt risiko for utvikling av type 1- og type 2-diabetes. Med unntak av HLA-geners betydning for utviklingen av type 1-diabetes gir de fleste av disse sekvensvariasjonene hver for seg en beskjeden risikoøkning. Direkte sykdomsfremkallende mutasjoner kan imidlertid påvises i seks gener assosiert med ikke-insulinavhengig diabetes i barn og unge voksne (maturity-onset diabetes of the young, MODY). Flere subtyper finnes, og i de fleste land er MODY type 2 og 3 vanligst. Et sulfonylureapreparat er et naturlig førstevalg ved MODY3 på grunn av bevart følsomhet for virkestoffet selv etter mange års sykdomsvarighet. Diabetes hos nyfødte skyldes oftest mutasjoner i en komponent av betacellenes kaliumkanal, og pasientene kan ha minst like god effekt av et sulfonylureapreparat som insulin.

Selv om genetiske faktorer spiller en rolle for de fleste typer diabetes er de færreste aktuelle for diagnostikk. Genetisk diagnostikk av MODY er nyttig da ulike typer av sykdommen behandles forskjellig. Presymptomatisk diagnostikk kan være indisert siden dette kan ha behandlingsmessige konsekvenser.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2916

**Lise Bjørkhaug**  
**Stefan Johansson**  
Seksjon for medisinsk genetikk og molekylærmedisin

**Helge Ræder**  
Seksjon for pediatri  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen

**Per Medbøe Thorsby**  
Hormonlaboratoriet  
Aker universitetssykehus og  
Sykehuset Asker og Bærum

**Dag E. Undlien**  
Institutt for medisinsk genetikk  
Fakultetsdivisjon Ullevål universitetssykehus og  
Avdeling for medisinsk genetikk  
Ullevål universitetssykehus

**Oddmund Søvik**  
Seksjon for pediatri  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen

**Anders Molven**  
Seksjon for patologi  
Gades Institutt  
Universitetet i Bergen

**Jørn V. Sagen**  
Hormonlaboratoriet  
Haukeland Universitetssykehus

**Pål Rasmus Njølstad**  
[pal.njolstad@uib.no](mailto:pal.njolstad@uib.no)  
Barneklubben  
Haukeland Universitetssykehus og  
Seksjon for pediatri  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Bergen

\* Nåværende adresse:  
Joslin Diabetes Center  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts  
USA

Diabetes mellitus er en heterogen gruppe sykdommer karakterisert som kronisk hyperglykemi med forstyrrelse i karbohydrat-, fett- og proteinmetabolismen. Hyperglykemien er forårsaket av defekter i insulinsekresjon, insulinfølsomhet eller begge deler, og er assosiert med komplikasjoner over tid (1, 2). Type 1 diabetes skyldes en autoimmun ødeleggelse av de insulinproduserende betacellene i bukspyttkjertelen med påfølgende absolutt insulinmangel (1, 2). Oppdagelsen av insulinet for vel 80 år siden åpnet for en effektiv og kausal behandling, og type 1 diabetes forandret seg fra å være en

dødelig sykdom hos barn til en kronisk sykdom hos barn og voksne. Ved type 2 diabetes finnes varierende grad av insulinresistens og redusert insulinsekresjon, og tilstanden er som oftest en del av det metabolske syndrom (3, 4). Når det gjelder genetiske defekter i betacellefunksjonen, er MODY den mest vanlige formen for diabetes. Det finnes også mer uvanlige diabetesformer forårsaket av genetiske defekter i insulinets virkemåte (1, 2).

I de siste 30 årene har det vært en intens jakt på gener som årsak til diabetes. Allerede i 1970-årene ble det humane leukocyttantigenet (HLA) funnet assosiert med type 1-diabetes. En rekke assosiasjonsstudier er også blitt utført for å finne genetiske faktorer involvert i utviklingen av type 2-diabetes, men få av funnene er blitt bekreftet i oppfølgende undersøkelser. Dette henger trolig sammen med den komplekse etiologien ved type 2 diabetes. Den genetiske årsaken til seks forskjellige MODY-typer er imidlertid funnet, der hver subtype er forårsaket av mutasjon i hvert sitt gen (5).

