

De nya diabetesundergrupperna

De nya diabetesundergrupperna och diagnostiken kring dem

Cecilia Knuts & Nathalie Siimes

Examensarbete för (YH)-examen inom social- och hälsovård

Utbildning: Bioanalytik (YH)

Vasa 2023

EXAMENSARBETE

Författare: Cecilia Knuts & Nathalie Siimes

Utbildning och ort: Bioanalytik, Vasa

Handledare: Mikaela Engvall

Titel: De nya diabetesundergrupperna

Datum: 13.11.2023 Sidantal: 60

Abstrakt

Med arbetet vill vi introducera de nya diabetesundergrupperna som är under forskning, vilka de är, varför det är så viktigt att veta skillnaden på dem, de viktigaste laboratorieundersökningarna som används både inom diagnos och uppföljningen av möjliga följsjukdomar samt upprepade undersökningar som används för att förebygga sjukdomen och följsjukdomarna. Vi berättar kort om hur man kan påvisa de nya diabetesundergrupperna med hjälp av bland annat symptom, diagnostik och genetik. Vi presenterar även de klassiska benämningarna på diabetesgrupperna och orsaken till att en ny indelning av dem skulle vara till nytta för personer som insjuknat i diabetes.

Språk: svenska

Nyckelord: Diabetes Mellitus, DM1, DM2, GDM, LADA, MODY, diabetes subtypes, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD, insulin

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Cecilia Knuts & Nathalie Siimes

Koulutus ja paikkakunta: Bioanalytiikka, Vaasa

Ohjaaja: Mikaela Engvall

Nimike: De nya diabetesundergrupperna

Päivämäärä 13.11.2023

Sivumäärä 60

Tiivistelmä

Lopputyössä haluamme esitellä uudet diabeteksen alaryhmät joita tutkitaan, mitkä ne ovat, miksi on tärkeää ymmärtää niiden erot ja tärkeimmät laboratoriotutkimukset sekä diagnostiikassa että seurannassa. Kirjoitamme mahdollisista seurauksista alaryhmissä ja toistettavat laboratoriotutkimukset taudin ja sen seurausten ehkäisemiseksi. Haluamme myös tuoda esiin, miten diabeteksen alaryhmät voidaan tunnistaa muun muassa oireiden, diagnostiikan ja genetiikan avulla. Esittelemme diabeteksen alaryhmien klassiset nimet ja syyn miksi niiden uusi jaottelu hyödyttää diabetesta sairastavia. Esitellemme myös lyhyesti syyt, jotka johtavat diabetekseen, diabeteksen eri oireet ja hoitomuodot.

Kieli: ruotsi

Avainsanat: Diabetes Mellitus, DM1, DM2, GDM, LADA, MODY, diabetes subtypes, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD, insuliini

BACHELOR'S THESIS

Author: Cecilia Knuts & Nathalie Siimes

Degree Programme: Biomedical and laboratory scientist, Vasa

Supervisor: Mikaela Engvall

Title: The new diabetes subgroups

Date 13.11.2023

Number of pages 60

Abstract

With the study we want to introduce the new diabetes subgroups that are under research, what they are, why it is so important to know the differences between them, what are the most important lab tests used both in diagnosis and the follow-up of possible sequelae and repeated tests used for to prevent the disease and its sequelae. How can the new diabetes subgroups be detected using among other things symptoms, diagnostics, genetics? We also present the classic names of diabetes and the reason why a new division of them would be beneficial for people with diabetes.

Language: Swedish

Key words: Diabetes Mellitus, DM1, DM2, GDM, LADA, Maturity Onset Diabetes in the Young, MODY, diabetes subtypes, SAID, SIDD, SIRD, MOD, MARD, insulin

Innehållsförteckning

1.	Syfte och frågeställningar	1
2.	Metod.....	2
3.	Introduktion och diabetesens historia.....	3
4.	Kort om de klassiska diabetestyperna	5
4.1	Diabetes mellitus typ 1	6
4.2	Diabetes mellitus typ 2.....	6
4.3	Graviditetsdiabetes	7
4.4	Latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA)	7
4.5	Mognads diabetes hos unga (MODY)	8
5.	Diabetes följsjukdomar	8
5.1	Hjärt- och kärlsjukdomar samt stroke.....	9
5.2	Nervskador.....	10
5.3	Njursjukdom.....	10
5.4	Fotproblem.....	11
5.5	Ögonsjukdom.....	11
5.6	Tandköttsjukdom och andra tandproblem	11
5.7	Sexuella problem	12
5.8	Andra möjliga följsjukdomar.....	12
6.	Insulin, insulinbrist och insulinresistens	13
6.1	Insulin.....	14
6.2	Insulinbrist.....	14
6.3	Insulinresistens	15
7.	De vanligaste undersökningarna som används för påvisande och uppföljning av olika typer av diabetes	16
7.1	Plasma glukos (P-Gluk)	17
7.2	Glukos faste plasma (fP-Gluc).....	17

7.3	Långtids blodsocker (HbA1c)	17
7.4	Glukosbelastning.....	18
7.5	Glukos i urin nU-Gluc	19
7.6	Albuminuri vid diabetesskada U-AlbKre.....	19
7.7	Insulinbehandlingsbalans (S- Insu-Ab)	20
7.8	S-Gad- Ab (glutamatdekarboxylat).....	21
7.9	IA2 antikroppar (S-IA2Ab)	21
7.10	Langerhanska öarna, antikroppar (S- Lang- Ab).....	22
7.11	Zinktransportör 8 (ZnT8).....	22
7.12	FIB- 4 Fibros-4 index	22
7.13	fS-C-Pept, C-Peptid.....	23
7.14	P-CRP	23
7.15	Sammanfattning av laboratorieundersökningarna	24
8.	Klassificeringen av diabetes	25
8.1	Ändringar inom klassificeringarna.....	26
8.2	Den moderna diabetesklassificeringen	28
8.3	Diabetesklassificering av diabetes typ 1-genetik	29
8.4	Diabetesklassificering av diabetes typ 2-genetik	30
8.4.1	Undergrupper av individer med olika risk för progression till diabetes typ 2	32
9.	Omklassificering av diabetes typ 2 genom klusterfördelning	32
10.	Fem nya kliniska undergrupper av diabetes vid diagnos	34
10.1	Allvarlig autoimmun diabetes SAID.....	36
10.2	Allvarlig insulinbrist diabetes SIDD.....	36
10.3	Allvarlig insulinresistent diabetes SIRD	37
10.4	Mild fetmarelaterad diabetes – MOD	37
10.5	Mild åldersrelaterad diabetes – MARD.....	38

11.	Palettmodellen och en ny underklassificering av diabetes hos vuxna	38
11.1	Variation i undergrupperna och genetisk predisposition	39
11.1.1	Genetiska undergruppsmetoder	41
11.1.2	Monogen diabetes	41
11.1.3	Genetisk undergruppsklassificering i praktiken	42
12.	Underklassificering av personer i riskzonen för diabetes typ 2	42
13.	Klustrering med hjälp av andra metoder	43
14.	De nya undergrupperna i andra populationer	45
15.	Omklassificering av diabetes utan tydliga undergrupper	46
15.1	Fenotypisk undergruppsklassificering i praktiken	46
16.	Behandling	47
16.1	Kliniska konsekvenser och individualiserad behandling	49
17.	Framtida riktlinjer	50
18.	Förslag på fortsatt forskning	51
19.	Diskussion	53
20.	Källförteckning	55

Ordlista

DM1 – Diabetes typ 1

DM2 – Diabetes typ 2

GDM - Gestational Diabetes Mellitus (*graviditetsdiabetes*)

LADA - Latent autoimmune diabetes of adults (*Ofullständigt autoimmun diabetes hos vuxna*)

MODY - Maturity-onset diabetes of the young (*mognadsdiabetes hos unga*)

SAID - Severe autoimmune diabetes, allvarlig autoimmun diabetes

SIDD - Severe insulin-deficient diabetes, allvarlig insulinbrist diabetes

SIRD - Severe insulin-resistant diabetes, allvarlig insulinresistent diabetes

MOD - Mild obesity-related diabetes, mild fetma-relaterad diabetes

MARD - Mild age-related diabetes, mild åldersrelaterad diabetes

Insulin – Hormon från bukspottskörteln

DIREVA – Diabetesregister i Vasa

BMI – Body Mass Index

GAD- anti-glutamic acid decarboxylase, Glutaminsyradekarboxylas, en betacellantigen

HOMA-2 - The homeostatic model assessment, uppskattningar av insulinresistens och betacellfunktion beräknat från fasteglukos och C-peptid.

Genotyp – Individens genetiska konstitution, innefattande de alleler som finns vid varje genetiskt locus. (National library of medicine, 2013).

Fenotyp – Det yttre utseende hos individen. Produkten av interaktion mellan gener och mellan genotypen och miljön. (National library of medicine, 2019).

Alleler – Varianter av samma gen, upptar samma lokus på homologa kromosomer och styr varianterna i produktionen av samma genprodukt. (National library of medicine, 2008).

Genetiska loci – Specifika regioner som kartläggs inom ett genom. Genetiska loci identifieras vanligtvis med en stenografisk notation som indikerar kromosomnumret och positionen för ett specifikt band längs P- eller Q-armen på kromosomen där de finns. Till exempel finns locus 6p21 inom band 21 i P-armen av kromosom 6. Många välkända genetiska loci är också kända under vanliga namn som är associerade med en genetisk funktion eller ärftlig sjukdom. (National library of medicine, 2008).

HLA – från engelskans "Human Leukocyte Antigen" som är antigener bestämda av leukocytloci som finns på kromosom 6. De är antingen polypeptider eller glykoproteiner som hittas celler med kärna eller blodplättar och är förknippade med vissa sjukdomar. (National library of medicine, 2020).

1. Syfte och frågeställningar

Syftet med detta arbete är att lyfta fram och utforska de nya diabetesundergrupperna som forskare på senare år velat introducera genom en ny kategorisering av diabetestyperna. Målet är att ge en förståelse för vad dessa undergrupper i framtiden kan innebära för en tidig diagnostisering och rätt vård samt varför det är viktigt att identifiera dem i ett tidigt skede. Diabetes är en sjukdom som delas in i olika grupperingar men gemensamt för alla dessa är ett långvarigt förhöjt blodsocker som beror på avsaknad av insulinhormon, insulinresistens eller en kombination av båda två. Det finns två olika huvudtyper av diabetes, typ 1 och typ 2 diabetes. Andra kända diabetestyper är graviditetsdiabetes (GDM), latent autoimmune diabetes of adults (LADA) och maturity onset diabetes of the young (MODY). (Institutet för hälsa och välfärd, 2023). I Finland lider ungefär 400 000 personer av diabetes varav cirka 50 000 personer har typ 1-diabetes och 350 000 personer har typ 2-diabetes. Man uppskattar även att ungefär 100 000 personer har odiagnostiserad diabetes typ 2. (Diabetesförbundet i Finland, u.å.)

Vi vill belysa de vanligaste laboratorieundersökningarna som görs för att förebygga och diagnosticera diabetestyperna samt redovisa kring de regelbundna undersökningarna av möjliga följsjukdomar. Genom att lyfta fram den traditionella indelningen av olika diabetestyper och presentera de nya undergrupperna vill vi påvisa varför det är värdefullt för personer som insjuknat i diabetes att de nya undergrupperna i diabetes typ 2 beaktas i större utsträckning inom diabetesvården.

Genom litteraturstudier vill vi granska hur forskningen på området kring de nya diabetesundergrupperna kan fastställa de nya undergrupperna via symptom, diagnostik och genetik. Vi strävar efter att ge en översiktlig bild av metoderna som används vid fastställningen av dessa nya undergrupper. Genom detta arbete vill vi bidra till ökad kunskap och medvetenhet inom området.

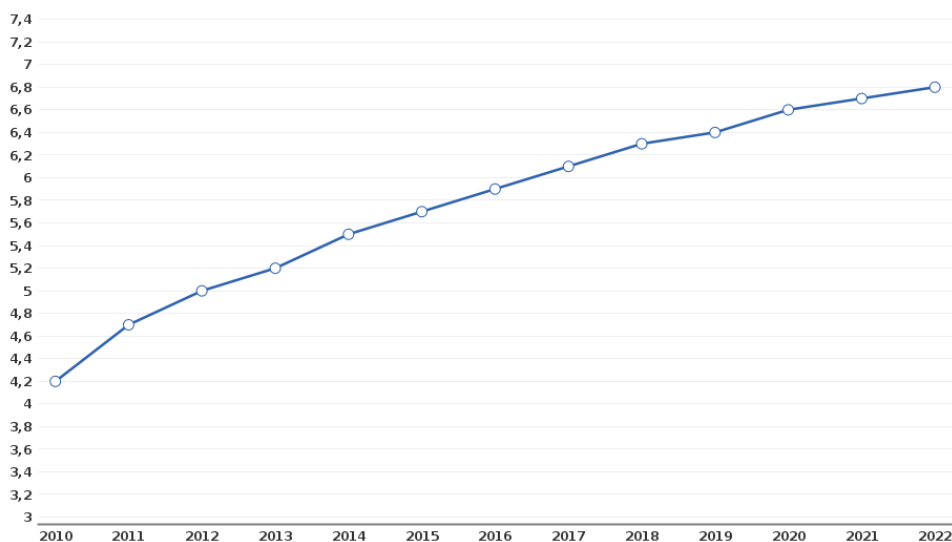
2. Metod

Vårt arbete är litteratursökningsbaserat. Enligt F. Reardon, D (2006, ss. 148-149) ska en litteraturstudie bland annat visa att författaren har bekantat sig med det valda ämnet och att det i arbetet ska framkomma relevant material från kontrollerade källor. Genom en litteraturstudie kan man ta upp olika forskningsproblem eller presentera olika svar som forskningen redan kommit fram till. I vårt arbete ville vi bland annat lyfta fram pågående forskning och studier som gjorts inom ämnet. I vårt arbete har vi granskat och tolkat texter som berör ämnet vi valde att skriva om. Vi använde oss av vetenskapliga artiklar, tidskrifter, litteratur samt studier som berör ämnet från pålitliga källor. Vi har huvudsakligen använt oss av vetenskapliga artiklar på engelska men även hämtat information från böcker skrivna på finska och svenska samt finländska databaser. Vi har använt oss av Tritonias "Finna" och använt oss av deras sökfunktion som gett oss databaser som bland annat Academic Search Elite (EBSCO) där vi tagit akademiska artiklar från exempelvis Pubmed som varit peer reviewed och inte är äldre än sex år. Till en början har vi använt oss av mer ostrukturerade sökningar med Diabetes Mellitus som det huvudsakliga sökordet. Vartefter har vi lagt till sökord som; MODY, diabetes subtypes, insulin resistance, type 1 diabetes, type 2 diabetes, insulin, SAID, SIDD, SIRD, MOD och MARD. Träffarna vi fick efter att ha använt oss av den avancerade sökningen med sökord som till exempel "Diabetes" AND "subtypes", peer reviewed och full article gav hundratals träffar medan en avancerad sökning på "Diabetes" AND "subtypes" AND "SAID" endast gav en träff. Det fanns väldigt magert med artiklar och majoriteten av artiklarna vi slutligen kunde använda oss av fanns på Pubmed. De artiklar vi sist och slutligen tog med i arbetet och analyserade, innefattade innehåll från flera mindre originalstudier som gav oss en starkare helhetsbild över diabetesforskningen. Diabetesforskningen är i dagens läge är mycket starkt i Norden så vi fick ta del av studier som till stor del gjorts i Finland och Sverige, bland annat hittade vi information om diabetesforskningen DIREVA som görs i Vasa. Vi har även använt oss av de senaste upplagorna av böcker som finns inom ämnet där vi hittat information om exempelvis de klassiska indelningarna av diabetestyperna och insulinets inverkan på kroppen. Via en genomgång av aktuella vetenskapliga artiklar, böcker, och andra publicerade källor relevanta för vårt arbete ville vi få vetskap om trender och ny kunskap. Litteraturstudien gav oss möjlighet att kortfattat presentera vad den aktuella forskningens på området säger. Genom att använda metoden vill vi erbjuda en övergripande bild av den nuvarande

vetenskapliga diskussionen och det mest aktuella forskningsläget på området säger. Genom att använda metoden vill vi erbjuda en övergripande bild av den nuvarande vetenskapliga diskussionen och det mest aktuella forskningsläget på området. Vi har gjort en kvalitativ litteraturstudie, som är en deskriptiv och analytisk översikt över publicerad forskning om diabetes typ 2, de nya undergrupperna till diabetes typ 2, om diagnostisering, behandling och komplikationer. Litteraturstudie som metod kan innehålla både kvalitativa och kvantitativa aspekter beroende på vad man fokuserar på och vilken typ av forskning som tidigare gjorts, men målet med vårt arbete var snarare att sammanställa och analysera kvalitativa aspekter av forskningen än att skapa ny kvantitativ data.

3. Introduktion och diabetesens historia

Diabetes räknas som en av våra folksjukdomar i Finland med ungefär 400 000 insjuknade i någon typ av diabetes. Direkt man kunnat diagnostisera en patient med hjälp av antingen fasteblodsocker, sockerbelastning eller HbA1c inleds en behandling. Behandlingen kan bestå av läkemedelsbehandling, en hälsosam kost, motion, viktkontroll samt att sluta röka och dricka alkohol. Följdsjukdomar som hänger samman med diabetes är diabetisk retinopati, neuropati, njursjukdomar, problem med fötterna och munhälsan samt förhöjd risk i att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar. (Ilanne-Parikka, P., 2021). I figur 1 nedanför kan vi se hur många människor i hela Finland har rätt till specialersättningsgilla läkemedel på grund av diabetes, där det syns en tydlig ökning genom åren. (sotkanet, u.å.)



Figur 1. Personer med rätt till specialersättningsgilla läkemedel på grund av diabetes, % av befolkningen. (sotkanet, 2023).

Om man tittar närmare på historien bakom diabetes så finner man den första beskrivningen av sjukdomen på en egyptisk papyrusrulle från 1550 f.Kr.. Sjukdomen namngavs dock först av Aretaios från Kappadokien, 120–180 e.Kr. som fritt översatt betyder "rinna igenom" vilket är ett av symptomen på diabetes. Charak och Sushrut, två läkare från Indien, observerade mellan 500 – 400 f.Kr. att personen som led av sjukdomen hade söt urin och ordet Mellitus betyder just det, honungssöt. Förr ställdes även diagnosen utifrån att smaka på urinen men också genom att konstatera att den insjuknades urin drog till sig myror. (Agardh & Berne, 2009, ss. 17–20). I Europa hade man mer eller mindre förbisett existensen av diabetes tills Thomas Willis (1621-1675) beskrev diabetes, eller enligt honom, "*the Pissing Evil*". Han beskrev sjukdomen som följande;

"Diabetes was a disease so rare among the ancients that many famous physicians made no mention of it ... but in our age, given to good fellowship and guzzling down of unallayed wine, we meet with examples and instances enough, I may say daily, of this disease." (Holt, Cockram, Flyvbjerg & Goldstein, s.24, 2017).