Klinisk kan det være vanskelig å skjelne mellom de ulike formene for diabetes. Type 2-diabetes er ikke lenger forbeholdt eldre, men kan også utvikles i ungdomsårene. Insidensen av type 1-diabetes hos voksne har også økt. Identifikasjon av diabetestype er en forutsetning for optimal behandling (fig 1), men krever et bedre klassifikasjonssystem. Tidlig diagnose og spesifikk behandling med hyppig oppfølging har vist seg avgjørende da dette har kunnet redusere forekomst av kroniske komplikasjoner (6). Vi gjennomgår i denne artikkelen muligheter for og tilgjengelighet av molekylærgenetisk diagnostikk ved diabetes.

## ! Hovedbudskap

- Molekylærgenetisk diagnostikk av nyfødtdiabetes, MODY-diabetes og mitokondriell diabetes og døvheter er tilgjengelig
- Sulfonylureapreparat er et effektivt alternativ til insulin i behandlingen av MODY type 3 og den vanligste typen nyfødtdiabetes
- Presymptomatisk diagnostikk av monogen diabetes kan ha prognostiske og terapeutiske konsekvenser

### Type 1-diabetes

Type 1-diabetes er en multifaktoriell sykdom der et stort antall gener og til nå ukjente miljøfaktorer sammen bidrar til sykdomsutviklingen. Sykdomsassosierte genvarianter av betydning antas å være vanlige i befolkningen. Omtrent halvparten av den genetiske disposisjonen skyldes gener i HLA-komplekset på kromosom 6, og spesielt viktige er de såkalte HLA-DRB1- og -DQB1-gene (tab 1) (7–13). Visse varianter av disse genene er forbundet med økt risiko, mens andre er assosiert med redusert, eller ingen risiko (nesten dominant beskyttelse). Mer enn 90 % av alle individer med type 1-diabetes har for eksempel genvariantene HLA-DQB1\*02 eller -DQB1\*0302, og bærere av begge variantene har omtrent 6 % risiko (oddsratio, OR~20) for å utvikle type 1-diabetes (14, 15).

Til tross for at mer enn 20 andre genområder er blitt knyttet opp mot utvikling av type 1-diabetes, har få aktuelle gener blitt identifisert. Bestemte genvarianter i insulin-genregionen på kromosom 11 (8), CTLA-4-genet (9) og genet PTPN22 (10), synes alle å ha en direkte rolle i utvikling av sykdommen (tab 1), men hver for seg gir de relativt liten tilskrivbar risiko i befolkningen.

Gentypebestemmelse av HLA-gener kan benyttes til å identifisere individer med økt risiko for utvikling av type 1 diabetes. I fravær av dokumentert effektiv forebyggende behandling har imidlertid denne analysen ikke hatt noen plass i den kliniske hverdag. HLA-diagnostikk kan derimot være et nyttig verktøy i forskningsprosjekter hvor man vil prøve ut eksperimentell forebyggende behandling. Ofte vil det da være aktuelt å kombinere HLA-genotyping med undersøkelse av autoantistoffer (16).