En Matthew Dobson, 1735 – 1784, la även märke till att serumet från en person som led av sjukdomen smakade sött. Matthew föreslog att njurarna utsöndrade socker som alltså kom från blodet och inte från något annat organ. John Rollo, en kirurg från Skottland (†1809) var den förste som kombinerade dessa namn, varav det blev Diabetes Mellitus. År 1869 upptäckte Paul Langerhans att pankreas innehöll anhopningar av celler som liknade små

öar. En man vid namn Gustav Laguesse (1861–1927) tog upp ett förslag om att dessa anhopningar av celler kunde vara involverade i inre sekretion och möjligtvis utsöndrade ett ämne som sänkte glukoshalten i blodet. Laguesse gav dessa öar av celler namnet "langerhanska öar" och vid ett senare skede fick denna hypotetiska substans namnet insulin, som är det latinska namnet för ö. George Harley (1829–1896) var en läkare från Skottland som observerade att det existerade två varianter av diabetes som behövde två olika former av behandling. I och med att man fick tillgång till insulin kunde den ena gruppen, som tidigare dött inom loppet av några månader, överleva medan den andra gruppen kunde behandlas med hjälp av en förändring i kosten. En läkare från Österrike, Wilhelm Falta (1875 – 1950) utförde ett antal studier på insulinet och observerade att patienterna snabbt fick en minskad glukosuri endast med hjälp av små doser av insulin, denna grupp av patienter kallade han för insulinkänsliga. På 1940-talet studerade Dupertuis, en amerikansk antropolog, kroppsbyggnaden hos diabetiker. Han hade endast en oklar uppfattning om sjukdomen och levde i tron om att diabetes var en enhetlig sjukdom men kunde i ett senare skede konstatera att personer som insjuknade i Diabetes Mellitus hade helt olika kroppsbyggnader och därmed kunde delas in i två grupper som fick namnen IA och IB. Dessa grupper bytte senare namn till grupp I och grupp II och under årens lopp färdades vidare till 1970-talet av Andrew Cudworth (1939 – 1982) och som numera finns i diabetesklassifikationen Diabetes typ 1 och Diabetes typ 2. Med hjälp av molekylärgenetiska metoder under 1990-talet kunde man konstatera att diabetes är en mycket heterogen sjukdom med flera olika orsaker. En studie som publicerades år 1949 visar på hur stor dödligheten var samt vilka följsjukdomar de som överlevde lev av. I studien hade man följt med 50 personer som diagnostiserats med diabetes 20 år tidigare, varav en tredjedel av dessa hade avlidit i uremi eller kardiovaskulära sjukdomar i en genomsnitt 25-års ålder. En hög andel av de som överlevt hade uremi, albuminuri och hypertoni. (Agardh & Berne, 2009, ss. 17–20) I och med förbättrade mätmetoder och mer kunskap i behandlingen av diabetes så har vi i dagens läge mycket bättre förutsättningar för en god diabetesvård, och den håller konstant på att utvecklas.

4. Kort om de klassiska diabetestyperna

Diabetes definieras som kronisk hyperglykemi som kan orsakas av en, eller flera, underliggande händelseförlopp. WHO har klassificerat diabetestyperna. Diabetes typ 1,

som förr kallades för insulinberoende, är orsakad av en fullkomlig brist på insulin eller en autoimmun sjukdom som leder till att de insulinsekreterande betacellerna i bukspottskörteln blir förstörda. Diabetes typ 2, som förr kallades för icke-insulinberoende diabetes, är orsakad av en relativ insulinbrist som är förknippad med olika grader av insulinverkningsdefekter. Patienter med diabetes typ 2 kan i ett senare skede behöva insulinbehandling eftersom sjukdomen kan utvecklas stegvis. Diabetes typ 2 är en komplex heterogen sjukdom och studier har visat på många undertyper. (Holt & Kumar, ss. 1-7,2017). I detta kapitel tar vi kort upp om de diabetesundergrupper som vi hänvisar till som de "klassiska".

4.1 Diabetes mellitus typ 1

Typ ett-diabetes mellitus (T1DM) är en endokrin autoimmun sjukdom. Sjukdomen leder till att produktionen av insulin upphör från beta (β) cellerna i bukspottskörteln. En person med Diabetes typ 1 kräver daglig insulinersättning hela livet ut genom insulininjektioner eller med hjälp av en insulinpump. (Lucier & Weinstock, 2023) Utan insulin hos en person som har Diabetes typ 1 utvecklas det diabetisk ketoacidosis, ett livshotande tillstånd vilket är en form av hyperglykemisk kris som i huvudsak karakteriseras av hyperglykemi, ketos och metabolisk acidosis. (Pauline, Calimag, Chlebe, Lerma, Chaiban 2022). Som tillägg till insulinbehandling skall också blodsockernivån övervakas för att undvika risken för hypoglykemi. (Lucier & Weinstock 2023).

4.2 Diabetes mellitus typ 2

Diabetes mellitus typ 2 (DMT2) är ett långvarigt metabolt tillstånd som karakteriseras av höga blodsockernivåer som kan bero på problem som otillräcklig insulinproduktion, insulinresistens eller en kombination av de båda två. De ständigt höga blodsockernivåerna i samband med andra metabola anomalier hos personer med diabetes kan leda till skador i olika organsystem. Detta kan leda till upphov av allvarliga och livshotande hälsokomplikationer i synnerhet mikrovaskulära komplikationer som retinopati, nefropati och neuropati såväl som makrovaskulära komplikationer som ökar risken för hjärt- och kärlsjukdomar med två till fyra gånger. (Goyal, Singhal, Jial 2021).

4.3 Graviditetsdiabetes

Graviditetsdiabetes (GDM) är ett tillstånd vilket kännetecknas av onormal glukosmetabolism under en kvinnas graviditet. När den onormala glukosmetabolismen upptäcks under den första trimestern är sannolikheten för graviditetsdiabetes mer trolig. Graviditetsdiabetes utvisas vanligtvis av fasteplasmaglukosnivåer som är 7.0 mmol/l eller högre. Graviditetsdiabetes är en sorts insulinresistens som kännetecknas av en minskad insulinkänslighet som förekommer då kroppens reaktion på insulin i muskel, fettvävnad och lever försvagas. Det finns två primära faktorer som påverkar graviditetsdiabetes vilket är insulinresistens och otillräcklig insulinutsöndring från betacellerna i bukspottskörteln. Insulinresistensen förvärras av ökat kroppsfett och hormoner, speciellt placentans hormoner. Insulinresistensen kan också förvärras av tillstånd som fettlever i synnerhet hos överviktiga kvinnor. (Käypähoito, 2022).

4.4 Latent autoimmun diabetes hos vuxna (LADA)

LADA, förkortat från Latent autoimmun diabetes hos vuxna, är en distinkt form av diabetes. LADA kombinerar egenskaper från både Diabetes typ 1 och Diabetes typ 2 varav det därför ibland också kallas för diabetes typ 1.5. Vanligtvis drabbar LADA vuxna och den diagnostiseras utifrån särskilda kriterier så som ålder som är över 35 och förekomst av antikroppar mot betaceller. Diagnostiseringen av LADA kan vara utmanande av den orsaken att sjukdomen kan variera kraftigt. En del av patienter med LADA kan ha höga nivåer av antikroppar men en mager kroppsmassa medan andra patienter kan ha lägre nivåer av antikroppar och deras insulinresistensegenskaper utvecklas långsammare. En tidig diagnos är avgörande för förhöjda betacellsdestruktioner vilket minskar komplikationer. (Rajkumar & Levine 2022).

4.5 Mognads diabetes hos unga (MODY)

MODY, det vill säga mognadsdiabetes hos unga (maturity onset diabetes of the young) är en typ av icke- insulinberoende diabetes som vanligen diagnostiseras hos personer under 30 år. Vanligtvis är MODY ett autosomt dominant tillstånd som har subtyper klassificerade från MODY1 till MODY14. MODY1 till MODY3 utgör största delen av fallen. MODY är ofta feldiagnostiserat som typ 1 eller typ 2-diabetes och skall övervägas hos de icke-överviktiga patienterna som har tidig diabetes, och dessutom har en stark familjehistoria av sjukdomen. Till skillnad från Diabetes Mellitus typ 1 bibehåller MODY-patienterna betacellfunktion i bukspottkörteln i flera år efter diagnosen. MODY1- och MODY3- patienter upplever gradvis ökande hyperglykemi och komplikationer som liknar Diabetes typ 1 och Diabetes typ 2. Livsstilsförändringar som en kost låg i kolhydrater är den huvudsakliga behandlingen. MODY2- patienter har en mild stabil fastande hyperglykemi och har en låg risk för komplikation. MODY2- patienter kräver oftast inte någon behandling, om inte det sker komplikationer under graviditeten som kan kräva insulinbehandling och möjligen fosterövervakning för makrosomi. Med termen makrosomi menar man vanligtvis fosteröverväxt och en exceptionellt hög födselvikt; ett foster som är större än förväntat (större än 4500g). (Kant, Davis & Verma 2022).

5. Diabetes följsjukdomar

Även om flera av de vanligaste följsjukdomarna kan förekomma bland alla diagnostiserade med typ-2 diabetes, har komplikationerna ofta en benägenhet att vara de samma inom de olika undergrupperna. De vanligaste komplikationerna är:

- Hjärt- och kärlsjukdom samt stroke
- Nervskador (neuropati)
- Njursjukdom
- Fotproblem
- Ögonsjukdom (retinopati)
- Tandköttsjukdom och andra tandproblem
- Sexuella- och urinvägsproblem

(NIH, 2017).

Peng-Fei Li och Wei-Liang Chen (2020) kunde i sin undersökning se att det fanns skillnader mellan de olika diabetes typ-2 undergrupperna gällande sannolikheten för olika komplikationer. MARD-gruppen tenderade att ha en högre förekomst av hjärt- och kärlsjukdom relaterad till död i jämförelse med MOD-subgruppen. I jämförelse med MARD-gruppen, hade SAID- och SIDD- grupperna en förhöjd risk att utveckla retinopati. Forskarna kunde inte se någon nämnvärd skillnad i risken för nefropati mellan de olika grupperna. (Fei-Li & Chen, 2020).

5.1 Hjärt- och kärlsjukdomar samt stroke

Typ 2-diabetes innebär en betydligt högre risk för hjärt- och kärlsjukdomar. Personer diagnosticerade med typ 2 diabetes har 2–4 gånger större risk för hjärt- och kärlsjukdomar jämfört med friska personer. Hjärt- och kärlsjukdomar är den största dödsorsaken bland Diabetes typ 2-patienter. Nästan 80% av dödsfallen är orsakade av det. Patienter med typ 2 diabetes visar tecken på mer aktiv ateroskleros med större inflammation i sina kranskärlsplack. Båda tillstånden delar samma risker; fetma, hypertoni, dyslipidemi (rubbnings i fettomsättningen, där något av blodfettvärdena, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, triglycerider, avviker från rekommendationerna), icke-alkoholrelaterad fettlever och insulinresistens. Alla dessa är viktiga orsaker till hjärt- och kärlsjukdom. Prediabetes, ett tillstånd där blodsockret långsamt börjat stiga eftersom kroppens egen insulinproduktion inte är tillräcklig för det behov som kroppen har, och metabolt syndrom ökar också risken för hjärt-kärlsjukdomar. (Katsiki, Banach & Mikhailidis, 2019).

En studie gjord vid Karolinska Institutet har konstaterat att möss med fetma och typ 2-diabetes som gör en betydande viktnedgång och via det kan återgå till normal glukosmetabolism gör en avsevärd förbättring i återhämtningen efter stroke. Den här upptäckten kan ha betydelse för rehabilitering av personer med typ 2-diabetes som drabbats av stroke. Då tänker man att den annars så långsamma neurologiska återhämtningen efter stroke hos patienter med typ 2-diabetes kunde påskyndas med viktnedgång. (Karampatsi, Zabala, Wilhelmsson, Dekens, Vercalsteren, Larsson & Nyström, 2021).

5.2 Nervskador

Inom gruppen SAID är det vanligast med en följsjukdom som heter neuropati. Neuropati betyder att det finns skador på nervtrådarna. Nervskador på grund av diabetes påvisas hos ungefär hälften av diabetikerna. Polyneuropati är den vanligaste formen av diabetesneuropati. Den påverkar de perifera nerverna och omfattar vanligtvis också skador på sensoriska och motoriska nerver. Det autonoma nervsystemet kan också påverkas. Ett vanligt symptom är att man förlorar känseln. Det här börjar med fotsulorna och med tiden sprider sig känslösheten uppåt. När symtomen når så högt som till vaderna eller knäna är det vanligt att också fingrar och handflator påverkas. En hög blodsockernivå är den främsta riskfaktorn för diabetesneuropati. Långa perioder med höga blodsockervärden ökar markant risken för att utveckla polyneuropati. Andra riskfaktorer inkluderar avvikande blodfettvärden, högt blodtryck, övervikt, rökning och riklig alkoholkonsumtion. (diabeteslehti, 2016). Insulin och livsstilsförändring de viktigaste behandlingsformerna för personer som lider av SAID. (Hakaste, 2022).

5.3 Njursjukdom

Patienter som hör till undergruppen SIDD och har svår insulinbrist och dålig metabol kontroll med högt HbA1c bör inte behandlas med Metformin, eftersom det inte är ett effektivt läkemedel för att sänka blodsockernivån för just denna patientgrupp. (García-Calzón, Perfiyev, Martinell, Ustinova, Kalamajski & Franks, 2020).

Den som har diabetes har en ökad risk för att utveckla kronisk njursjukdom, särskilt känd som diabetesnefropati. Därför är det viktigt att vara uppmärksam för riskfaktorer för att kunna förebygga och hantera dessa potentiellt allvarliga komplikationer. Viktiga riskfaktorer att följa med är blodglukosnivåer, blodtryck, rökning och blodfettvärden. Stabila blodsockernivåer är viktigt för att minska risken för diabetesnefropati. Därför ska patienternas blodsockernivåer övervakas noga och lämplig behandling ges för att hålla nivåerna stabila. Att följa med blodtrycket är också viktigt, och man bör försöka hålla det inom rekommenderade gränsvärden för att skydda njurfunktionen. Patienten själv kan undvika rökning och på så vis skydda sina njurars funktion.

Lipidnivåer inom gränsvärden kan bidra till att minska risken för diabetesrelaterade njurkomplikationer. Regelbundna medicinska kontroller och samarbete med hälso- och sjukvårdspersonal är avgörande för en holistisk och effektiv hantering av diabetes och dess möjliga följsjukdomar. (Käypähoito. Tarnanen, Metsärinne, Niskanen & Komulainen, 2020).

5.4 Fotproblem

Försämrad blodcirkulation i fötterna är vanligt för diabetiker, vilket försvårar läkningen av sår eller skador på huden. Då personer som under många år haft diabetes kan ha nedsatt känsel i fötterna är det möjligt att de kan ha sår på fötterna utan att de märker det. För att undvika möjliga komplikationer är det mycket viktigt att med jämna mellanrum genomgå de fotundersökningar som rekommenderas. Dessutom är det viktigt att upprätthålla en god egenvård av fötterna. (Käypähoito. Diabeetikon jalkaongelmat, 2021)

5.5 Ögonsjukdom

Enligt Peng-Fei Li och Wei-Liang Chen (2020) visade en studie att patienter tillhörande undergruppen SIDD (Svår Insulinbristdiabetes) visade tidiga tecken på retinopati, såsom blödningar i ögats näthinna. Patienter med SIDD, som har svår insulinbrist och högt HbA1c blir ofta felaktigt behandlade med Metformin enligt nationella riktlinjer. Denna grupp har hög risk för ögonkomplikationen retinopati. (Fei-Li & Chen, 2020).

5.6 Tandköttsjukdom och andra tandproblem

Inflammationer i munnen är vanligare vid förhöjt blodsocker. Samtidigt gör inflammationer i munnen att blodsockret stiger. Det här betyder att diabetiker har högre risk än friska människor att få inflammationer i munnen, vilket betyder att det är extra viktigt med god munhygien för diabetiker. Eftersom inflammationer i munnen kan påverka andra inflammationer i kroppen spelar munhälsan en stor roll för hälsan överlag. (Eloranta, 2020).

5.7 Sexuella problem

Diabetes kan med tiden skapa problem i sexlivet. En konsekvens av dålig blodsockerkontroll under längre perioder är att det kan uppstå nedsatt känsel och blodflöde i genitalierna. För män är erektionsproblem vanliga, vilket kan avhjälpas med till exempel medicinering, tekniska hjälpmedel, minskat alkoholintag och fysisk aktivitet. (Bahar, Elyasi, Moosazadeh, Afradi & Kashi, 2020). Då det gäller kvinnor är det vanligaste problemet nedsatt lust, som kan bero på flera saker. Det kan handla om torra slemhinnor och nedsatt förmåga att få orgasm. Problemen är ibland kopplade till depression. De flesta kan få hjälp via medicin, fuktighetskräm, glidmedel och tekniska hjälpmedel. (Elyasi, Kashi, Tasfieh, Bahar & Khademloo, 2015)

5.8 Andra möjliga följsjukdomar

Utöver de ovan nämnda följsjukdomarna utvecklar många personer med typ 2-diabetes icke-alkoholrelaterad fettleverssjukdom (NAFLD). Diabetes är också kopplad till ett flertal andra hälsoproblem till exempel sömnapné, depression, vissa typer av cancer och demens (NIDDK, 2017). Tills nu har det varit vanligt att läkare skrivit ut Metformin till patienter med Diabetes typ 2 i de fall då enbart diet och motion inte räckt till för att kontrollera blodsockernivåerna. Det har varit vanligt i synnerhet till överviktiga patienter. Medicinen kan ha en positiv effekt då det gäller att stabilisera vikten eller till och med nå en liten viktnedgång och via det ha en positiv effekt då minskad fettvävnad kan minska insulinresistensen. Metformin är det vanligaste läkemedlet för att behandla Diabetes typ 2. Alla patienter svarar inte på behandlingen, och en del tål inte läkemedlet. García-Calzón, Perfiylev, Martinell, Ustinova, Kalamajski, Franks & Bacos (2020) analyserade DNA-metylering i blodet hos patienter som visade icke-tolerans mot läkemedlet och som nyligen diagnostiserats med typ 2-diabetes. De upptäckte att DNA-metylering på specifika platser var associerad med framtida metforminsvar respektive tolerans över flera kohorter. Dessa epigenetiska markörer kan ha teranostisk potential, vilket betyder en kombinerad patientspecifik diagnos och riktad behandling. Det kan hjälpa då det gäller att bestämma vilka patienter som behöver få Metformin. (García-Calzon, S m.fl., 2020). Utöver att behandla symptomen, syftar behandlingen också till att förbättra diabetikerns hälsa och

välbefinnande genom att möjliggöra en aktiv livsstil sjukdomen till trots. Behandlingen omfattar ofta en anpassad diet, regelbunden motion och medicinering enligt behov.

6. Insulin, insulinbrist och insulinresistens

Insulin är ett livsviktigt hormon som frisätts från bukspottskörteln och sänker blodkoncentrationen av glukos. Personer som lider av diabetes typ 1 lider av en autoimmun, destruktiv process i betacellerna i bukspottskörteln vilket leder till att de är helt beroende av insulinbehandling. De med diabetes typ 2 kan utveckla komplikationer på grund av insulinresistens eller störningar i insulinsekretionen och kan med tiden behöva behandling av insulin. (Theodorsson & Söderlund, 2018, s 348–360). Till en början, under det första decenniet efter upptäckten av insulin, hade behandlingen med insulin endast en kortverkande effekt vilket innebar flera injektioner dagligen. Hans Christian Hagedorn från Danmark var den första att introducera ett insulinpreparat, protamininsulat, med en fördröjd verkan år 1936 och senare samma år följdes detta åt av protaminzinkinsulin. Det var mycket uppskattat med långverkande insulinpreparat med deras behandling med endast en injektion dagligen gav en sämre glykemisk kontroll än dess föregångare som man använde tre till fyra gånger per dag. Insulinpreparaten fortsatte att öka i antal och variation, men det främsta framsteget var metoder för att producera högrenade preparat från svin och nötkreaturs bukspottskörtel och fram tills 1980-talet var det den huvudsakliga källan för terapeutiskt insulin. Insulin var det första terapeutiska proteinet som man producerade med hjälp av rekombinant DNA-teknik som uttryckte syntetiska gener som kodar för A- och B-kedjorna separat i *Escheria coli* och därefter kombinerades dessa kemiskt för att producera insulin med mänsklig sekvens. (Holt, Cockram, Flyvbjerg & Goldstein, 2017, s. 17) I dagens läge har vi en hel del olika insulinpreparat att välja mellan, vi har bland annat snabbverkande insulinpreparat som kan tas med eller efter måltid såväl som långverkande som kan verka upp till 24 timmar. (Holt & Kumar, 2015, s. 47). I detta kapitel går vi lite mera in på insulinets verkan i kroppen och vad insulinbrist samt insulinresistens kan leda till.

6.1 Insulin

Insulin är ett hormon som tillåter celler i levern, fett och muskler att ta upp glukos ur blodet för att omvandla det till glykogen, vilket lagras i muskler och lever. Insulinet har också uppgiften att förhindra användning av fett som energikälla. Ifall man har låga värden av insulin eller insulinbrist tar inte kroppens celler upp glukosen ur blodet och använder kroppens fett som energikälla. Insulin produceras i betacellerna i bukspottkörteln. Insulinet utsöndras som svar på förhöjda blodsockerkoncentrationer. Bukspottskörteln huvudsakliga uppgift är att reglera blodsockerhalten genom att utsöndra insulin vid förhöjda blodsockerkoncentrationer. Brist på insulin leder till Diabetes Mellitus. Diabetes typ 1 uppstår då det antingen finns en mycket låg produktion av insulin eller ingen insulinproduktion alls. Patienter med Diabetes typ 1 är beroende av insulininjektion för sin överlevnad. Vid Diabetes typ 2 kallas det för insulinresistens och patienterna behandlas med läkemedel som sänker blodsockret (Metformin) och tar kost och livsstil i beaktande. Ifall medicinerna misslyckas att kontrollera blodsockernivåerna får patienter med Diabetes typ 2 insulinbehandling. (Ilanne-Parikka, Niskanen, Rönönenmaa & Saha, 2019, s. 60-62).

6.2 Insulinbrist

Insulinbrist är vad som leder till Diabetes typ 1. I detta tillstånd attackerar immunsystemet de insulinproducerande betacellerna som finns i bukspottkörteln vilket leder till att de förstörs. Insulinbrist är en autoimmun sjukdom där det förekommer antiinsulin (antikroppar mot insulin) i blodet. Antikropparna orsakar en lymfotisk infiltration vilket leder till en förstörelse av pankreasöarna. Det kan ta en längre tid till att förstörelsen sker men sjukdomsuppkomsten kan komma fortare, från ett par dagar till ett par veckor. Har man en diagnos på Diabetes typ 1 kräver sjukdomen alltid en insulinbehandling. Patienter med Diabetes typ 1 svarar inte på orala läkemedel som har effekten att stimulera insulin. (Ilanne-Parikka m.fl, 2019, s.19).

6.3 Insulinresistens

Insulinresistens, också känt som nedsatt insulinkänslighet, är ett tillstånd när kroppen inte svarar som den normalt borde svara till insulin. Insulinets uppgift i kroppen är att reglera blodets sockerkoncentration. Det finns flera genetiska- och livsstilsfaktorer som kan bidra till en insulinresistens. Insulinresistens kommer då cellerna i kroppens muskler, fett och levern inte svarar som de normalt ska till insulin. Insulinresistens kan vara både temporärt eller kroniskt och den kan vara behandlingsbar vid vissa fall. Ifall en person inte har insulinbrist och kroppen fungerar optimalt så skall insulinets verkan fungera som följande: Kroppen sönderdelar maten och bryter ner det till socker, sockret kommer till blodomloppet var det sedan signalerar bukspottkörteln att producera insulin och frisätta insulin. Till insulinets uppgift hör att hjälpa glukosen att ta sig in i muskelceller, fettceller och leverceller för att kunna användas som energi. Efter att glukosen har nått cellerna kommer blodsockernivån att sjunka, då signaleras bukspottkörteln för att sluta producera insulin. Det finns flera orsaker som kan leda till att muskelceller, fettceller och leverceller inte kan svara till insulin som de normalt borde och detta är insulinresistens vilket resulterar till att kroppen inte kan ta upp glukos som det borde och då börjar bukspottkörteln producera mera insulin för att försöka sänka blodglukoshalten, detta kallas för hyperinsulinemi. Om bukspottkörteln kan producera en tillräcklig mängd av insulin kommer blodsockernivåerna att hållas inom hälsosamma referensvärden, men blir cellerna resistenta mot insulin leder det till förhöjda blodsockernivåer, hyperglykemi, vilket senare leder till prediabetes och/eller Diabetes typ 2. Insulinresistens är inte förknippat till bara Diabetes typ 2 utan det finns även flera andra påverkande faktorer. De vanligaste påverkande faktorerna är övervikt, hjärt-och kärlsjukdomar, icke-alkoholrelaterad fettlever, metaboliskt syndrom och PCOS (polycystisk ovariesyndrom). En insulinresistens ökar oftast på insulinproduktionen i kroppen (hyperinsulinemi) för att kroppen skall kunna bibehålla en hälsosam blodsockernivå. Ett förhöjt värde av insulin kan leda till viktuppgång vilket igen gör insulinresistensen svårare. Hyperinsulinemi leder till högre triglyceridhalter, ateroskleros och högt blodtryck. Då insulinresistensen ökar på kroppsvikten blir risken högre för hjärt-och kärlsjukdomar, stroke och Diabetes typ 2. Insulinresistens kan förvärras under en tidsperiod vilket leder till att betacellerna i bukspottkörteln delvis eller helt slutar att fungera vilket leder till höga blodsockernivåer (hyperglykemi) som kan orsaka symptom som exempelvis törstkänsla, ett frekvent behov av att urinera, större hungerkänsla,

rubbingar i synen, huvudvärk, dåligt läkande sår samt vaginala- och hudinfektioner. Det finns också andra orsaker som ses vara orsaken till insulinresistens som till exempel otillräcklig motion, ohälsosam kost, en del mediciner (steroider, blodtrycksmediciner och HIV mediciner), hormonsjukdomar som till exempel Cushing's syndrome och hypotyroidism, och så ses också genetiska tillstånd som en påverkande faktor till risk för att utveckla en insulinresistens. (Ilanne-Parikka m.fl, 2019, s. 66-67).

7. De vanligaste undersökningarna som används för påvisande och uppföljning av olika typer av diabetes

Det finns flera kliniska laboratorieundersökningar som kan göras vid diagnostik hos personer med diabetes, både enskilda undersökningar och/ eller en kombination av flera undersökningar. Till de vanligaste diabetesundersökningarna hör fastebloodsocker, sockerbelastning och HbA1C-värde. Om en patient är helt symptomfri krävs det att minst två av dessa provresultat skall vara avvikande och ifall bara ett av provresultaten är avvikande skall det uppvaktas, det vill säga kontrolleras på nytt en annan dag. Exempel på en kombination av två stycken laborieprov som görs är att mäta C- peptid värdet tillsammans med glukos som ger bilden av insulinutsöndringen på ett enklare och billigare sätt. Förekomsten av C-peptid i blodomloppet innebär förekomst av endogen insulinproduktion, hos diabetiker och icke diabetiker. Tydligt är att vissa som har diagnosen med typ två diabetes är drabbade av en allvarigare form av sjukdomen (SIDD och SIRD). Patienter med SIDD och SIRD bör följas upp regelbundet under sjukdomens förlopp och behandlas effektivt. FIB-4 är en labbundersökning som mäter en ökad risk för leverfibros hos patienter som har diabetes mellitus typ 2 (icke alkoholrelaterad leverfibros). FIB-4 rekommenderas att tas vartannat år och njurfunktionen skall kontrolleras årligen. (Hakaste, 2023 s.21) De fyra autoantikroppar (mest specifika) som undersöks är glutaminsyradekarboxylas (GAD), transmembranöst tyrosinfosfasrelaterat ö-cellsantigen (IA-2), zinktransportprotein 8 (ZnT8) och insulin. (Theodorsson & Söderlund, 2018, s. 378)

7.1 Plasma glukos (P-Gluk)

Plasmaglukoset kommer från glukoset som fås från maten och från glykogenlager som finns i levern och musklerna samt glukos som kommer med hjälp av glukogenes. Plasmaglukoset sänks med hjälp av insulin medan glukagon, tyroxin, tillväxthormon, glukokortikoider och glukagon höjer plasmaglukoset. Vid en överdosering av insulin eller för stor oral diabetesmedicinering sänks halten plasmaglukos vilket leder till hypoglykemi. Det finns också andra orsaker som kan leda till hypoglykemi som till exempel insufficiens i hypofysen eller binjurebarken, leverskador som är allvarigare och genetiska störningar i kolhydratsmetabolismen. Hypoglykemi hos en nyfödd kan orsakas av till exempel en maternell diabetes. Referensvärdet för en vuxen är 4-6 mmol/l. (Huslab ohjekirja, 2023).

7.2 Glukos faste plasma (fP-Gluc)

En fasteglukosnivå på 7,0 mmol/l eller en högre nivå indikerar diabetes, medan en nivå mellan 6,1- 6,9 mmol/l anses vara ett förhöjt fastesockervärde, en föregångare till diabetes typ 2. En regelbunden övervakning är avgörande för diabetes typ 1. Den regelbundna övervakningen innebär flera dagliga blodsockervärdekontroller på grund av insulinbehandlingen som personen har. Hypoglykemi med symptom som förlust av medvetande och svaghet kan uppstå då blodsockernivån sjunker till under 4 mmol/l. Tillståndet orsakas oftast av faktorer som överdrivet insulin, för lite motion eller ett otillräckligt matintag. (Huslab, 2023).

7.3 Långtids blodsocker (HbA1c)

Hba1c är en indikator på långvarig blodsockerkontroll vid diabetes. Glukos binder långsamt till hemoglobin i röda blodkroppar och högre blodsockernivåer resulterar i förhöjda HbA1c-värden. En HbA1c-nivå som är 48 mmol/l eller högre indikerar diabetes. Blodprovet HbA1c återspeglar genomsnittliga blodsockret under de senaste 2–8 veckorna vilket gör det till en väldigt behändig mätningmetod för att övervaka dagliga glukosvariationer i diabetes. Då glukosnivåerna återställs på grund av livsstils- eller läkemedelsförändringar börjar HbA1c-

nivåerna minska inom 10–20 dagar. Faktorer som hemolytisk anemi, splenektomi och järnbristanemi kan påverka på HbA1c- värden. Hemolytisk anemi kan ge falskt låga värden på grund av erythrocyternas korta livslängd, splenektomi kan ge falskt höga värden eftersom erythrocyterna har en längre livslängd och vid järnbristanemi kan HbA1c- värden vara falskt höga. Ett långvarigt förhöjt värde på HbA1C kan öka risken för insjukning av diabetisk neuropati och retinopati både hos Diabetes typ 1 och Diabetes typ 2 men om glukosbalansen är under kontroll kan man undvika insjuknande till neuropati och retinopati. (Huslab, 2023).

7.4 Glukosbelastning

Den orala glukosmätningen görs hos patienter ifall upprepade mätningar av ett fastebloodsockerprov inte kunnat med en säkerhet fastställa eller utesluta Diabetes Mellitus. Undersökningen görs hos personer som finns i grupper med ökad risk för att utveckla diabetes till exempel hos kvinnor som är gravida. Med undersökningen testar man personens glukostolerans, omsättningshastigheten av den tillförda glukosen. Provresultatet avspeglar upptagningsfasen, endokrina resultatet på glukosintag och förmågan för vävnaderna att utvinna glukos ur cirkulationen. Vid en graviditet förekommer det en nedsatt glukostolerans och glukosuri i en ökad frekvens som följd. Vanligaste orsaken till glukosuri hos en gravid kvinna är ökad glomerusfiltration, vilket leder till en förmåga att reabsorptionen av glukos i tubuli överskrids. (Theodorsson & Söderlund, 2018, s.374).

Metoden utförs genom att ta en glukostoleransundersökning på morgonen mellan klockan 8 - 10, efter att patienten har varit fastande mellan 10 - 12 timmar. Patienten får dricka ett glas vatten på morgonen före undersökningen görs. Under undersökningens lopp skall patienten inte fysiskt anstränga sig. Blodprovet tas från en ven, och provet skall analyseras så fort som möjligt. Ifall fasteglukosvärdet (noll-provet) är över sju (diabetisk) behöver man inte fortsätta glukostoleransundersökningen. Man bokför tiden då fastebloodet tagits och efter fem minuter från det första provet skall patienten dricka 75g glukos. Blodprov tas efter en timme samt två timmar från då glukos är intaget. Att fastställa diagnosen graviditetsdiabetes krävs det att ett eller flera av de tre provresultaten är avvikande. (Käypähoito, 2022).

7.5 Glukos i urin nU-Gluc

Urinens glukoskoncentration ligger normalt under 0,6mmol/l, som ger ett klart negativt svar vid ett sticktest. Genom glomeruli filtreras plasmaglukos men den fullständiga reabsorbationen av glukos sker normalt i tubuli. Ifall plasmans glukoskoncentration överstiger njurarnas koncentrationströskel med 9mmol/l kommer det att uppstå mer än en vanlig mängd glukos i urin vilket är prerenal glukosuri och orsaken till det är vanligen diabetes mellitus. Vanligtvis kan den kemiska screeningen för urin (U-KemSeul) ge svaret på mängd glukosutsöndring i urin. Ett exakt svar kan fås från bara ett prov, men vid oklara fall kan det tas ett nattinsamlingsprov för att ge ett mer korrekt svar. Vid tillstånd som hypertyreos, Cushings sjukdom och graviditet kan det förekomma en mild glukosuri, och också om man är under påverkan av vissa läkemedel, under anesthesi och efter en kolhydratrik måltid. (huslab, 2023).

7.6 Albuminuri vid diabeteskada U-AlbKre

Vid diabetes finns det risker för att utveckla en diabetisk njursjukdom på grund av högt blodtryck, en nedsatt glykemisk kontroll, intag av nikotin men även ärftliga faktorer. Då det förekommer en minskad glomerulär filtration (GFR) är det ett tecken på en diabetisk njursjukdom. En minskad glomerulär filtration i njuren leder till en ökad albuminuri. Hos typ 1 diabetiker skall albuminuri och GFR screenas årligen efter fem år från att diagnosen har fastställts och hos patienter med diagnosen typ två diabetes skall screeningen påbörjas direkt efter att diagnosen fastställts. I screeningen ingår metoden där man kollar ett förhållande mellan albumin- och kreatininhalten (U-AlbKre) och beräknad GFR. Då en njursjukdom har diagnostiserats bör man följa upp patientens njurfunktion och U-AlbKre minst en gång per år eller oftare om det ses ett behov för det. För att förebygga en diabetisk njursjukdom är det väldigt viktigt att få behandling för högt blodtryck, att hålla en bra glukosbalans och att inte använda nikotinprodukter. De huvudsakliga läkemedlen som används för att förebygga en diabetisk njursjukdom är ACE- hämmare och angiotensinreceptorantagonister. (Käypähoito, 2020).

Metod:

Man observerar albuminuri hos patienter som inte har tecken på en annan njursjukdom, vilket påvisar avvikande utsöndring av albumin. En definition på ökad albuminuri är ett värde på över 3mg/mmol i U-AlbKre. (Käypähoito, 2020). Albuminuri återspeglar en njursjukdom, oftast hos diabetiker och förekomsten av albuminuri är mest pålitligt då man använder sig av natturin (morgonurinen som är utsöndrad under natten), eftersom fysisk ansträngning kan leda till ett felaktigt provresultat. Urinprovet tas direkt på morgonen efter att man har stigit upp och det är viktigt att skriva upp tidpunkten för provtagningen. U-AlbKre provet skall inte tas ifall patienten har urinvägsinfektion eller mens eftersom det ger opålitliga svar. Provet tas i ett i ett 4ml rör utan tillsatssämnen och kan förvaras i rumstemperatur om provet är framme för analys inom 24 timmar, vid andra fall förvaras provet i kylskåp. (Huslab, 2023).