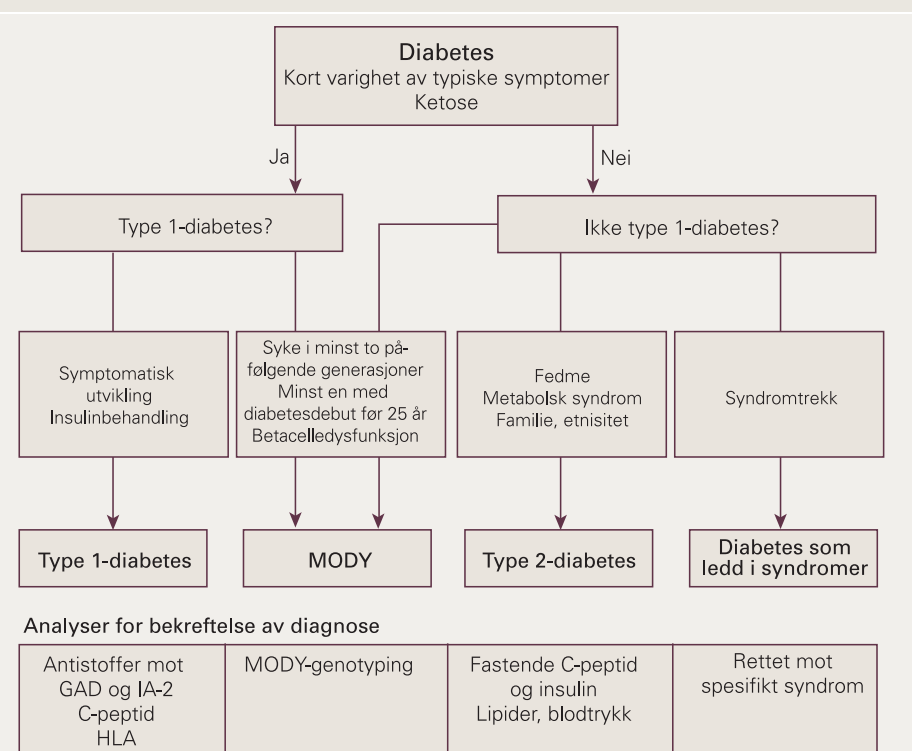
### Type 2-diabetes

Type 2-diabetes diagnostiseres vanligvis senere i livet (> 40 års alder), men i dag er det stadig flere yngre som utvikler denne tilstanden. Trolig foreligger hyperglykemi og en gradvis økende insulinresistens 10–15 år før diagnosen stilles.

Tvilling- og familiestudier har vist at type 2-diabetes til dels er arvelig betinget. Individer med ett søsken med type 2-diabetes har 15–41 % risiko for selv å utvikle sykdommen før 65 års alder. Sammenliknet med den generelle befolkningen i samme alder gir dette en ca. 2–3 ganger større risiko for diabetes. Denne øker enda mer hos dem med foreldre med diabetes på begge sider (17). Søskenrisikoen synes også å øke med yngre alder ved diagnose (18).

Til tross for den høye forekomsten av type 2-diabetes i familier har det ennå ikke lyktes å finne bestemte gener der genforandringer gir vesentlige bidrag til denne folkesykdommen (19). Men noen få gener er vist å påvirke risikoen for type 2-diabetes i en liten, men signifikant grad. Eksempler er genene som koder for SUR1 og Kir6.2 (20), proteiner

**Figur 1**



Algoritme for utredning ved diabetes. Pasientens diabetes blir klassifisert ut fra sykdomsbilde, familiehistorie, behandling og andre diabetesassosierte komplikasjoner. Når klinisk diagnose er blitt gitt, kan denne bekreftes ved analyser som måling av antistoffer, hormoner, lipider eller ved genotyping

**Tabell 1** Risikogener og regioner for type 1- og type 2-diabetes

| Diabetes type | Gen/region      | Kromosom-lokalisering | Variant           | OR <sup>1</sup>       |
|---------------|-----------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| Type 1        | HLA-komplekset  | 6p21.3                | DQB1*0302-DRB1*04 | 5,2 (7)               |
|               |                 |                       | DQB1*02-DRB1*03   | 3,2 (7)               |
|               |                 |                       | DQB1*06-DRB1*02   | < 0,01 (7)            |
|               |                 |                       | -23HphI           | 1,74 (1,43–2,12) (8)  |
|               | Insulinregionen | 11p15.5               | Flere             | 1,1–1,2 (9)           |
|               |                 |                       | Arg620Trp         | 1,78 (1,54–2,06) (10) |
|               |                 |                       | E23K              | 1,15 (1,08–1,22) (11) |
| Type 2        | Kir6.2          | 11p15.1               | SNP44             | 1,17 (1,07–1,29) (12) |
|               |                 |                       | Pro12Ala          | 0,79 (0,70–0,90) (13) |
|               |                 |                       | PPAR $\gamma$     |                       |

<sup>1</sup> Oddsratio (95 % konfidensintervall)

**Tabell 2** Kriterier for å henvise til genetisk diabetes-diagnostikk

*Ikke-insulinavhengig diabetes i ungdommen (maturity-onset diabetes of the young, MODY)*

- Autosomalt arvemønster med syke i minst to påfølgende generasjoner
  - Minst en av de affiserte skal ha diabetesdebut før 25 års alder
  - Betacelledysfunksjon  
Vedvarende insulinbehov eller  
Nedsatte C-peptidverdier fastende, ved peroral sukkerbelastning eller ved glukagoninjeksjon
- Alle kriterier skal være oppfylt samtidig. Imidlertid vil punkt 1 kunne avvikes ved særlig mistanke om mulighet for nyoppståtte mutasjoner. Punkt 2 kan avvikes hvis debutalder i gjennomsnitt ligger under 40 års alder for familien som helhet. Punkt 3 er et absolutt krav

*Nyfødt diabetes*

- Diabetesdebut 0–12 måneders alder
  - Fravær av type 1-diabetesautoantistoffer
- Begge kriterier skal være oppfylt samtidig

**Tabell 3** Kliniske karakteristika ved kjente typer maturity-onset diabetes of the young (MODY)

| Subtype                       | MODY2  | MODY3   | MODY1  | MODY5  | MODY4/MODY6     |
|-------------------------------|--|---|--|--|-----------------|
| Relativ forekomst             | Vanlig   | Meget vanlig  | Sjelden  | Sjelden  | Meget sjeldne   |
| Aktuelt gen/protein           | GLUKOKINASE  | HNF-1 $\alpha$                                      | HNF-4 $\alpha$   | HNF-1 $\beta$  | IPF-1/NEUROD1   |
| Presentasjon                  | Nedsatt glukosetoleranse<br>Forhøyet fastblodsukker<br>Diabetes mellitus (ofte tilfeldig funn) |   | Normale blodsukkerverdier i barnealder<br>Progredierende forverring med årene<br>Kan utvikle alvorlig hyperglykemi |  |                 |
| Start av hyperglykemi         | Fra spedbarnsalder/fødsel<br>Minimal forverring med alder                                      |   | Ungdomsalder/tidlig voksen alder   |  |                 |
| Serum-glukoseverdier ved OGTT | Fastende > 5,5 mmol/l<br>2-timers stigning < 3,5 mmol/l  |   | 2-timers stigning vanligvis > 3,5 mmol/l   |  |                 |
| Senkomplikasjoner             | Sjelden  |   | Vanlig (spesielt retinopati)   |  |                 |
| Behandling                    | Ingen spesifikk<br>Insulin under svangerskap   |   | Initialt diett, etter hvert et sulfonylureapreparat eller insulin  |  |                 |
| Andre kliniske karakteristika |  | Sulfonylurea-følsomhet<br>Økt HDL-nivå<br>Glukosuri | Reduserte triglyseridverdier   | Cyster i nyrene<br>Genitale misdannelser<br>Forhøyet leverfunksjonsverdier<br>Pancreasatrofi | Ingen spesielle |

som påvirker betacellens insulinfrigjøring, og PPAR $\gamma$  (13), en transkripsjonsfaktor involvert i omsetningen av lipider og glukose (tab 1). Etersom varianter av disse genene er relativt vanlige og risikofaktorene for de enkelte er små (tab 1), er noen genetisk undersøkelse foreløpig av liten betydning for prognosen eller behandlingen av sykdommen.