7.7 Insulinbehandlingsbalans (S- Insu-Ab)

Vid en utredning av dålig insulinbehandlingsbalans är det användbart att göra en bestämning av insulinantikroppar, speciellt hos patienter som har en insulinresistens eller en patient som har ökad tendens för hypoglykemi. Då en patient har en pågående insulinbehandling kan patienten bilda insulinbindande antikroppar, vilket ger en fel bild av patientens biologiskt aktiva insulinkoncentration. Då en antikropps-koncentration är hög kan det vara svårt att få diabetes i balans och också svårt att öka behovet av insulin. Hos barn som är under 14 år har andelen av insulinantikroppar legat kring 43–56%. I det tidiga stadiet av diabetes har vuxna patienter insulinantikroppar, hos ca 4%. Ifall nära släktingar (till en insulinberoendediabetiker) har en hög koncentration av insulinantikroppar kan det tyda på en utveckling av diabetes under de kommande fem till tio åren. Provet som tas för att påvisa insulinbehandlingsbalansen är S-Insu-Ab och referensvärdet på undersökningen är positivt/ negativt, under 0,4kU/l är negativt och över 0,4kU/l är positivt. (huslab, 2023).

7.8 S-Gad- Ab (glutamatdekarboxylat)

GAD är ett enzym som är en viktig autoantigen för typ 1 diabetes. GAD-antikroppar förekommer hos 65–80% av patienterna efter sjukdomens debut. Antikropparna kan fördröja en sjukdomsdebut, ibland med flera år, och antikropparna hålls positiva längre än cellö-antikroppar och största delen av patienterna med typ 1 diabetes har kvar båda antikropparna i samband med sjukdomsdiagnostiken. Hos en del patienter finns det bara en eller båda antikropp-antikropparna, eller endast IA2- antikroppar. Vid en diagnos av insulindiabetes som utvecklats under vuxen ålder är antikropsundersökning särskilt användbart. GABA (Gamma-aminobutyric acid, neurotransmitter) är en viktig hämmande signalsubstans som finns i nervsystemet, och GAD är ett nyckelenzym för GABA-syntesen. GAD- antikroppar finns i flera immunsjukdomar i centrala nervsystemet, inte bara hos patienter med diabetes typ 1, och antikropsnivån kan hos dessa patienter vara betydligt högre än hos patienter med diabetes typ ett. Antikroppar kan hittas hos patienter med till exempel stiff person syndrome och personer som har epilepsi. Undersökningresultatet tolkas normalt ifall svaret är <10 IU/ml, något upphöjt ifall svaret är mellan 10–25 IU/ml, och betydligt förhöjt ifall svaret är >25IU/ml. Referensvärdet är lika oberoende ålder eller kön. (Huslab, 2023).

7.9 IA2 antikroppar (S-IA2Ab)

Diabetes typ 1 är en autoimmun sjukdom vars insulinproducerande betaceller i bukspottkörteln är förstörda. I början av sjukdomen kan det upptäckas antikroppar mot pankreatiska betaceller i blodet hos patienterna. Till de antikroppar som kan upptäckas hör till exempel insulinantikroppar, ö-cellsantikroppar, GAD-antikroppar och IA2, vilket är antikroppar mot den intracellulära delen av betacellstyrosinfosfatsliknande membranprotein. Fortsatta antikroppar, och en samtidig förekomst av ett flertal olika betacellsantikroppar kan tyda på en sjukdom som är under utveckling och också risk för att utveckla diabetes. Antikropparna IA2 dyker upp vid utvecklingen av typ 1 diabetes, oftast vid ett sent stadie, vilket tyder på en aktiv sjukdomsprocess. Normalt värde är <15U/ml, något förhöjt värde är 15-60U/ml, och ett förhöjt värde är >60U/ml. (Huslab, 2023).

7.10 Langerhanska öarna, antikroppar (S- Lang- Ab)

Vid tidpunkten för sjukdomsdiagnostisering har >85% av patienter med insulindiabetes antikroppar (ö-cellsantikroppar, ICA) som reagerar med celler på Langerhanska öarna. Prevalensen reduceras med sjukdomens längd. Det finns antikroppar hos 5–10% av vuxna diabetiker som tar sin medicin oralt, hos dessa patienter kan det utvecklas till en insulindiabetes. Det är vanligt att syskon till diabetiker och deras nära släktingar också har antikroppar mot ö-cellerna. Undersökningen görs för diagnos av typ 1-diabetes, speciellt vid diabetes som debuterar vid en äldre ålder. Resultat som ligger på <10 (titter) är normalt, och resultat som anses förhöjda värden är 10 eller mer än 10 (titter). (Huslab, 2023).

7.11 Zinktransportör 8 (ZnT8)

Zinktransportör 8 autoantikropp (ZnT8) står som en typ av autoantikroppar i autoimmuna processen som oftast leder till en utveckling av sjukdomen diabetes typ ett. Zinktransportören kan uppträda i vilket som helst skede i sjukdomsprocessen, vilket leder till typ 1 diabetes. ZnT8A ses som positivt om resultatet är 0,477RU eller mera, oberoende på kön och ålder. Ifall positivt provsvar bekräftats två gånger från en och samma patient ökar personens risk att insjukna i typ 1 diabetes i framtiden, och ifall patienten visar en positivitet för andra typ 1 diabetes autoantikroppar utöver ZnT8 ses risken för sjukdomen mer sannolik än bara positivt svar på ZnT8. (Nordlab).

7.12 FIB- 4 Fibros-4 index

Icke-alkoholrelaterad fettlever är den vanligaste leversjukdomsformen i Finland och är dessutom vanlig hos barn och unga och denna undersökning är viktig i uppföljning av diabetes. I Finland är cirka 75% av fettleversjukdomarna icke alkoholrelaterade leversjukdomar och bara 25% av fallen är orsakade av alkoholmissbruk. Hos cirka var fjärde person sker det fettansamling i levern (fettlever) i Finland, och cirka 60–70% av diabetiker har konstaterats fettlever, 20% steatohepatit och 5% har mer avancerade stadier av fibros. (Tarnanen, Yki-Järvinen & Mervaala, 2023). Hos patienter som har en ålder över 35 år kan

man ta laboratorieprov FIB-4 (Fibrosis-4 Index) för att kunna se om en diabetiker har utvecklat en icke-alkoholrelaterad fettlever eller levercirros. Då FIB-4 indexet ökar är sannolikheten större för leverfibros, och om värdet är lägre så är det motsvarande, det vill säga sannolikheten är mindre för signifikant lever fibros. FIB-4 undersökningen tas vanligen av patienter mellan 35–65 år eftersom undersökningar taget på yngre patienter inte ger trovärdiga svar. Då FIB-4 provresultatet ligger på $<1,3$ är fibros osannolik, däremot är fibros sannolik om provresultatet är $>2,67$. Mellan dessa två provresultat finns något som kallas en gråzon, där inga diagnostiska slutsatser kan dras, då bör en eventuell fibros säkerställas på ett annat sätt. Hos personer över 65 år ökade andelen personer som hamnade i gråzonen, det anses bättre att använda sig av en högre negativ gräns för personer över 65 år. (huslab, 2023). FIB-4 undersökningen går ut på att räkna ut ett index vilket återspeglar sannolikheten för leverfibros $(\text{ålder} \times \text{ASAT}) / (\text{B-tromb} \times \text{kvadratroten av ALAT})$. B-Tromb kan inte beställas skilt så det måste beställas separat via ett B-PVK för att få med resultatet till indexräkningen. Som svar på undersökningen rapporteras alla skilda provsvar, P-ALAT, P-ASAT och B-PVK samt uträknade indexen för FIB-4. (Fimlab, 2023).

7.13 fS-C-Pept, C-Peptid

I bukspottkörtelns betaceller bryts proinsulin ner till insulin och C-peptid. Undersökningen C-Peptid ger en bättre bild av bukspottkörtelns insulinproduktion eftersom C-peptidens nedbrytning i levern är mindre än insulinets. Ifall patienten har njursvikt kan det leda till falskt höga C-peptid nivåer, eventuella insulinantikroppar kommer inte att ha en påverkan på bestämningen av C-peptid. Undersökningen används för diabetiker och icke-diabetiker för att mäta förekomsten av den endogena insulinproduktionen. Referensvärdet är samma för alla som undersökningen görs på och är mellan 0.26-1.72 nmol/l. (Huslab, 2023).

7.14 P-CRP

Enligt studier finns det bevis för att inflammation spelar en central roll vid diabetes typ 2. Hos patienter med diabetes typ 2 speglas en låggradig inflammation, vilket ger ökade plasmanivåer av olika biomarkörer för en inflammation som till exempel C- reaktivt protein

(CRP). Vid öknings av CRP uppträder det en sannolikhet för att bilda kardiovaskulära sjukdomar hos diabetiker och icke-diabetiker, dessutom finns det också en risk att utveckla diabetes typ 2 hos friska personer som har ökade nivåer av CRP under en längre tid. (Mugabo, Li, Renier, 2010). CRP, det vill säga C-reaktivt protein, är ett akutfasprotein. Detta protein binder sig till föroreningar och mikrober som frigörs vid ett samband med en skada i celler. C-reaktiva proteinhalten är den viktigaste undersökningen som används i detektion och övervakning av infektioner, inflammationer och vävnadsskador. En ökning av CRP sker inom sex till tolv timmar. Ifall CRP-nivån är förhöjd under en längre tid tyder det på en förlängning på en sjukdom medan en ny ökning tyder på en aktivering eller en komplikation av sjukdom. (huslab, 2023).

7.15 Sammanfattning av laboratorieundersökningarna

Eftersom de föreslagna nya undertyperna till diabetes ses vara undertyper till Diabetes Mellitus typ 2 är det då inom diagnostiken viktigt att fokusera på de undersökningar som används inom diagnostiken för diabetes mellitus typ 2, det vill säga de vanliga rutinproven vilka är: HbA1C, fP-Gluk, P-Gluk och oral glukosbelastning. Det är också viktigt att regelbundet ta andra prover som: U-AlbKre, S-Insu-Ab och FIB-4, för att förebygga risken för möjliga följsjukdomar som kan vara till exempel: njursjukdom, icke- alkoholrelaterad leversjukdom, neuropati, retinopati, blodtryckssjukdomar och för uppföljning av insulinbalans. Vid diabetes är det vanligt att insjukna i blodtryckssjukdom som bör hållas under kontroll med medicinering. Ett högt blodtryck kan leda till diabetisk retinopati om det är oskött. Eftersom de nya förslagna undertyperna ännu är under forskning kan man inte med en säkerhet veta att dessa ovannämnda proven är till hundra procent tillförlitliga men man vet ändå att de har en stor påverkan inom diagnostiken och behandlingen av sjukdomen.

Som tidigare nämnts görs det dessutom genetiska tester som ger definitiva diagnoser för patienter och har gjort det möjligt för en bättre karaktärisering av distinkta genetiska sjukdomsgrupper. (Käypähoito, 2023)

8. Klassificeringen av diabetes

Historiskt sett kring diabetes har de flesta (95%) av personerna som diagnosticerats med diabetes utanför graviditeten satts i två undergrupper som kallats diabetes typ 1 och diabetes typ 2 sedan 1950-talet, trots att de erkändes som distinkta enheter långt innan man införde dessa termer. Dessa undergrupper har definierats av kliniska egenskaper och uppdaterats under åren för att adoptera ny kunskap, som upptäckten av autoantikroppar mot bukspottskörtelceller vid diabetes typ 1 under 1970-talet. Med hänsyn till de befintliga diagnostiska kategorierna som finns av diabetes har olika algoritmer tagits upp till förslag för en mera objektiv uppdelning av diabetes i undergrupper baserade på fenotypiska kriterier, som användning av blodbaserade uppskattningar av insulinsekretationskapacitet och insulinresistens, storskalig dataanalys av fenotyper från elektroniska journaler och närvaron respektive frånvaron av autoantikroppar och intakt betacellfunktion vid diabetes som involverar ketoacidosis. Trots att alla dessa tillvägagångssätt har stött på förekomsten av heterogenitet inom de befintliga diabetesundergrupperna har de antingen klassificerats till en liten delmängd av alla diabetesfall eller har fortfarande inte bemötts i stort. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022).

I en artikel skriven av Herder och Roden (2022) som publicerades i januari 2022 lyfter de fram att den nuvarande klassificeringen av diabetes inte återspeglar skillnader i etiologiska mekanismer och i det kliniska förloppet hos personer som lider av diabetes. Denna artikel behandlar bevis från nyligen genomförda studier som visar på komplexiteten hos diabetes och föreslår nya undergrupper av diabetes. Förutom svår autoimmun diabetes identifierades även fyra undergrupper som allvarlig insulinbristdiabetes, svår insulinresistent diabetes och mild åldersrelaterad diabetes. Dessa undergrupper visar distinkta mönster av kliniska egenskaper, progression i sjukdom och uppkomst av komplikationer med svår insulinresistens diabetes som visar högst risk för hjärt-, njur-, och även fettleversjukdomar. Det har förekommit förslag om att personer som befinner sig i dessa undergrupper skulle ha nytta av målinriktade behandlingar men det krävs randomiserade kontrollerade studier för att bedöma den kliniska nyttan av insatserna. Även en del metodologiska och praktiska frågor behöver studeras ytterligare för att identifiera undergrupperna och rekommendationerna för diabetesvården. Trots att det

fortfarande finns en del öppna frågeställningar kring dessa har konceptet med en ny klassificering av diabetes gjort det möjligt för forskare att få mera insikt i diabetesvården.

Observationer kring att personer med diabetes har olika slags fenotyper har lett till att man med upprepade försök fått klassificerat de viktigaste diabetestyperna. Personer som lider av diabetes har visat på en bred variation i grunddragen i diabetes, såsom insulinresistens och betacellsdysfunktion som ett resultat av de kombinerade effekterna av de genetiska, miljömässiga och livsstilsfaktorerna som individerna uppvisar. Det har nyligen föreslagits en palettmodell som visar på interaktionen mellan alla dessa faktorer. Personer som är i riskzonen för diabetes kan ha försämringar i flera förlopp (som till exempel autoimmunitet, insulinkänslighet). Varje individ är placerad någonstans inom detta spektrum för den fenotypiska variationen av varje egenskap som bestäms av genetisk variation och icke-genetiska exponeringar som ändrar på dessa förlopp. Summan av alla dessa egenskapsvariationer representerar den övergripande uppskattningen av metabolisk hälsa och diabetestillståndet de befinner sig i. Man tror att skillnader i riskfaktorer och patofysiologiska mekanismer driver heterogeniteten i prekliniska avvikelser, förekomsten av avvikelser och kliniska komplikationer kan ses redan vid diagnostiseringen av diabetes. Personer som lider av diabetes varierar dessutom i sjukdomsprogression och i förekomsten av diabetesrelaterade komplikationer trots en jämförbar behandling av sjukdomen. (Herder och Roden, 2022)

8.1 Ändringar inom klassificeringarna

Enligt Herder och Roden (2022) kan dessa ändringar inom klassificeringarna ses som ett exempel på precisionsdiabetologi vars syfte är att dekonstruera heterogeniteten hos diabetes. Framstegen i hanteringen av monogena former av diabetes presenterar ett bevis på konceptet över för en omklassificering av diabetes. Det finns dock få personer med diabetes av monogen typ så detta kan fungera som ett exempel för personlig medicinering baserad på genmutationer i enstaka gener i stället för den precisionsmedicinska metoden som används för diabetes typ 1 och diabetes typ 2 som är både polygena och multifaktoriella. Syftet med precisionsdiabetologi i samband med diabetes typ 1 och diabetes typ 2 är utvecklingen av målinriktade behandlingar och förebyggande av diabetes hos personer med olika riskprofiler. Alternativen är allt från förfinade screeningar och intensifierad övervakning, anpassade rekommendationer över livsstilsförändringar, till en

riktad men inte individualiserad läkemedelsbehandling. Fördelarna man skulle få utav detta är färre biverkningar, möjligtvis en fördröjning av uppkomsten av diabetes och alla följsjukdomar, lägre sjuklighet, dödlighet och ekonomiska inbesparingar.

En tysk diabetesstudie skriven av Szendroedi, Saxena, S. Weber, Herder, Burkart, Nowotny m.fl. (2015) som Herder och Roden (2022) hänvisar till, innefattar en omfattande fenotypning som visade på stora interindividuella skillnader hos människor ett år efter deras diabetesdiagnos gällande insulinkänslighet, betacellsfunktion, autoantikroppar, lipider i blodet och blodtryck. Variation i sjukdomens svårighetsgrad reflekterar skillnader mellan undergrupperna av diabetes typ 2 då det gäller följsjukdomar till diabetes, som kronisk njursjukdom, distal sensomotorisk polyneuropati, kardiovaskulär autonom neuropati, retinopati och icke-alkoholrelaterad fettlever. Studierna visar på en betydande variation i de patogena och kliniska egenskaperna hos befolkningen av människor som lider av diabetes typ 2.

Ahlqvist, Prasad och Groop (2021) skriver i sin artikel att man under benämningen diabetes typ 2 klumpar ihop sjukdomar med olika kliniska uttryck, sjukdomsprogression och risken för komplikationer. Man kan utveckla hyperglykemi om ämnesomsättningen som reglerar glukos störs men detta kan vara ett resultat av flera olika metaboliska processer som kan variera från person till person. En del av dessa processer kan ha en påverkan på sjukdomsprogression, behandlingssvar och utveckling av komplikationer men denna kunskap täcker endast en liten del av den kliniska bilden. Traditionellt delas diabetes in i diabetes typ 1, LADA - latent autoimmun diabetes hos vuxna, diabetes typ 2, specifika typer på grund av andra orsaker och graviditetsdiabetes. Diabetes typ 1 och LADA är resultat av en autoimmun förstörelse av betaceller som för det mesta avspeglas i närvaron av autoantikroppar både i bukspottkörteln och i blodet. Om sådana antikroppar återfinns i serum eller plasma är det en stark indikator på att personen kommer att behöva behandlas med insulin i en nära framtid. MODY, maturity onset diabetes of the young, innefattar en monogen form av diabetes som står för ungefär 3% av diabetes som diagnostiseras hos personer som är yngre än 30 år. För en mer välgrundad diagnos krävs sekvensering av kända diabetesgener vilket är nödvändigt för en korrekt diagnos, rätt diagnos har stora konsekvenser för val av rätt behandling.

Ahlqvist, Prasad och Groop (2021) lyfter fram problemet med att autoantikroppar inte alltid mäts och en genetisk undersökning är inte alltid möjlig vilket leder till att gruppen

innehållande personer med diabetes typ 2 kan innehålla personer med andra feldiagnostiserade former av diabetes. Förekomsten av två stora diabetestyper har varit känd i hundratals år. I början av 1900-talet använde man sig av termer som mild och svår diabetes eller juvenil och mognadsdiabetes men dessa undergrupper ansågs falla under ett spektrum av en och samma sjukdom. Termerna diabetes typ 1 och diabetes typ 2 infördes år 1955 och har använts sen dess för patientgrupper med olika definitioner som är relaterade till de mest betydelsefulla kliniska egenskaper vid svårighetsgrad, åldern vid debut, insulinkänslighet och insulinbrist. Under 1970-talet gjorde man upptäckten av autoantikroppar mot bukspottkörtelceller och det lades till som ett av de kännetecknen för att beskriva diabetes typ 1.