**Monogen diabetes**

For 2–3 % av alle tilfeller av diabetes er det tilstrekkelig med mutasjon i ett enkelt gen

for å utvikle sykdommen. Disse formene kalles monogen diabetes og inkluderer mitokondriell diabetes og døvhhet, MODY og nyfødtdiabetes.

Mitokondriell diabetes og døvhhet skyldes en bestemt mutasjon i et mitokondrielt gen involvert i energiproduksjonen i mitokondriene (21). Klinisk vil man kunne skille denne tilstanden fra MODY ved maternell arvegang og familiær hørselsreduksjon. Molekylærdiagnostikk er mulig, men mutasjoner kan være vanskelig å detektere på grunn av

varierende mengder normalt og mutert mitokondrielt DNA (heteroplasm) i de hvite blodcellene. Et positivt funn er sikkert, men et negativt funn utelukker ikke diagnosen.

**MODY**

MODY er den hyppigste formen for monogen diabetes og karakteriseres ved autosomal dominant arv, debut før 25 år hos minst ett av familiemedlemmene og betacelle-dysfunksjon (tab 2) (5). Insulin- og C-peptidresponsen bør vurderes i forhold til respektive fasteverdier, korresponderende glukosenivå samt alder og kroppsmasseindeks. Det er foreløpig kartlagt seks typer MODY (1–6) basert på hvilket gen som er affisert (tab 3). MODY2 skyldes mutasjoner i genet GCK som koder for glukosesensoren glukokinase, mens mutasjoner i transkripsjonsfaktorgene HNF-4 $\alpha$ , HNF-1 $\alpha$ , IPF-1, HNF-1 $\beta$  og NEUROD1, gir henholdsvis MODY1, 3, 4, 5 og 6 (5).

Å skjelne klinisk mellom de ulike subtypene kan være vanskelig da noen, som MODY1 og MODY3, er fenotypisk like. Etersom MODY1, 4 og 6 er relativt sjeldne, og MODY5 er en tilstand med tilleggsmanifestasjoner (alvorlig nyresykdom, genitale misdannelser og pancreasatrofi), står den diagnostiske overveielser som oftest mellom MODY2 og MODY3. Ved MODY2 foreligger en stabil, lett hyperglykemi, og senkomplikasjoner ses svært sjelden. MODY3 gir normale fastblodsukkerverdier hos barn og unge, men med en større økning i blodsukkernivået etter en glukosebelastning (tab 3). Tilstanden er progredierende og med høy forekomst av diabetiske langtidskomplikasjoner (22). Dårlig metabolsk kontroll og lang sykdomsvarighet er vist å være assosiert med økt forekomst av slike komplikasjoner. En studie av en norsk familie med MODY3 kan tyde på at prevalensen av sen-

**Tabell 4** Differensialdiagnostikk ved nyfødtdiabetes

|                                | Transient TNDM  | Permanent PNDM                              |
|--------------------------------|---|---|
| Diabetes                       | Forbigående diabetes, men minst halvparten får residiv senere i livet | Permanent diabetes                          |
| Molekylærgenetisk diagnostikk? | Ja, markører for kromosom 6   | Ja, mutasjoner i genene IPF1, GCK, Kir6.2   |
| Arvemønster                    | Paternell uniparental disomi eller paternell duplikasjon              | Resessiv (IPF1,GCK) eller dominant (Kir6.2) |
| Nyoppstått mutasjon            | Parental imprinting   | Ofte sett for Kir6.2                        |
| Antall tilfeller rapportert    | ~ 100   | ~ 60  |
| Jenter : gutter                | 1 : 1   | Varierer (1.5: 1 for GCK, 1: 2 for Kir6.2)  |
| Foreldre med diabetes?         | Ingen   | Begge, unntatt for Kir6.2 (oftest ingen)    |
| Fødselsvekt (gjennomsnitt)     | 2 000 g   | 1 500–2 500 g                               |
| Alder ved diagnose             | En uke (0–30 dager)   | Første levemåned (0–6 måneder)              |
| Presentasjon                   | Hyperglykemi  | Hyperglykemi, ev. ketonuri (Kir6.2)         |
| Behandling                     | Insulin eller orale antidiabetika                                     | Insulin eller orale antidiabetika           |
| Pancreas autoantistoffer       | Negative  | Negative                                    |
| Referanser                     | (33)  | (30, 31, 34, 35)                            |

komplikasjoner kan reduseres med tidligere klinisk diagnose (6), noe som henger sammen med tidligere igangsettelse av behandling.

Genetisk typebestemmelse av MODY er viktig med tanke på valg av terapi. Klinisk erfaring (23) så vel som studier (24) har vist at sulfonylureapreparater (glibenklamid, gliclirid, gliklazid) har god effekt ved MODY3. Andre studier har vist god insulinsekresjonsrepons ved bruk av tolbutamid intravenøst (25). Med bakgrunn i disse funnene anses et sulfonylureapreparat som førstevalg ved MODY3. Imidlertid må man ofte begynne med lavere dose enn det man har erfart ved type 2-diabetes, for å redusere faren for hypoglykemi på grunn av bevart sulfonylureasensitivitet. Når det gjelder glinidinene, foreligger det hittil ikke kontrollerte studier vedrørende bruk av disse preparatene ved MODY3. De fleste med MODY2, derimot, oppnår god metabolsk kontroll med kun diettbehandling. Ettersom diabetiske senkomplikasjoner er sjeldne ved MODY2, kan genetisk diagnostikk forebygge unødvendig frykt for slike komplikasjoner og forhindre overbehandling.

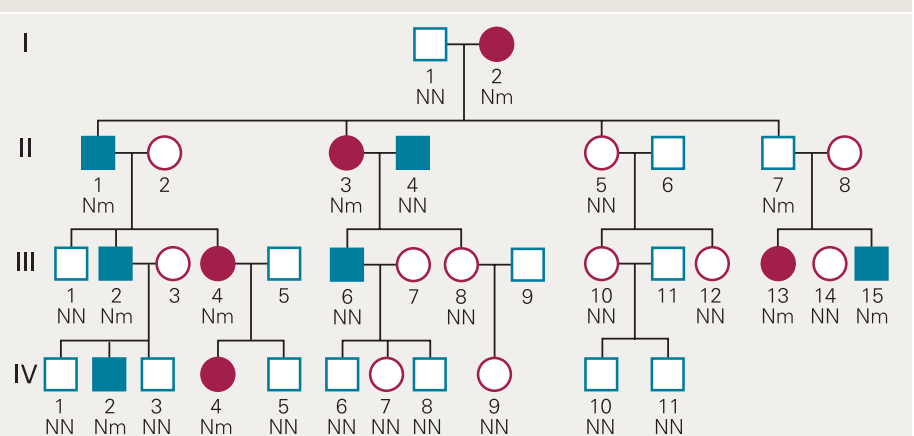
#### Molekylærgenetisk diagnostikk av MODY

Ved Senter for diabetesgenetikk, Barneklonikken, Haukeland Universitetssjukehus, er det opprettet et MODY-register der personer og familier som blir henvist til diagnostikk av monogen diabetes kartlegges. Rutinediagnostikk (DNA-sekvensering) av MODY2 og MODY3 gjøres i samarbeid med Seksjon for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssjukehus, mens andre genetiske og molekylærbiologiske undersøkelser av MODY1–6 gjøres av MODY-forskningsgruppen ved samme avdeling (26–28). Kriteriene for genetisk diagnostikk finnes i tabell 2. Ved henvisning sendes EDTA-blod samt et rekvisisjonsskjema med kliniske opplysninger og samtykkeerklæring (29).