Än i denna dag finns ingen definition som gör det möjligt för alla patienter att klassificeras som antingen diabetes typ 1 eller diabetes typ 2. Vissa kan visa tecken på både en autoimmun destruktion av betaceller och en svår insulinresistens. Den stora gruppen av diabetes typ 2 som återstår är fortfarande väldigt heterogen då det kommer till kliniska egenskaper, sjukdomsprogression, behandlingssvar och risken för komplikationer. Man kan observera ett förhöjt blodsocker som nedsatt glukostolerans och/eller nedsatt fasteglukos redan innan diabetesdebut. Riskfaktorerna visar dock endast en ofullständig överlappning som visar på att de kan bero på olika patofysiologiska mekanismer. Det blir alltmer påtagligt att diabetes typ 2 är en multifaktoriell sjukdom som kommer från de kombinerade effekterna av genetiska och miljömässiga riskfaktorerna. (Ahlqvist, Prasad och Groop, 2021)

8.2 Den moderna diabetesklassificeringen

Som tidigare nämnts har man varit medveten om existensen av diabetes i många århundraden. Man har även kunnat beskriva variationerna och svårighetsgraden. Världshälsoorganisationens (WHO) kommitté av experter av Diabetes Mellitus var de första med att försöka klassificera diabetes baserat på sjukdomens uppkomst. De fokuserade dock mest på ungdomsdiabetes och mognadsdiabetes. Vid den tiden hade man ingen klar förståelse för etiologin, man använde sig nog av glukosmätningar i blod men hade ännu inga standardkriterier för diagnos som man använde sig av. Man ställde diagnos utgående ifrån kliniska symptom såsom högt blodsocker och glukosuri. Den andra rapporten, från 1980, av världshälsoorganisationen utstakade början för den moderna klassificeringen av

diabetes, och för första gången så kunde man definiera huvudgrupperna av diabetes. Diagnos och klassificering granskades år 1985 och 1999 samtidigt som American Diabetes Association publicerade deras rapport om diagnos och klassificering av diabetes. Man kunde bekräfta att diabetes kan utvecklas genom flera kliniska stadier. (Holt, Cockram, Flyvbjerg & Goldstein, 2017, s.24)

Förr klumpade man ihop personer med olika typer av diabetes i små genetiska studier vilket medförde magra resultat. (Jiten & Buse, 2021, s. 20) Med genomomfattande associationsstudier har man till exempel bekräftat starka samband med HLA men även kunnat identifiera mer än 50 icke-HLA-gener som är förknippade med risken för diabetes typ 1. Ingen av de genetiska faktorerna för diabetes typ 1 delas med de som identifierats med diabetes typ 2 vilket tyder på att diabetes typ 1 och 2 är två distinkta enheter som har en liten genetisk överlappning. (Holt m.fl., s.146, 2017). Enligt Jiten och Buse (2012, s. 27) finns det många fördelar då det kommer till genetiska analyser. Det man dock bör ha i åtanke är att alla involverade gener kan ge antingen en mottaglighet för och/eller skydd mot diabetes medan däremot miljön kan vara tillåtande eller skyddande. (Jiten & Buse, 2012, s. 20). I detta kapitel tittar vi närmare på diabetesklassificeringen av diabetes typ 1 och 2-genetik samt går kort igenom undergrupperna som riskerar en progression till diabetes typ 2.

8.3 Diabetesklassificering av diabetes typ 1-genetik

Autoimmun diabetes representerar en heterogen gruppsjukdom med skillnader i åldern när den debuterar, progressionshastighet och komplikationer. Man har använt genetiska metoder både för att skilja åt andra former av diabetes från diabetes typ 1 och för att utvärdera bevis på distinkta undergrupper inom autoimmun diabetes. Ett genetiskt bidrag till diabetes typ 1 har visat en klinisk potential för att förbättra avgränsningen till olika diabetesundergrupper. Med fler upptäckter av genetiska loci som är associerade med HLA-regionens inverkan på sjukdomsrisker har polygena poäng till diabetes typ 1 utvecklats mer under åren. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022). Polygena poäng till de olika diabetestyperna utvärderas genom att använda en kartläggning av ens individuella genotypprofil. Här kan man hitta genetiska loci kopplade till diabetes typ 1 och diabetes typ 2 och genom att jämföra detta med en sjukdomsspecifik helgenomstudie kan man delvis avgöra en persons

risk att insjukna i diabetes. (Shoaib, Ye, IglayReger, Tan, Boehnke, Burant, Soleimanpour, Taliun, 2023).

Med hjälp av genetiska studier har man även utvärderat en möjlig undergrupp av autoimmun diabetes, LADA. Personer som diagnostiseras med LADA har autoantikroppar som uppvisar diabetes som liknar diabetes typ 2 men som efter en tid är i behov av insulin. Man har definierat LADA med hjälp av flera kriterier och man har frågat sig ifall den existerar som en distinkt klinisk enhet eller om den representerar en heterogen blandning av personer med diabetes typ 1 och diabetes typ 2. En genomfattande associationsstudie för LADA visade att de flesta loci var förknippade med diabetes typ 1 som exempelvis HLA och PTPN22 trots att vissa gener som TCF7L2 delades av LADA och diabetes typ 2. Trots att sådana fynd visar på att LADA har genetiska bidrag från både diabetes typ 1 och diabetes typ 2 utesluts inte möjligheten att LADA består av en heterogen blandning av personer med diabetes typ 1 och 2 i stället för att vara en distinkt diabetesundergrupp. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

En senare studie som Ahlqvist, Deutsch & Udler (2022) hänvisar till jämförde fördelningen av diabetes typ 1 polygena poäng mellan människor insjuknade med diabetes typ 1 och människor insjuknade i LADA. Båda grupperna visade positivt för GAD- och IA-2 antikroppar, men medelpoängen var betydligt lägre hos gruppen insjuknade i LADA.

Denna upptäckt visar på att LADA kan skilja sig genetiskt från diabetes typ 1 och att det är osannolikt att LADA-gruppen representerade en blandning av personer med diabetes typ 1 och 2 med tanke på att det inte är särskilt sannolikt att en person med diabetes typ 2 skulle ha två autoantikroppar förhöjda av ren tillfällighet. Det finns en möjlighet att en genetisk risk för diabetes typ 1 finns på ett spektrum och att personer med en måttlig genetisk risk kan utveckla en mildare fenotyp. Trots att diabetes typ 1 polygena poäng som användes inte definitivt kunde identifiera personer med LADA kan poängen hjälpa att identifiera en grupp av patienter som har större benägenhet för insulinanvändning. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

8.4 Diabetesklassificering av diabetes typ 2-genetik

Ahlqvist, Deutsch & Udler (2022) skriver att med hjälp av nämnda polygena poäng kan man även identifiera personer som riskerar att utveckla diabetes typ 2. Om man fokuserar på

personer som har de bästa 5% av polygena poängen för diabetes typ 2 kan man identifiera personer som löper en 4,5-faldigt ökad risk för diabetes typ 2 jämfört med resten av befolkningen. Då man jämför med polygena poäng för diabetes typ 1 ger de polygena poängen för diabetes typ 2 en mindre förmåga att skilja mellan diabetes typ 1 och 2. Därför har de versioner som finns för tillfället för diabetes typ 2 polygena poäng en begränsad förmåga att definitivt diagnostisera diabetes typ 2 och att skilja den från andra diabetesundergrupper.

En separat studie har satt fokus på hur man kan använda sig av genetisk information för att identifiera genetiska undergrupper inom diabetes typ 2 som drivs av speciella genetiska vägar. Man har upptäckt en hel del genetiska varianter som är associerade med diabetes typ 2 med långt över 500 loci som hittills identifierats. Med dessa fynd är det möjligt att få bättre kunskap om sjukdomsbiologin och förbättra förståelsen för varför vissa patienter utvecklar sjukdomen. Att överföra fyndet av dessa i praktiken har dock varit begränsat eftersom en stor del av genetiska signaler faller inom icke-proteinkodade regioner i genomet som gör det svårt att hitta kausala varianter och gener. Det är ändå betydelsefullt att identifiera genetiska vägar som predisponerar för diabetes typ 2. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

Teoretiskt sett kan man med hjälp av genetiska kluster identifiera grupper av personer där diabetes typ 2 främst drivs av en specifik väg som visar på en genetisk undergrupp av sjukdomen. Personer med diabetes typ 2 som föll under en klusterspecifik polygen poäng hade bland annat mycket genetiska varianter som var relaterade till en betacellsdysfunktion med signifikant lägre C-peptidnivåer i jämförelse med andra diabetes typ 2 som visar på att deras diabetes hade relativ insulinbrist. Det fanns även andra viktiga egenskaper i de genetiska undergrupperna som innehöll ett förhöjt BMI i den genetiska undergruppen "övervikt", förhöjt C-peptid och minskad HDL-kolesterol i undergruppen "lipodystrofi" och minskade triglyceridnivåer i undergruppen "lever/lipid". Dessa diabetes typ 2 polygena poäng var även associerade med samexisterande metaboliska sjukdomar. Hypertoni var till exempel mera sannolikt hos personer som hade högre poäng i övervikts- eller lipodystrofiklustret och personer med en högre poäng i lever/lipidklustret var mera benägna till kronisk njursjukdom men mindre benägna till kranskärlsjukdom. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

8.4.1 Undergrupper av individer med olika risk för progression till diabetes typ 2

Herder och Roden (2022) nämner att bananalyser som gjorts har visat på förändringar i metaboliska och inflammationsrelaterade biomarkörer startar ungefär 10 år innan början av diabetes typ 2. På grund av detta skulle det vara av betydelse att identifiera undergrupper av individer som har en risk för diabetes och dess komplikationer som kan finnas långt innan manifestationen av diabetes. Analys av latent klassers banor med hjälp av orala glukostoleranstest hos personer utan diabetes upptäckte fyra undergrupper som skiljde sig åt i antropometriska, metaboliska och inflammationsrelaterade variabler men denna studie analyserade inte diabetesrelaterade komplikationer. I en studie som nyligen utförts i en enhet av individer som led av en förhöjd risk för diabetes typ 2 undersöktes den patofysiologiska heterogeniteten före en klinisk diabetesdebut. Deltagarna genomgick kluster baserat på orala glukostoleranstest, kroppsfettfördelning, leverfett, lipider i serum och ett polygeniskt riskresultat för diabetes typ 2. I denna studie hittade man sex fenotyper som skiljde sig åt i diabetesrelaterade variabler; 1 – låg risk, 2 – mycket låg risk, 3 – betacellsfel, 4 – låg risk fetma, 5 – högriskinsulinresistent fettlever, 6 – högrisk visceral fettnefropati. Dessa resultat replikerades med hjälp av en reducerad uppsättning klustervariabler. Det visade att kluster 3, 5 och 6 hade högre glukosnivåer men endast kluster 3 och 5 hade en ökande förekomst av diabetes typ 2. Kluster 3, 5 och 6 hade den högsta risken för kronisk njursjukdom och högre intima-mediastjocklek (vilket är förknippat med en ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar), och kluster 5 och 6 hade den högsta dödligheten.

Data från denna studie indikerade att individer från kluster 1, 2 och 4 senare övergick till MOD och MARD med diabetesdebut och individer från högriskklustret 6 övergick till SIRD. Därför kan man även använda sig av klustermetoder för att identifiera sub-fenotyper med aspekt på glykemisk-, njur-, kardiovaskulär -och dödlighetsrisk av alla orsaker, jämfört med tidigare fynd för diabetes. (Herder & Roden, 2022)

9. Omklassificering av diabetes typ 2 genom klusterfördelning

Herder & Roden (2022) skriver att man ur ett metodiskt perspektiv använt sig utav klusteranalys för att ändra klassificeringen av personer med diabetes. National library of

Medicine (2020) beskriver klusteranalys som en uppsättning statistiska metoder som man använder sig av för att gruppera variabler eller observationer i starkt sammanhängande undergrupper. I epidemiologin så kan man använda sig av klusteranalyser för att analysera nära grupperade seriehändelser eller fall av sjukdom eller annat hälsorelaterat fenomen med tydliga distributionsmönster i förhållande till tid eller plats, eller både och. Inom *Topology-based analysis* och *Bayesian non-negative matrix factorisation clustering* är ett tillvägagångssätt som man använder sig av för att upptäcka relaterade observationer med hjälp av högdimensionella data som exempelvis elektroniska journaler. Denna typ av klusteranalys delar upp stora datamängder i undergrupper för att minimera avståndet mellan datapunkter märkta för att vara i ett kluster och en punkt betecknad som centrum för det klustret. Dessa metoder innebär att det optimala antalet kluster måste vara ett känt *a priori*, det vill säga utvärderas med andra metoder.

En bananalys är en longitudinell analysmetod som använder sig av upprepade mått på beroende variabler som en funktion för att identifiera undergrupper av människor som skiljer sig åt, som exempelvis i glukosresponskurvor. Man använde sig även av dataset, som består av organiserade datainsamlingar som lagrats permanent, där de skilde sig åt avsevärt i typ och variabler. Ett tillvägagångssätt, med hjälp av nämnda högdimensionella elektroniska journaler och omfattande genotypdata, identifierade tre olika undergrupper av typ 2 diabetes med hjärt- och kärlsjukdomar, nefropati, retinopati, neurologiska sjukdomar och cancer. Ett annat tillvägagångssätt man använde sig av använde data för 94 diabetes typ 2 associerade genvarianter och 47 diabetesrelaterade egenskaper till undergruppsgenetiska locus för att relatera de kliniska egenskaperna hos personer med diabetes typ 2 till deras genetiska riskpoäng. Med denna studie hittade man två kluster av genetiska loci som relaterade till insulinbrist och tre som var relaterade till insulinresistens. Personer med höga genetiska riskpoäng i ifrågavarande kluster skilde sig även åt i fetma, lipidnivå, hypertoni, njurfunktion och kardiovaskulära sjukdomar. (Herder & Roden (2022)). Studien som mest har replikerats inom detta område har använt sig av både hierarkisk- och *k*-medels-klustrering med en nyligen diagnostiserad diabetes med sex variabler som indata, GAD-antikroppar, åldern vid diagnosen, BMI vid diagnosen, HbA1c, och HOMA-2 (Homeostasis Model Assessment) uppskattningar av insulinresistens och betacellfunktion beräknat från fasteglukos och C-peptid. De resulterande undergrupperna betecknades som svår autoimmun diabetes (SAID), svår insulinbristdiabetes (SIDD), svår insulinresistent

diabetes (SIRD), mild fetmarelaterad diabetes (MOD) och mild åldersrelaterad diabetes (MARD). Undergruppen som betecknas SAID omfattar individer som annars har klassificerats ha diabetes typ 1, inklusive de som förr kallades latent autoimmun diabetes hos vuxna. SIDD, SIRD, MOD och MARD representerar nya enheter av diabetes typ 2. Dessa undergrupper skiljer sig även åt med aspekt på förekomst och/eller risk för komplikationer. Ketoacidosis är vanligast vid SAID och SIDD som överensstämmer med den dominerande insulinbristen. Vid SIDD kan man oftast observera retinopati, distal symmetrisk polyneuropati och kardiovaskulär autonom neuropati medan kronisk njursjukdom och icke-alkoholrelaterad fettleversjukdom är mest förekommande vid SIRD. Risken för erektil dysfunktion är högst för SIDD och SIRD. Trots att undergrupperna inte åtskiljer sig i kardiovaskulär risk så kvarstår dessa skillnader inte statistiskt betydliga. (Herder & Roden (2022)).

10. Fem nya kliniska undergrupper av diabetes vid diagnos

Ahlqvist m.fl. (2022) lyfter upp en studie som gjorts på personer med nyligen diagnostiserad diabetes där de grupperades efter en fenotypisk likhet baserat på sex kliniska variabler som valts ut för att avspegla riskfaktorer och aspekter av patogenesen av diabetes; förekomst av GAD65-antikroppar (GAD finns i två isoformer, GAD65 är den dominerande), åldern vid diabetesdiagnostik, BMI, HbA1c vid diagnos och uppskattningar av homeostatisk modellbedömning av insulinsekretionskapacitet och insulinresistens (HOMA2-B och HOMA2-IR). Tack vare dessa variabler kunde man gruppera personerna med nydiagnostiserad diabetes i fem undergrupper. Klusternas egenskaper och stabilitet replikerades i tre oberoende enheter i Sverige och Finland som en del av den första publikationen. Klusterna för alla nya diabetiker i Skåne namngavs efter deras mest definierade egenskaper, SAID (svår autoimmun diabetes) definierades genom att vara GAD65-positiv och inkluderade alla personer med diabetes typ 1 och LADA. Alla i denna grupp hade låg insulinsekretionskapacitet, relativt lågt BMI och högt HbA1c. Personer i SIDD-gruppen (svår insulinbristdiabetes) var GAD65-negativa men liknade annars vid SAID-gruppen. SIDD hade den högsta risken för tidig diabetisk retinopati och neuropati. SIRD (allvarlig insulinresistens diabetes) kännetecknades av fetma, svår insulinresistens, hög insulinsekretion och en sen debut, men relativt lågt HbA1c. SIRD-gruppen hade en

betydande högre risk för utveckling av diabetiska njurkomplikationer som kronisk njursjukdom, albuminuri och njursjukdom i slutstadiet. SIRD-gruppen hade även en högre förekomst av icke-alkoholrelaterad fettlever. Undergrupperna MOD (mild fetma-relaterad diabetes) och MARD (mild åldersrelaterad diabetes) karaktäriserades av en tidig debut och fetma respektive en sen debut. Man har försökt göra replikering av den första publikationen i många kohorter av olika populationer, ibland med olika klustermetoder och variabler. Flera studier som använde sig av liknande metoder som den ursprungliga studien har nära replikerat egenskaperna hos de fem undergrupperna.