#### Når er en mutasjon patogen?

Dersom man hos pasienten finner en mutasjon som tidligere er rapportert å forårsake diabetes, blir tolkingen av den molekylærgenetiske analysen ukomplisert. Av og til finner man imidlertid ubeskrevne varianter av genet. Hvorvidt disse er sjeldne normalvarianter eller årsak til pasientens diabetes, kan være vanskelig å avgjøre. I slike tilfeller er en analyse av flere familiemedlemmer nyttig (fig 2). Opptrer genvarianten kun hos syke familiemedlemmer, sier man at varianten *ko-segregerer* med sykdommen og faren for at varianten er sykdomsfremkallende øker. Detaljert kunnskap om aminosyresammensetning, struktur og funksjon i det aktuelle proteinet er ofte nyttig ved vurderingen av om en genvariant er patogen. I spesielle tilfeller kan man fremstille genproduktet in vitro og sammenlikne egenskapene til det

Figur 2



Eksempel på familietre ved monogen diabetes. Diabetes (fylte symboler) forekommer i flere generasjoner, både hos kvinner (sirkler) og menn (firkanter), og arvegangen er autosomt dominant. Nm betyr at personen har en normal og en mutert genkopi, mens NN betegner to normale genkopier. Diabetes er en vanlig lidelse, og den genetiske analysen kan kompliseres ved at noen familiemedlemmer utvikler sykdommen uten å ha mutasjonen (fenokopier). Disse kan være inngiftede medlemmer (pasient II-4) eller etterkommere av mutasjonsbærere (III-6). Et annet problem er at ikke alle bærere av mutasjonen nødvendigvis utvikler sykdommen (II-7) (reduisert penetrans) eller at personen er for ung til ennå å ha utviklet diabetes

muterte proteinet med det normale proteinet (26, 30).

#### Nyfødt diabetes

Diabetes som oppstår hos nyfødte, er en meget sjelden tilstand. Genetikken er nå kartlagt ved minst halvparten av tilfellene, og en presis molekylærgenetisk diagnose kan ha betydning for valg av behandling (31). Neonatal diabetes defineres ofte som nyoppstått diabetes i løpet av 1–3 måneder etter fødsel, men denne definisjonen er under diskusjon. Nyfødt diabetes diagnostiseres vanligvis mellom en og seks måneder etter fødsel (31, 32) og deles inn i transient og permanent neonatal diabetes (tab 4) (30, 31, 33–35). Det er viktig å diagnostisere nyfødt diabetes som skyldes mutasjoner i kaliumkanalen Kir6.2 og tilpasse behandlingen deretter. Preliminære studier indikerer at barn med mutasjoner i Kir6.2 har god effekt av sulfonylureatabletter, og oppnår minst like god metabolsk kontroll og livskvalitet som ved behandling med insulininjeksjoner (31, 34).

#### Presymptomatisk diagnostikk

Tidlig og korrekt molekylærdiagnostisk diagnose av monogen diabetes har terapeutiske og prognostiske konsekvenser. Derfor tillates presymptomatisk diagnostikk av kjente monogene diabetesformer også hos barn, dersom dette gjøres ved en godkjent avdeling.

Molekylærgenetisk diagnostikk av noen spesielle typer diabetes er i dag tilgjengelig. Barn og unge voksne med betacelledysfunksjon, uten pancreasantistoffer og med minst en førstegradsslektning med diabetes, bør utredes med genetisk diagnostikk av MODY ettersom positive funn kan ha prognostiske og behandlingmessige konsekvenser. Barn

med diabetes som oppstår innen de første seks levmåneder, bør utredes med genetiske tester fordi halvparten kan ha mutasjoner i genet Kir6.2 der insulin med fordel kan erstattes med sulfonylureatabletter. Ved de vanligste formene for diabetes (type 1 og type 2) er det i dag ingen genetiske markører med praktisk klinisk nytteverdi. Genotyping, spesielt HLA-typing, utgjør imidlertid et viktig verktøy i forskningen.

Manuskriptet ble godkjent 1.6. 2005.

Vi takker Helge Boman, Torunn Fiskerstrand og det diagnostiske laboratoriet ved Senter for medisinsk genetikk og molekylærmedisin, Haukeland Universitetssjukehus, for genetisk diagnostikk av MODY2 og MODY3. Universitetet i Bergen og Haukeland Universitetssjukehus takkes for økonomisk støtte.

#### Litteratur

1. Report of a WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Genève: WHO, 1999.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 27: 5–10.
3. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Polonsky KS. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *J Clin Invest* 2000; 106: 329–33.
4. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome, 2002. *Am J Manag Care* 2002; 8: 283–92.
5. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971–80.
6. Sagen JV, Njølstad PR, Søvik O. Reduced prevalence of late-diabetic complications in MODY3 with early diagnosis. *Diabet Med* 2002; 19: 697–8.

>>>

7. Lie BA, Rønningen KS, Akselsen HE et al. Application and interpretation of transmission/disequilibrium tests: transmission of HLA-DQ haplotypes to unaffected siblings in 526 families with type 1 diabetes. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 740–3.
8. Barratt BJ, Payne F, Lowe CE et al. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 1884–9.
9. Ueda H, Howson JM, Esposito L et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506–11.
10. Smyth D, Cooper JD, Collins JE et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53: 3020–3.
11. Florez JC, Burt N, de Bakker PI et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes* 2004; 53: 1360–8.
12. Weedon MN, Schwarz PE, Horikawa Y et al. Meta-analysis and a large association study confirm a role for calpain-10 variation in type 2 diabetes susceptibility. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1208–12.
13. Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76–80.
14. Spielman RS, Baker L, Zmijewski CM. Gene dosage and susceptibility to insulin-dependent diabetes. *Ann Hum Genet* 1980; 44: 135–50.
15. Undlien DE, Friede T, Rammensee HG et al. HLA-encoded genetic predisposition in IDDM: DR4 subtypes may be associated with different degrees of protection. *Diabetes* 1997; 46: 143–9.
16. Undlien DE, Joner G, Dahl-Jørgensen K et al. Genetisk og immunologisk risiko for type 1 diabetes – erfaringer fra en intervensjonsstudie. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 2799–803.
17. Weijnen CF, Rich SS, Meigs JB et al. Risk of diabetes in siblings of index cases with Type 2 diabetes: implications for genetic studies. *Diabet Med* 2002; 19: 41–50.
18. Molyneux L, Constantino M, Yue D. Strong family history predicts a younger age of onset for subjects diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 187–94.
19. Thorsby P, Undlien DE, Berg JP et al. Diabetes mellitus – et komplekst samspill mellom arv og miljø. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2519–24.
20. Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 568–72.
21. Akbari M, Skjelbred C, Følling I et al. A gel electrophoresis method for detection of mitochondrial DNA mutation (3243 tRNA(Leu) (UUR)) applied to a Norwegian family with diabetes mellitus and hearing loss. *Scand J Clin Lab Invest* 2004; 64: 86–92.
22. Isomaa B, Henricsson M, Lehto M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998; 41: 467–73.
23. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000; 17: 543–5.
24. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003; 362: 1275–81.
25. Sagen JV, Pearson ER, Johansen A et al. Preserved insulin response to tolbutamide in hepatocyte nuclear factor-1alpha mutation carriers. *Diabet Med* 2005; 22: 406–9.
26. Bjørkhaug L, Sagen JV, Thorsby P et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene mutations and diabetes in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 920–31.
27. Bjørkhaug L, Søvik O, Bell GI et al. A simple test for the high-frequency P291fsinsC mutation in the HNF1 alpha/MODY3 gene. *Diabetologia* 2000; 43: 818–9.
28. Sagen JV, Bauman ME, Salvesen HB et al. Diagnostic screening of NEUROD1 (MODY6) in subjects with MODY or gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22: 1012–5.
29. www.mody.no (4.3.2005).
30. Njølstad PR, Søvik O, Cuesta-Munoz A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–92.
31. Sagen JV, Ræder H, Hathout E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–8.
32. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838–49.
33. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ et al. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359–66.
34. Zung A, Glaser B, Nimri R et al. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5504–7.
35. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL et al. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17: 138–9.