Medan man kunde observera samma kluster i flera etniciteter så har man sett skillnader både i proportioner och i medelvärden för variablerna som man använt sig av för klassificering. Som exempel så visade en replikationsstudie i en kohort i Kina en större andel SIDD-personer samt generellt ett lägre BMI och en tidigare diabetesdebut. Studier som använt sig av alternativa klustervariabler eller metoder har visat delvis genomgående resultat. Försiktighet bör tillämpas vid tolkning av studier tills de replikeras eftersom det är svårt att urskilja om skillnaderna i klusterresultat, undergruppsproportioner och egenskaper är äkta populationskillnader eller studiespecifika med anledning av metodik eller patientinkludering. Klassificeringen har utvecklats i populationer med nyligen diagnostiserad diabetes men klusterna har även studerats i populationer med diabetes med längre varaktighet, som exempelvis DIREVA, diabetesregistret i Vasa. Vissa studier sker i populationer med longitudinell uppföljning som följer med samma personer för att kunna bedöma om rörelse mellan olika kluster sker med tiden. En sådan studie följde med 367 personer från en tysk diabetesstudie under en period på fem år efter en diabetesdiagnos. Den studien visade på att viss rörelse mellan klustren tog plats, speciellt för folk inom SIDD-gruppen. Möjliga förklaringar för detta inkluderade uteslutningsmetoder vid den tyska diabetesstudien, som uteslutning av personer med dålig glykemisk kontroll ($HbA1c > 74,9\%$ mmol/mol) vilket leder till färre verkliga SIDD-fall, upplösning av betacellstress efter behandling av initial svår hyperglykemi, eller sjukdomsprogression som utveckling av insulinresistens över tid. Medan $HbA1c$ i SIDD-fall som blivit behandlade förblev hög vid tidpunkten för efterföljande klustertilldelning var den relativa skillnaden i $HbA1c$ -värden jämfört med SIRD, MOD och MARD inte lika betydande vilket motverkade en klustertilldelning. Uppföljningsstudier som pågår i exempelvis DIREVA kommer att ge mer information om utvecklingen mellan kluster med tiden. (Ahlqvist m.fl., 2022)

De ursprungliga klustren från studien av alla nya diabetiker i Skåne karakteriserades genetiskt med hjälp av polygen poänganalys. Författarna till studien använde sig av poäng bestående av varianter som var förknippade med diabetes typ 2 med vikt på deras genetiska mått på insulinsekretion och känslighet. Undergruppen SIRD framstod inte som förknippad med någon poäng som avspeglade insulinsekretion. SIRD-undergruppen var endast signifikant förknippad med den polygena poängen för fastande insulin. Polygena poäng för BMI var starkt förknippade med MOD- och SIRD-undergrupperna men inte med MARD. Polygena poäng för diabetes typ 1 var specifika för SAID-undergruppen utan en överrepresentation i SIDD om man jämför med de andra GAD65-negativa undergrupperna eller de diabetesfria grupperna som hävdar för en betydande roll av autoimmunitet i den relativa insulinbristen som man kan se hos de flesta personer som är drabbade av SIDD-undergruppen. En enbaspolymorfi, vilket är en enda nukleotidvariation i en genetisk sekvens, (National Library of Medicine, 2008) i LRMDA-lokuset visade sig vara unikt förknippat med MOD-undergruppen. Resultaten visade på att det finns etiologiska skillnader mellan undergrupperna och att man kan identifiera loci specifika för undergrupperna. Mera studier i framtiden kan förhoppningsvis visa på mer undergruppsspecifika associationer. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

10.1 Allvarlig autoimmun diabetes SAID

Enligt Ahlqvist m.fl. (2021) definieras SAID-klustret av närvaro av GADA och omfattar därför antikroppspositiva personer som klassiskt kallas för diabetes typ 1 och LADA. Man kännetecknade SAID av en relativt tidig sjukdomsuppkomst, dålig insulinsekretion, relativt låg BMI och hög HbA1c. Medan denna grupp definieras av GADA-positivitet ska varje person med autoantikroppar som är förknippade med diabetes typ 1 betraktas som autoimmun och indelas i detta kluster.

10.2 Allvarlig insulinbrist diabetes SIDD

Klustret som definieras som SIDD visade liknande egenskaper som SAID-gruppen men utan GADA. Även de hade dålig insulinsekretion (HOMA2-B), hög HbA1c och hade måttlig övervikt. Både SAID- och SIDD-gruppen hade mycket hög HbA1c vid diagnos och många av dem uppvisade ketoacidosis (31% av SAID och 25% av SIDD). SAID- och SIDD-gruppen

utvecklades snabbare till insulinbehov än de övriga grupperna. Gruppen med SIDD hade högst förekomst av diabetisk retinopati. Då de testades ungefär 135 dagar efter deras diabetesdiagnos hade redan 23% tecken på mild retinopati. De nya diabetesundergrupperna undersöktes även i en tysk diabetesstudie där man bekräftade den låga C-peptidsekretoriska kapaciteten hos personer med SIDD med hjälp av ett intravenöst glukostoleransprov. SIDD-patienterna i den tyska diabetesstudien hade även en hög förekomst av diabetisk sensomotorisk polyneuropati och hjärtautonom neuropati redan vid diagnos. Trots att den metaboliska kontrollen hade förbättrats inom loppet av fem år så hade inte neuronal signalering och nervfunktion gjort det. Denna upptäckt visar på att insulinbrist kan ha en viktig roll i patogenesen av retinopati och neuropati och innebär att SIDD-patienter eventuellt skulle ha nytta av en tidig, intensiv behandling med insulin för att förebygga retinopati och neuropati. (Ahlqvist, Prasad & Groop, 2021)

10.3 Allvarlig insulinresistent diabetes SIRD

Det tredje klustret definierat som SIRD, svår insulinresistent diabetes, stod för ungefär 15% av alla vuxna patienter och kännetecknas av mycket höga HOMA2-IR, HOMA2-B och ett högt BMI men relativt lågt HbA1c och hade även relativt sen diabetesdebut. SIDD hade mest risk för retinopati och neuropati medan SIRD-patienterna visade sig ha den högsta risken för att utveckla diabetisk njursjukdom. SIRD-patienterna hade den lägsta uppskattade glomerulära filtreringshastigheten redan vid diabetesdiagnosen och hade därför redan en förhöjd risk för att utveckla kronisk njursjukdom, makroalbuminuri och njursjukdom i slutstadiet. Insulinresistens är en vanlig och tidig förändring i kronisk njursjukdom och nästan universell i njursjukdom i slutstadiet. Hos friska personer så rensas mer än hälften av plasmainsulinet bort i njurarna och den ökade HOMA2-IR i SIRD kunde vara resultatet av nedsatt C-peptidclearance på grund av en minskad njurfunktion. Patienter i SIRD-gruppen hade även den högsta förekomsten av icke-alkoholrelaterad fettlever. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021).

10.4 Mild fetmarelaterad diabetes – MOD

I det fjärde klustret som definieras som MOD, mild fetmarelaterad diabetes (20–25% av alla vuxna patienter) kännetecknades även denna av ett högt BMI men frånvaro av

insulinresistens. Om man jämför med SIRD-gruppen så har MOD-patienter en betydligt tidigare debut och kan ses som en form av en mer hälsosam övervikt medan patienterna med SIRD representerar en mer ohälsosam form av fetma. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021).

10.5 Mild åldersrelaterad diabetes – MARD

Det femte, och även det största klustret (39%) definieras som MARD, mild åldersrelaterad diabetes. Ahlqvist m.fl. (2021) skriver att de hade den senaste debuten av diabetes och det lägsta BMI av de GADA-negativa grupperna. Denna grupp verkade ha en ganska mild sjukdom med få extrema egenskaper och hade en låg risk för diabeteskomplikationer. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021).

11. Palettmodellen och en ny underklassificering av diabetes hos vuxna

Olika modeller för att beskriva heterogenitet av diabetes typ 2 har kommit upp som förslag. I en av dessa modeller ses diabetes typ 2 som en blandning av diskreta undergrupper som orsakas av olika mekanismer där alla personer inom varje undergrupp har en egen homogen fenotyp. Det finns även något som kallas för palettmodellen som kan ses som en version av det senare alternativet. Palettmodellen föreställer varje väg som en färg och varje person ges nyansen på de kombinerade vägarna som är defekta hos denna person. Denna nyans poneras vara brun för de flesta av patienterna. Palettmodellen har en hel del fördelar då den används på en vanlig komplex sjukdom men har en del nackdelar då den används till forskning och klinisk tillämpning då den inte känner igen alla mätbara skillnader i kliniska egenskaper mellan patienter. I en annan modell så tror man att människor utvecklar diabetes som en kombination av många olika små defekter i de olika vägar som framhåller betydelsen av kvantitativa skillnader i metaboliska vägar. Ahlqvist m.fl. har istället föreslagit en mellanmodell använder sig av en bredare pensel och färger som avspeglar stora kliniska parametrar istället för individuella molekylära vägar. Denna modell antar fortfarande att diabetes är orsakad av flera överlappande mekanismer men tror även att enskilda patienter har en dominerande färg. Således skulle det vara mera informativt

att dela patienter i nyanser av rött, grönt och blått än att endast betrakta dem helt enkelt som nyanser av brunt, trots att somliga patienter har mellanfärger. Olika mekanismer kommer att ha olika dominerande roller för olika färger. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021)

För att dissekera heterogeniteten i diabetes typ 2 påbörjades studien ANDIS (all new diabetes i Scania) vars ändamål är att inkludera alla nydiagnostiserade personer med någon form av diabetes i Skåne inom ett år efter en diagnos gjorts. I nuläget inbegriper det mer än 20 000 personer som representerar över 90% av de patienter som nyligen fått sin diagnos. Då en person registreras läggs två standardmätningar in; glutamatdekarboxylasautoantikroppar GADA, samt C-peptid. Vuxna klassificerades i undergrupper som använder ett datadrivet tillvägagångssätt med genom de mest relevanta, lättillgängliga, kliniska variablerna för personer med diabetes som innehåller GADA, BMI, HbA1c, åldern vid diabetesdebut, HOMA2-B (mått på betacellfunktion) och HOMA2-IR (insulinresistens) uppskattat från fasteglukos och C-peptid. Variablerna valdes utgående från kunskapen om att diabetes utvecklas då insulinsekretionen inte uppfyller alla krav. Därför kan hyperglykemi bero på antingen en ensam bristfällig insulinsekretion som i diabetes typ 1 eller från en mer eller mindre svår insulinsekretion som man kan se hos personer som lider av diabetes typ 2. Den nya klassificeringen är i stor omfattning baserad på åtgärder som beskriver patogenesen för diabetes. Två olika metoder användes för klustring, först användes en metod för att bestämma det optimala antalet kluster grundat på siluettbredd följt av en hierarkisk klustring. I enskilda analyser hos män och kvinnor var det optimala kluster fem. I ett av klustren definierades fullständigt av närvaro av GADA och kallades för SAID, svår autoimmun diabetes. De fem olika klustren som identifierades visade olika kliniska egenskaper, sjukdomsprogression och resultat. Undergrupperna visade även stora skillnader i utvecklingen av komplikationer relaterade till diabetes. Grundat på detta så föreslogs en ny underklassificering av diabetes typ 2. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021)

11.1 Variation i undergrupperna och genetisk predisposition

Herder & Roden (2022) skriver att det finns bevis för att undergrupperna kan skilja sig åt i deras anknytning med genvarianter som predisponerar för diabetes. HLA SNP (rs2854275) visade samma koppling med SAID som med diabetes typ 1 i tidigare studier men inte med SIDD som visade på olika etiologier av insulinbrist i undergrupperna. TCF7L2 SNP rs7903146

är känd för sin koppling till diabetes typ 2, och en genetisk risk för diabetes typ 2 var förknippad med SIDD, MOD och MARD men inte med SIRD. En genetisk riskfaktor för insulinsekretion var förknippad med MOD och MARD men återigen inte med SIRD. Det visar på en mer uttalad roll för genetiskt anlag för SIDD, MOD och MARD och en starkare roll för miljö determinanter i SIRD. Individer med SIRD var oftare bärare av G-allelen av rs738409 i PNPLA3, genen som kodar för patatin-liknande fosfolipas domän-innehållande-3, som karakteriseras för dess positiva samband med leverfettinnehåll och som kan bidra till sambandet mellan SIRD och tillväxten av icke-alkoholrelaterad leversjukdom till fibros. De genetiska analyserna bekräftar skillnaden mellan SAID och de andra undergrupperna men föreslår säregna mekanismer som kan skilja SIRD från SIDD, MOD och MARD. För tillfället så är det en enda studie som baserades på genetisk, metabolomiska, lipidomiska och proteomiska data för att jämföra diabetesundergrupper på olika kluster-variabler, såsom ålder, BMI, HbA1c, HDL-kolesterol och C-peptid. SIRD visade den mest distinkt molekyllära signaturen, mest relaterad till insulinresistens, lipider och inflammation.

Enligt Herder och Roden (2022) har klinisk relevans av de nya undergrupperna bedömts i flera enheter inklusive etniskt olika populationer som saknar några av de klustervariablerna som tidigare nämnts, oftast C-peptidmätningar. För tillfället är det okänt ifall C-peptid eller insulin krävs för att identifiera SIRD så det skulle vara till stor nytta att jämföra olika klustervariabler, som exempelvis med och utan C-peptid eller insulin i samma enheter för att få en bättre förståelse för deras relevans för en omklassificering. Endast i ett par studier har man undersökt biomarkörer och vägar som ligger till grund för olika skillnader mellan undergrupperna som kan bestämma känsligheten för komplikationer som diabetes leder till. Med hänsyn till lipidmetabolismens roll vid diabetes är det märkligt att triglyceriderna i serum var högst och HDL-kolesterolnivåerna lägst i SIRD, medan man inte hittade några skillnader totalt eller i LDL-kolesterol. Cirkulerande nivåer i av angiopoietin-liknande protein 8, som reglerar lipidmetabolism, var högre i SIDD, SIRD och MARD än i MOD.

Cirkulerande nivåer av C-reaktivt var högst i SIRD och MOD. Föreningen av cirkulerande och inflammatoriska processer med insulinresistens överensstämmer med den enhetliga mekanismen som ligger som grund för vanlig insulinresistens hos människor. Ett multimarkörtillvägagångssätt fann att 23 biomarkörer skilde sig mellan undergrupperna med biomarkörnivåer för det mesta högst i SIRD och lägst i SIDD. Sambandet mellan

inflammation och insulinresistens avspeglar medverkan från inflammationsrelaterade processer till SIRD medan inflammatoriska processer verkar vara mindre relevanta vid SIDD. En annan studie i denna enhet visade att SIRD-undergruppen även hade höga leukocyt-nivåer och de högsta CD4+ T-cellsprocenten, som visade olika immuncellfrekvenser mellan undergrupper och klarlägger de proinflammatoriska egenskaperna hos SIRD. Studier på autoimmun diabetes identifierade både genetiska och epigenetiska determinanter för T-cellsfunktion med effekter på genexpression. (Herder & Roden, 2022)

11.1.1 Genetiska undergruppsmetoder

Enligt Ahlqvist m.fl. (2022) kan man även använda sig av genetisk information för att klassificera en diabetesundergrupp. Det bästa exemplet på en genetisk undergrupp kan ses med monogen diabetes där man definiera undergruppen med ett enda blodprov. Då man fastställer en diagnos av monogen diabetes har det stor vikt för de kliniska konsekvenserna, det informerar om tidpunkten och svårighetsgraden för sjukdomen, behandlingssvar, förväntad sjukdomsprogression och risken för komplikationer. Förutom monogen diabetes har genetiska tillvägagångssätt som använder sig av polygena poäng även häntytt till att förbättra avgränsningen av olika diabetesundergrupper och att förbättra undergruppsklassificeringen inom diabetes typ 1 och diabetes typ 2.

11.1.2 Monogen diabetes

De mest objektivt definierade undergrupperna är högst antagligen de monogena diabetesundergrupper, var majoriteten av risken för diabetes kommer från variation i en enda gen. Monogen diabetes står för ungefär 0,4% av all diabetes och 1–6% av alla pediatrika diabetesfall. Personer beskrevs monogen diabetes initialt baserat på de fenotypiska egenskaperna innan man upptäckte kausala gener och genetisk testning blev mer tillgängligt. Nuförtiden kan genetisk testning ge definitiva diagnoser för patienter och har gjort det möjligt för en bättre karakterisering av distinkta genetiska sjukdomsundergrupper. Som exempel har 80% av människor med en monogen diabetestyp feldiagnostiserats med diabetes typ 1 eller diabetes typ 2, således är en riktig identifiering av monogen diabetes avgörande för att förfina heterogeniteten vid diabetes. MODY är den vanligaste formen av monogen diabetes och ärvs vanligtvis på ett autosomalt dominerande sätt och kännetecknas av en pankreatisk betacellsdysfunktion. MODY brukar kännetecknas

genom en diabetesdebut innan 35-årsåldern, en stark familjehistoria av liknande diabetes och brist på egenskaper hos diabetes typ 1 och diabetes typ 2. I allt högre utsträckning finns det även uppskattningar att inte alla personer som drabbats av MODY uppfyller alla kriterier och att en vanlig genetisk variation bidrar till kliniska egenskaper hos monogen sjukdom som åldern vid diagnos. Trots det har kunskap om den genetiska undergruppen av diabetes viktiga konsekvenser för patientens kliniska förlopp och behandlingssvar. Personer med MODY som orsakats av mutationer i glukokinas (så kallad GCK-MODY) mild, icke-progressiv hyperglykemi närvarande från födseln med låg risk för komplikationer och vanligtvis behövs ingen behandling. Personer med HFN1A- och HFN4A-MODY kan åstadkomma en bra kontroll över sjukdomen med behandling med sulfonylurea eller glukagonliknande peptid 1 receptorantagonister och tar därför bort behovet av insulinet. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

11.1.3 Genetisk undergruppsklassificering i praktiken

Ahlqvist m.fl. (2022) skriver att i nuläget är en genetisk testning av monogen diabetes en del av klinisk praxis trots att vissa begränsningar för dess användning finns. För tillfället använder man sig inte av de polygena diabetespoängen i praktiken. En identifiering av mer exakta undergrupper till diabetes typ 2 skulle göra det möjligt för en mer specifik behandling, exempelvis skulle patienter med en hög genetisk risk för en betacellsdysfunktion göra det möjligt av en tidig introduktion till insulin medan patienter som lider av en hög genetisk risk för fetmarelaterad diabetes skulle ha nytta av insulinkänsliga medel. Dessa hypoteser är tvungna att genomgå testning och skulle kräva tillgång till enorma mängder kliniska prövningar med genetiska data. En utmaning för att kunna genomföra detta i praktiken skulle även innebära att studierna skulle göras på andra individer än de av europeisk härkomst. Mer undersökning behövs för att inkludera flera populationer.

12. Underklassificering av personer i riskzonen för diabetes typ 2

Man har även utfört nämnda klustermetoder på människor som inte lider av diabetes typ 2 men som har en högre risk för att utveckla sjukdomen. Man använde sig av ett

hybridtillvägagångssätt där man kombinerade olika fenotypiska värden och en polygen risk för att utveckla diabetes typ 2 och fann sex kluster med olika benägenheter för att utveckla diabetes och komplikationer relaterade till diabetes. Studierna av personer i risk för att utveckla diabetes typ 2 visar på att en förbättrad stratifiering kunde vara viktig för mera riktade insatser i förebyggandet av diabetes och komplikationerna som är relaterade till diabetes. Försöken man gjort för att identifiera genetiska undergrupper av diabetes typ 2 skulle även eventuellt kunna tillämpas på personer som riskerar att få diabetes typ 2 innan de utvecklar symptomatisk sjukdom. I en analys av stora kohorter som innehåller personer både med och utan diabetes så hade personer som hade en förhöjd lipodystrofikluster polygen poäng en ökad risk för hypertoni trots justering för diabetes typ 2 status. Detta skulle tyda på att vägspecifika poäng skulle kunna förutsäga risken för specifika kombinationer av framtida sjukdomar. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

13. Klustrering med hjälp av andra metoder

Många befintliga forskningskohorter och kliniska studier har inte tillgång till använda sig av mått på GADA och C-peptid vilket den nya klassificeringen är grundad på. På grund av detta så har man använt sig av surrogatvariabler för klassificeringen i flera uppföljningsstudier och replikeringsinsatser. Validiteten av dessa studier beror på de variabler som tillämpas och möjligheten att intyga att de resulterande klustren motsvarar de grupper man funnit i tidigare studier. Med hjälp av antingen fastande C-peptid eller insulin kan man beräkna HOMA2. Åtgärderna med HOMA2 verkar vara nödvändiga för den nya klassificeringen, speciellt för att urskilja SIRD-gruppen. I en studie försökte man validera de nya undergrupperna genom att tilldela studiedeltagare kluster grundat på åldern vid diabetesdiagnos och endast HbA1c och BMI. I den studien fann de den högsta risken för kardiovaskulära sjukdomar i klustret av patienter med högt HbA1c och ett lågt BMI som mest liknade SIDD-gruppen men kunde inte replikera den ökade risken för njursjukdomar i klustret som mest liknade vid SIRD-gruppen. En annan studie använde sig av självnormaliserade neurala nätverk för att klassificera grupperna med hjälp av surrogatvariabler. Metoden som användes i denna studie förbättrade klassificeringen då C-peptidbaserad HOMA och HbA1c inte fanns tillgängligt men hade trots det sämre prestanda för SIRD-gruppen. Alla dessa alternativ borde verifieras noggrant innan man kan dra

slutsatser från de resulterande klustren. Ett annat problem som eventuellt uppkommer är den extrema förändringen i HbA1c-nivåer som upptäckts i SIDD-gruppen efter behandling. Användning av HbA1c från patienter som genomgått behandling kan försvåra att göra en korrekt identifiering av SIDD-gruppen. Andra frågor som uppkommer är om klustermetoder ger samma resultat vid diagnos och efter en längre tid av insjuknande i diabetes och i vilken mån patienter rör sig från ett kluster till ett annat och på vilket vis detta skulle påverka deras riskprofil. I DIREVA-studien i Vasa grupperade man patienter från både de som registrerat inom två år efter diagnos och de med längre tids diabetes med liknande resultat. Detta stöder klusters soliditet och visar på ett begränsat inflytande av sjukdomens varaktighet men bör trots allt studeras i kohorter med upprepade mätningar av klustervariablerna. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021).

I den tyska diabetesstudien hade man möjligheten till detta och i den uppmättes 23% ändrade klusterlokering fem år efter en diabetesdiagnos. I den studien baserades resultaten endast på 367 personer som inte var representativa för alla diabetespatienter på grund av att kohorten väljer patienter med flera inklusions- och uteslutningskriterier som påverkar klusterfördelningen. Alla klustervariabler kan förändras med tiden, förutom åldern vid diabetes, så därför är det även givet att vissa patienter kan gå från ett kluster till ett annat med tiden. Orsaken till en sådan förändring kan bero på bland annat de var på gränsen till ett annat kluster redan från första början eller så för att de genomgått behandling och förändrat sin livsstil. I vissa studier har man även försökt bygga vidare på klustringen genom att tillägga fler variabler. Detta skulle kunna förbättra klassificerings precision beroende på hur relevant de tillagda parametrarna är. Det skulle även göra det möjligt att göra ännu en undergruppering men värdet av sådana grupper är helt beroende på den kliniska relevansen. Innovative Medicines Initiative replikerade undergrupperna i tre europeiska kohorter med hjälp av endast C-peptid i stället för HOMA och satte till HDL-kolesterol till gruppvariablerna. Detta resulterade i en uppdelning av MARD-gruppen i två nya grupper som de kallade för MD, mild diabetes, och MD med högt HDL, MDH. MDH-gruppen hade den långsammaste glykemiska försämringen av alla grupper. MDH-gruppen utmärks genom att diabetesprogressionen går långsamt och en fas av prediabetes som kännetecknas av mellanliggande hyperglykemi och som ofta är odiagnostiserad. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021).

14. De nya undergrupperna i andra populationer

Ahlqvist m.fl. (2021) var intresserade av att veta ifall dessa nya undergrupper kunde replikeras och användas i andra populationer. Det finns redan en hel del studier världen om publicerade från olika populationer. Kina och Indien har publicerat de flesta studierna men det finns även studier från andra populationer. Resultaten visar på liknande undergrupper men med olika fördelningar. Man måste ändå ta i beaktande att det finns befolkningsskillnader som man måste räkna med i jämförelse av kluster. Förekomsten av diabetes har tredubblats i Kina och fördubblats i Indien på mindre än två decennier. Båda dessa populationer utvecklar diabetes i en yngre ålder och vid ett lägre BMI om man jämför med kaukasier. Detta behöver dock inte betyda att undergrupper med tidigare debut och lägre BMI skulle vara vanligare utan kan bero på att klustervariablerna är i en annan skala. Om man bland annat ser till kroppssammansättningen hos sydasiater så skiljer den sig åt från den kaukasiska befolkningen. I populationer från Kina replikerade man den nya diabetesklustreringen hos 2316 patienter som var nydiagnostiserade med diabetes. Avsaknaden av GADA identifierade fyra kluster med hjälp av åldern vid diabetesdebut, BMI, HbA1c, HOMA2-B och HOMA2-IR. SIRD och SIDD var minst vanliga, sen kom MOD medan MARD tog förstaplatsen som inkluderade nästan hälften av deltagarna i studien. SIDD var vanligare i kinesiska populationer om man jämför med kaukasiska populationer. Ahlqvist m.fl. fastslog nyligen generaliserbarheten av klassificeringen i en indisk population som fick sin diabetesdiagnos under 45 årsåldern där klustermetoden användes på 1612 patienter med diabetes typ 2 som hade fått sin diagnos ungefär 10 år tidigare. SIDD-gruppen var vanligare i Indien jämfört med Europa där MOD var vanligare. De fyra klustren återskapade de kliniska egenskaperna som man kunnat upptäcka i svenska och andra europeiska populationer som visar på generaliserbarhet av klassificering i populationer utanför Europa. I den mexikanska populationen identifierades samma kluster i flera olika enheter var de kliniska variablerna följde det förväntade mönstret för varje undergrupp men förekomsten av varje undergrupp skiljde sig markant jämfört med europeiska populationer med de flesta patienter som tillhör SIDD- och MOD-grupperna.

15. Omklassificering av diabetes utan tydliga undergrupper

I en studie med 726 personer med diabetes typ 2 beaktades en ny klustermetod med 32 antropometriska, kliniska och biokemiska fenotyper som identifierade fyra kvantitativa profiler. De flesta personer som deltog hade mellanliggande egenskaper som relaterade till mer än en av de fyra profilerna, ungefär 14% av personerna hade extrema fenotyper av en enda profil och ansågs vara "arketyper". De fyra olika arketyperna skilde sig åt i bland annat glykemisk progression men har inte replikerats i en oberoende datauppsättning. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

15.1 Fenotypisk undergruppsklassificering i praktiken

Ahlqvist m.fl. (2022) poängterar att det måste finnas ordentliga bevis för att de ska vara en nytta för patienterna innan man kan implementera undergruppsklassificeringsmetoderna i praktiken. Trots att det finns flera studier som har sett värdet i studien av alla nya diabetiker i Skåne för att kunna förutsäga diabeteskomplikationer så finns det begränsat med data om behandlingssvar. För att en fenotypisk undergruppsmetod som inbegriper klustring eller regressionsmodellering skulle tillämpas i praktiken skulle det behöva göras en mätning av de definierande fenotyperna hos en patient och en realtidsanalys med hjälp av patientens fenotyp för att kunna bestämma undergrupp eller utfallsrisken. Trots att mätning av komplexa fenotyper inte kanske är allmänt tillgängliga har studier visat på att enkla mätningar ibland kan användas som en ersättning för komplexa fenotyper. Ibland kanske sådana ersättningar inte är tillräckliga eftersom ingen studie har möjliggjort identifiering av SIRD-klustret utan något mått på C-peptid eller insulin. För en realtidskartläggning av egenskaperna hos patienten till kluster eller regressionsmodellresultat pågår försök för att utveckla ett beslutsstödsverktyg trots att en utmaning som uppstår är förmågan att kartlägga en patients kliniska data till en lämplig kohort, exempelvis liknande etnicitet, för en bestämning av patientens klustergrupp eller modellerad resultatrisk.

16. Behandling

Diabetes är en sjukdom med ökande förekomst som med tiden kan leda till allvarliga komplikationer. Behandlingen av diabetes är kostsam, eftersom diabetes är en så mångfacetterad sjukdom. Vården av diabetes kräver en markant del av sjukvårdens resurser, därför är det viktigt att förebygga sjukdomen. Statistiskt sett ser det ut som att de åtgärder vi har för tillfället för att förebygga diabetes och dess komplikationer inte är tillräckliga. En orsak till att det är så kan vara bristen på förståelse för de mekanismer som ligger bakom uppkomsten av diabetes och de behandlingar som kan påverka dessa mekanismer. Följsjukdomar som uppstår då behandlingen inte är effektiv kan till och med fördubbla sjukvårdskostnaderna. (Hakaste, 2022).

Diabetes är en mycket heterogen sjukdom. Höga blodsockernivåer är den enda gemensamma nämnaren mellan de olika undergrupperna. Orsaken till det höga blodsockret kan vara resultatet av olika processer som lett till antingen total eller partiell brist på insulin. I processerna kan också ingå en defekt funktion av Langerhanska öar, autoimmunitet, inflammation, insulinresistens, nedsatt inkretinsvar och dysfunktion i fettvävnaden. Inkretiner är hormoner som normalt frisätts från tarmen som svar på matintag och som spelar en viktig roll i att reglera blodsockernivåerna genom att stimulera frisättning av insulin från bukspottkörteln. När sjukdomen fortskrider, är det viktigt att behandlingen inte enbart inriktas på att hantera höga blodsockernivåer, utan också på att riktas mot den bakomliggande sjukdomsmekanismen. (Hakaste, 2022)

Traditionellt har diabetes behandlats med en kombination av kostförändringar, livsstilsförändringar, insulin och andra läkemedel. Hur effektiv vården av diabetes har varit varierar mycket från person till person. En orsak till den stora variationen kan bero på att diagnosen vanligen baseras på en enda faktor, nämligen blodsockernivå, trots att de bakomliggande faktorerna till sjukdomen kan vara väldigt olika från person till person. (Ilanne-Parikka, 2022) För att få en skräddarsydd och effektivare behandling av diabetes, måste vi inom gruppen av patienter med diagnosen typ 2-diabetes hitta mer homogena undergrupper, som delar liknande egenskaper. Samtidigt behöver vi lära oss mera om de underliggande patofysiologiska faktorerna till sjukdomen och hur de samverkar med

miljöfaktorer. Målet är att utveckla förebyggande och behandlingsstrategier för diabetes som är anpassade till varje individs unika riskprofil. (Hakaste, 2022).

Diabetes är en kronisk sjukdom och kräver att patienten tar ett stort ansvar för sin egenvård. Dessutom är det viktigt att undergå regelbundna hälsokontroller. Vid de hälsokontroller som utförs inom diabetesvården följer man upp följande saker med sex månaders intervall:

- Hur egenvården fungerar och ifall det finns utmaningar, patientens humör och motivation för egenvård
- HbA1c-nivån
- Hypoglykemi (glukosnivåer som orsakar symtom)
- Vikt, motion, matvanor, livsstil
- Blodtrycksnivån vid mätningar utförda hemma
- Injektionsställen
- Kontroll av fötterna

Årligen följs även följande saker upp vid diabetesvårdens kontroller:

- P-Krea, beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) P-Krea, beräknad glomerulär filtrationshastighet (eGFR)
- U-AlbKre
- Mun- och tandhälsa
- Blodtrycksmätning och hjärtfrekvenspalpation
- PVK
- P-K och Na hos personer som tar blodtryckssänkande läkemedel
- Körskick

(Käypähoito, 2020).

Vid uppgörandet av patientens vårdplan måste man beakta många saker. Bland annat behovet av stöd för egenvård samt patientens livssituation och personens motivation för vård behöver tas i beaktande. Diabetesskötaren och diabetesläkaren har huvudansvaret för diabetespatientens vårdhandledning, men för en effektiv vård är det viktigt att ett multiprofessionellt team samarbetar kring vården. I teamet ska det helst ingå flera yrkesgrupper förutom diabetesskötaren och diabetesläkaren. Andra i teamet kan vara

footvårdare, dietist, socialarbetare, psykolog, psykiater eller psykiatrisk sjuksköterska allt enligt den aktuella patientens individuella behov. (käypähoito, 2016).

Via behandling vill man normalisera blodsockervärden samt behålla dem på normal nivå. Via en effektiv kontroll av blodsockernivån försöker man undgå omedelbara problem samt följsjukdomar och andra komplikationer som kan uppstå på grund av obehandlad diabetes. Traditionellt har riktlinjer för behandling av personer med typ 2-diabetes vanligen följt strikta algoritmer som ordinerar stegvisa tillskott av läkemedel för att uppnå önskad blodsockerkontroll. För att patienterna ska få en högre livskvalitet och för att resultatet av vården ska vara effektivare med tanke på hälsan i helhet förespråkar nyare riktlinjer en mera individanpassad strategi för diabetesbehandling. Hänsyn behöver tas till såväl medicinska som personliga faktorer. Medicinska faktorer, som bör beaktas är: diabetesfenotypen och tillgängliga biomarkörer (till exempel autoantikroppar, C-peptid och genetiska tester). Förekomsten av medicinska komorbiditeter det vill säga samverkan av två eller flera sjukdomar måste tas i beräkning. Exempel på komorbiditeter är då en patient har både diabetes och högt blodtryck, eller depression i samband med en kronisk sjukdom. Att vid samma tillfälle behöva ha mera än ett hälsotillstånd att ta hänsyn till kan innebära mera komplexa strategier för behandling. Personliga faktorer att beakta är patientens ålder och förväntad livslängd, diabetessjukdomens varaktighet, rädslor och omedvetenhet samt psykosociala problem. För att skapa individanpassade vårdplaner behövs ett samarbete mellan läkare och patient. Tillsammans formulerar patienten och läkaren mål, vilka kan omfatta blodsockerkontroll, hantering av vikt, förebyggande och behandling av eventuella samtidiga sjukdomar samt undvikandet av andra komplikationer. Genom att beakta patientens önskemål och faktorer i livsstilen och livssituationen kan man få till stånd en anpassad diabetesvård och via det nå en förbättring i den övergripande hälsan för dessa personer. (Williams, Jones& Stephens, 2022).

16.1 Kliniska konsekvenser och individualiserad behandling

De kliniska skillnaderna mellan alla undergrupper tyder på att val av behandling som riktar sig till den huvudsakliga underliggande metaboliska defekten kunde vara gynnsam. Insulinresistens har länge varit känd som en riskfaktor för diabetisk njursjukdom och har

visat sig bidra till sjukdomen genom många olika mekanismer. Faktumet att SIRD-undergruppen utvecklar diabetisk njursjukdom trots ganska låga HbA1c-nivåer visar på att behandlingen av patienter inom denna grupp mest borde koncentreras på att öka insulinkänsligheten och inte endast sänka glukoshalten. SIRD-patienter visade lägre eGFR, glomerulära filtreringshastigheten, redan vid diagnos vilket visar på att den patologiska processen startar redan innan diagnos fåtts och att sådan behandling möjligen skulle behövas påbörjas innan hyperglykemi börjar. Fördelar med en differentiell behandling i undergrupperna måste ännu testas. I ett par studier undersöktes tre olika behandlingar hos GADA-negativa patienter. Patienterna i MARD-gruppen fick bäst behandlingssvar på insulinsekretagogen sulfonylurea medan patienterna i SIRD-gruppen svarade bäst på behandling med insulinsensibilisatorn rosiglitazon, tiazolidindion, för att minska på HbA1c. I en kohort hade MARD- och SIRD-gruppen båda ordinerats liknande behandling trots skillnader i risken för komplikationer. (Ahlqvist, Prasad, Groop, 2021).

17. Framtida riktlinjer

Ahlqvist, Deutsch & Udler (2022) skriver att klassificering av diabetesundergrupper erbjuder fenotypiska och genotypiska egenskaper komplementära metoder. Mer forskning kommer att behövas för att avgöra hur man bäst kan samordna dessa båda typer till data för att förbättra klassificeringen av sjukdomen. Det är även möjligt att göra en djupare fenotypning av patienter och en bredare uppsättning av fenotypiska egenskaper som kan skilja mellan olika undergrupper av diabetes. Diabetes typ 2 drabbar för det mesta vuxna men nuförtiden kan man se att även barn diagnostiseras i allt större utsträckning som gör det mera av en utmaning att urskilja olika undergrupper i denna åldersgrupp. Dessutom har nästan ingen av dessa studier gjorts i den pediatrika populationen vilket innebär att mer arbete behövs för att tillämpa och förfina klassificeringarna av undergrupperna för pediatrik diabetes.

Då man har identifierat och replikerat undergrupper av diabetes skulle nästa steg vara att demonstrera nyttan av dessa i klinisk praxis. En större tillgång till kliniska undersökningsdata kommer att krävas för en hypotesprövning och validering med replikering av att någon av dessa klassificeringar kommer att vara av klinisk nytta. Enligt

denna artikel är klassificeringen av diabetesundergruppen som vi har idag otillräcklig för att man ska kunna se till heterogeniteten i olika patientgrupper, sjukdomsförlopp, behandlingssvar och risken för komplikationer. Mer finslipade scheman över undergrupper som involverar fenotypiska och genetiska data har redan nu visat på reproducerbarhet, och i vissa fall, klinisk betydelse. Mer studier på både de befintliga och integrerade metoderna krävs för att omdefiniera de olika diabetesundergrupperna och kommer att vara behövliga för att man ska kunna avgöra när och hur man bäst kan genomföra dessa tillvägagångssätt till praktiken. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

Diabetes typ 2 hör till en av de snabbast ökande sjukdomarna i hela världen. Trots att den diabetestypen idag definieras av en enda metabolit (glukos) så erkänns det nuförtiden som en mycket heterogen sjukdom som har varierande kliniska manifestationer. I en nyligen genomförd studie användes sex kliniska variabler; glutamatdekarboxylasautoantikroppar, åldern vid diabetesdebuten, glykerat hemoglobin, BMI och mått på insulinresistens och insulinsekretion (HOMA-uppskattningar) för att dela in diabetespatienter i vuxen ålder i fem olika grupper. Gruppen som led av diabetes med svår insulinbrist hade en ökad risk för retinopati och neuropati och gruppen med en allvarlig insulinresistens hade den högsta risken för diabetisk njursjukdom och fettlever. Detta skulle innebära att insulinresistens har en betydande roll i patogenesen av diabetisk njursjukdom och fettlever i diabetes typ 2. Denna nya klassificering i undergrupper skulle ge förutsättningar för en mer utökad individuell behandling vid diabetes typ 2 utöver det som redan finns tillgängligt för monogen och i viss mån diabetes typ 2. (Ahlqvist, Prasad och Groop, 2021)

18. Förslag på fortsatt forskning

Herder och Roden (2022) menar att ansträngningarna som görs för att en omklassificering till undergrupper har en stark konceptuell betydelse på grund av att det är lätt att kommunicera och implementera då randomiserade kontrollerade studier visat på undergruppsspecifika skillnader till medicinska och icke-medicinska behandlingar. Detta tillvägagångssätt utgår från en viss grad av homogenitet inom och tydliga skillnader mellan undergrupper medan egenskaperna hos personerna från olika kluster i verkligheten delvis överlappar varandra. Denna metod begränsas även av det faktum att en tilldelning till

undergrupper kräver en tillgänglighet av alla klustervariabler. Hur pass användbara undergrupperna är beror även på deras stabilitet. En analys har visat att 23% av alla studiedeltagare migrerade till en annan undergrupp inom loppet av de fem första åren efter diagnostiseringen med diabetes. En annan strategisk metod inom precisionsdiabetologin kan baseras på statistiska modeller med kontinuerliga riskfaktorer. I en sekundär analys av randomiserade kontrollerade studier som Herder och Roden (2022) hänvisar till av Ahlqvist m.fl. var åldern vid diagnostiseringen av diabetes och njurfunktion bättre prediktorer för sjukdomsprogressionen än tilldelningen av undergrupper. Följaktligen kan specifika fenotypiska åtgärder för att kunna förutsäga glykemisk progression, komplikationer och behandlingssvar användas för att optimera diabetesvården i ett mer individualiserat tillvägagångssätt. Med hänsyn till sjukdomsprogression kan riskbedömningen uppdateras regelbundet med motsvarande behandlingsformer.

För tillfället skulle ett sådant tillvägagångssätt vara utmanade eftersom det skulle krävas en enorm mängd individuella deltagardata för att utveckla de underliggande modellerna. Kritik som förekommer av de nämnda omklassificeringsstrategierna menar att användning av fenotypiska data som beror på sjukdomsprogression, livsstil och medicinering kräver en regelbunden anpassning. Å andra sidan är genotypiska data stabila över tid och mer benägna att vara relaterade till olika orsaksmekanismer. Mängden risker för diabetes som kan förklaras av miljöriskfaktorer är fortfarande större än den andel som kan anknytas till kända genetiska riskvarianter. Det innebär att människor med stora skillnader i genetiska riskfaktorer visar mindre fenotypiska skillnader som man kan få bukt med genom att förändra på exogena riskfaktorer. I nuläget är det okänt vilken av de två metoderna eller alternativt en kombination av både fenotypisk och genotypisk omklassificering som skulle ge den bästa fördelen. (Herder & Roden, 2022)

Baserat på bevisen som för tillfället finns skulle det enligt Herder och Roden (2022) vara en möjlighet att föreslå innovativa stratifierade behandlingsmetoder för några av undergrupperna. Artikeln av Ahlqvist, Deutsch & Udler (2022) sammanfattar föreslagna datadrivna tillvägagångssätt för att vidareutveckla diabetesundergrupper med hjälp av kliniska fenotyper och/eller genetisk information. Både fördelar och begränsningar lyfts fram med dessa undergruppsklassificeringar och även hinder för deras genomförande som skulle behöva övervinna som de skulle utföras i klinisk praxis. Diabetes är en heterogen

grupp av sjukdomar som definieras av kroniskt förhöjda blodsockernivåer. Diabetesdiagnosen är generellt uppdelad i flera kategorier, som diabetes typ 1, diabetes typ 2, graviditetsdiabetes och diabetes på grund av andra orsaker men majoriteten av diabetesfall tilldelas diabetes typ 2 (90–95%) eller diabetes typ 1 (5–10%).

Det finns olika biomarkörer som kan hjälpa till att fastställa vilken typ av undergrupp av diabetes det handlar om. Diabetes typ 1 är starkt förknippad med närvaron av autoantikroppar, trots att dessa antikroppar kan saknas hos 10% hos personerna. Monogena sjukdomar som MODY kan diagnostiseras med ett enda genetiskt test. Emellertid kan ingen enskild biomarkör definitivt fastställa en diagnos av diabetes typ 2 som är standarddiagnosen för alla personer som inte uppfyller en mer specifik diabetesdiagnos. Vid diabetes typ 2 kan hyperglykemi uppstå ifrån olika processer, som insulinbrist hos personer med insulinkänslighet, svår insulinresistens och hyperinsulinemi. Det kan uppvisa sig kliniskt varierande beroende på sjukdomens svårighetsgrad, risk för komplikationer och behandlingssvar. Vidare klassificering av undergrupper erbjuder potential för en förbättrad, mer individualiserad behandling av diabetes. Både fenotypisk och genotypisk information kan ge en mer exakt klassificering, klarlägga distinkta biologiska mekanismer som bidrar till utvecklingen av hyperglykemi hos en person. En sådan stratifiering skulle innebära en precisionsmedicinsk metod för diabetesvård som lyfter fram undergrupper av patienter som löper störst risk för sjukdomsprogression eller särskilda komplikationer, och/eller som mest sannolikt kommer att dra nytta av särskilda behandlingar. I denna artikel sammanfattas de tillvägagångssätt som har kommit upp för förslag för kliniskt fenotyp- och genetiskt baserade klassificeringar av undergrupperna av diabetes. (Ahlqvist, Deutsch & Udler, 2022)

19. Diskussion

Syftet med arbetet är att bekanta oss främst med de nya föreslagna diabetesundergrupperna och vad det är och vad skillnaderna på dem är. För att ge en bättre förståelse om de nya undergrupperna förklaras de klassiska diabetestyperna, vad de innebär, kort om insulin och insulinrubbingar samt varför både insulin och högt blodsocker är de största nämnarna inom diabetes. Det tas även upp undersökningar som

används inom diagnostiken för att påvisa diabetes. I arbetet tas det fram analysmetoder som kan påvisa de nya förslagna diabetesundergrupperna, samt varför det är så viktigt att få den rätta diagnosen vid tanke på behandling och följsjukdomar som kan komma ifall behandlingsmetoden är fel eller inte fungerar för patienten, både för att minska patientens lidande och för att minska på kostnader inom vården. Det har funnits relativt magert med större studier och i vårt arbete har vi valt att mest fokusera på att samla information från mer omfattande vetenskapliga artiklar där det även hänvisats till mindre studier som utförts i mindre kohorter. Som det konstaterats i texten så skulle det vara till stor nytta att jämföra sig av olika klustervariabler, exempelvis med och utan C-peptid eller insulin i samma kohorter för att få en bättre förståelse för deras relevans för en omklassificering. Det kommer även fram i texten att det gjorts väldigt lite studier på pediatrika patienter i nuläget. Men dessa nya undergrupperingar börjar bli allt mera erkända, man kan läsa om dem även i uppdaterade läroböcker som behandlar diabetes, inte endast i artiklar som refererar till pågående studier. Mera studier görs kontinuerligt och det skulle ge oss bättre förutsättningar för att i framtiden kunna erbjuda en mer individuell behandling åt individer som insjuknat i diabetes.

20. Källförteckning

Agardh C-D., Berne C. (2009). *Diabetes*. (fjärde upplagan). Stockholm: Liber AB.

Ahlqvist, E., Prasad, R. B., & Groop, L. (2022). *100 YEARS OF INSULIN: Towards improved precision and a new classification of diabetes mellitus*. *Journal of Endocrinology*, 252(3), R59-R70. Hämtad 11.10.2023.

<https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/252/3/JOE-20-0596.xml>

Bahar, A., Elyasi, F., Moosazadeh, M., Afradi, G. & Kashi, Z. (2020). *Sexual dysfunction in men with type II diabetes*. Hämtad: 12.10.2023 från

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7442469/>

Calimag, APP., Chlebek S., Lerma E., & Chaiban JT. (2022). *Diabetic ketoacidosis*. Hämtad 20.09.2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577617/>

Deutsch, A.J., Ahlqvist, E. & Udler, M.S. *Phenotypic and genetic classification of diabetes*. *Diabetologia* 65, 1758–1769 (2022). Hämtad 10.10.2023.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-022-05769-4#Sec1>

Diabetesförbundet i Finland. (u.å.) *Flera typer av diabetes*. Hämtad 15.3.2023 från

https://www.diabetes.fi/sv/diabetesforbundet_i_finland/om_diabetes

Eloranta, T. Diabeteslehti. (9.6.2020). *Fokus på munnen*. Hämtad 11.11.2023 från

<https://diabeteslehti.diabetes.fi/sv/2020/06/09/fokus-pa-munnen/>

Elyasi, F., Kashi, Z., Tasfieh, B., Bahar, A. & Khademloo, M., (2015) *Sexual Dysfunction in Women with Type 2 Diabetes Mellitus*. Hämtad: 12.10.2023 från

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4430881/>

F. Reardon, D. (2006). *Doing your undergraduate project*. London: SAGE publications.

Fimlab. (20.5.2021). *FIBROSIS-4-INDEKSI*. Hämtad 12.10.2023 från

<https://fimlab.fi/tutkimus/11554>

García-Calzón, S., Perfilyev, A., Martinell, M., Ustinova, M., Kalamajski, S., W. Franks, P., Bacos, K., Elbere, I., Pihlajamäki, J., Volkov, A., Groop, L., Maziarz, M., Klovins, J. & Ling, C. (16.9.2020). *Epigenetic markers associated with metformin response and intolerance in drug-naïve patients with type 2 diabetes*. Hämtad 06.11.2023 från <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaz1803>

Goyal, R., Jialal, I. & Castano, M. (2021). *Diabetes Mellitus Type 2 (Nursing)*. Hämtad 24.09.2023 från <https://europepmc.org/article/NBK/nbk568737>

Goyal, R., Singhal, M. & Jialal, I. (2023) *Type 2 Diabetes*. Hämtad 20.09.2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>

Hakaste, L. (2022). *Nya undergrupper av diabetes*. Hämtad 09.11.2023 från <https://helda.helsinki.fi/server/api/core/bitstreams/05e3c90d-12f3-40fe-9ad3-13ab9c1614fe/content>

Herder, C., Roden, M. *A novel diabetes typology: towards precision diabetology from pathogenesis to treatment*. *Diabetologia* 65, 1770–1781 (2022). Hämtad 28.09.2023. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05625-x#citeas>

Holt, T. & Kumar, S. (2015). *ABC of Diabetes* (seventh edition). Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons.

Huslab ohjekirja. (12.04.2023). *Albumiinin ja kreatiinin suhde, virtsasta*. Hämtad 11.11.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/4511.html>

Huslab ohjekirja. (16.06.2023). *C-peptidi, proinsuliinin, seerumista, paastotilassa*. Hämtad 20.10.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/2503.html>

Huslab ohjekirja. (20.04.2023). *C-reaktiivinen proteiini, plasmasta*. Hämtad 12.10.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/4594.html>

Huslab ohjekirja. (01.03.2022). *Langerhansin saareke, vasta-aineet*. Hämtad 12.10.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/2198.html>

Huslab ohjekirja. (11.11.2022). *Insuliini, vasta-aineet, seerumista*. Hämtad 11.11.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/1702.html>

Huslab ohjekirja. (2023). *Glukoosi, plasmasta*. Hämtad 20.10.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/1471.html>

Huslab ohjekirja. (12.11.2023). *Glukoosi, yövirtsa (aamuvirtsa)*. Hämtad 11.11.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/3411.html>

Huslab ohjekirja. (12.11.2023). *Glukoosi, plasmasta*. Hämtad: 01.08.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/1471.html>

Huslab ohjekirja. (2023). *Hemoglobiini-A1c, verestä*. Hämtad 10.11.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/6128.html>

Huslab ohjekirja. (22.11.2021). *IA2-vasta-aineet, seerumista*. Hämtad: 11.10.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/20813.html>

Huslab ohjekirja. (30.03.2022). *Glutamaattidekarboksylaasi (GAD), vasta-aineet*. Hämtad 11.10.2023 från <https://huslab.fi/ohjekirja/4400.html>

I.G. Holt, R., Cockram S., C., Flyvbjerg, A. & J. Goldstein, B. (2017). *Textbook of diabetes (fifth edition)*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell.

Ilanne-Parikka, P. (17.8.2021). *Tyypin 2 diabeteksen hoito*. Hämtad 09.11.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00775>

Ilanne-Parikka, P., Niskanen, L., Rönnemaa, T. & Saha, M-T. (2019). *Diabetes*. Helsingfors: Kustannus Oy Duodecim.

Institutet för hälsa och välfärd. (2022). *Diabetes*. Hämtad 15.03.2023 från <https://thl.fi/sv/web/folksjukdomar/diabetes>

Kant, R., Davis A. & Verma, V. *Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review*. Hämtad 24.09.2023 från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166506/>

Karampatsi, D., Zabala, A., Wilhelmsson, U., Dekens, D., Vercauteren, E., Larsson, M., Nyström, T., Pekny, M., Patrone, C. & Darsalia, V. (2021). *Diet-induced weight loss in obese/diabetic mice normalizes glucose metabolism and promotes functional recovery after stroke*. Hämtad 12.11.2023 från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34937562/>

Katsiki, N., Banach, M. & Mikhailidis, D.P. (2019). *Is type 2 diabetes mellitus a coronary heart disease equivalent or not? Do not just enjoy the debate and forget the patient!*. Hämtad 12.11.2023 från <https://www.archivesofmedicalscience.com/is-type-2-diabetes-mellitus-a-coronary-heart-disease-equivalent-or-not-Do-not-just,112409,0,2.html>

Käypähoito. (24.03.21). *Diabeetikon jalkaongelmat*. Hämtad: 12.10.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/hoi50079>

Käypähoito. (2020). *Diagnostik*. Hämtad 14.10.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/sv/gvr00031#s8>

Käypähoito. (2020). *Diabetisk njursjukdom*. Hämtad 23.10.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/sv/khr00126>

Käypähoito. (26.01.2016). *Diabeetikon hoidonohjauksen järjestäminen, toteus ja sisältö*. Hämtad 12.11.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/nix00796>

Käypähoito. (2022). *Glukoosirasituskokeen tekeminen*. Hämtad 14.10.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/hoi50068#s10>

Käypähoito. (31.05.2022) *Raskausdiabetes*. Hämtad 24.09.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/hoi50068>

Käypähoito. (18.05.2020). *Seurantakäynnit (lääkärin tai diabeteksen hoitoon perehtyneet hoitajan vastaanotto*. Hämtad: 12.11.2023. https://www.kaypahoito.fi/hoi50056#s9_2

Käypähoito. (2020). *Tyyppin 2 diabetes, hoito*. Hämtad 21.10.2023 från <https://www.kaypahoito.fi/hoi50056#s9>

Lucier, J. & R S., Weinstock. (2023). *Type 1 Diabetes*. Hämtad 20.09.2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>

Muhammad, S., Ye, Q., IglayReger, H., H Tan, M., Boehnke, M., F Burant, C., A Soleimanpour, S. & A Gagliano Taliun, S. (2023). *Evaluation of polygenic risk scores to differentiate between type 1 and type 2 diabetes*. Hämtad 20.11.2023 från <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821788/> DOI: 10.1002/gepi.22521

National library of Medicine. (2019). *Alleles*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 19.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D000483>

National library of Medicine. (2019). *Cluster analysis*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 19.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D016000>

National library of Medicine. (2013). *Genotype*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 19.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D005838>

National library of Medicine. (2019). *Genetic Loci*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 19.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D056426>

National library of Medicine. (2019). *HLA Antigens*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 20.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D006680>

National library of Medicine. (2019). *Phenotype*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 19.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D010641>

National library of Medicine. (2019). *Polymorphism, single nucleotide*. MeSH Descriptor Data 2023. Hämtad 19.11.2023 från <https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D020641>

NIDDK. (2017). *Type 2 Diabetes*. Hämtad 12.11.2023 från <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/what-is-diabetes/type-2-diabetes#problems>

Nordlab ohjekirja. (u.å.) *Sinkkitransportteri 8, autovasta-aineet, seerumista*. Hämtad 18.10.2023 från https://tutkimusohjekirja.nordlab.fi/ohjekirja/nayta.tmpl?sivu_id=146&setid=8842

Peng-Fei, L. & Wei-Liang, C. (2020). *Are the different diabetes subgroups correlated with all-cause, cancer-related, and cardiovascular-related mortality?*. Hämtad 12.11.2023. <https://academic.oup.com/jcem/article/105/12/e4240/5902292>

Rajkumar, V. & Levine S.N. (2022). *Latent Autoimmune Diabetes*. Hämtad 24.09.2023 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491820/>

Sotkanet. (u.å.) *Personer med rätt till specialersättningsgilla läkemedel på grund av diabetes, % av befolkningen*. Hämtad 22.10.2023 från

https://sotkanet.fi/sotkanet/sv/kaavio?indicator=s_Y3AwA=®ion=s07MBAA=&year=sy5zsU7R0zUEAA==&gender=t&t=line

Szendroedi, J., Saxena, A., Weber, K.S., Herder, C., Burkart, V., Nowotny, B., Icks, A., Kuss, O., Ziegler, D., Müssig, K. & Roden, M. *Cohort profile: the German Diabetes Study (GDS)*. *Cardiovasc Diabetol* 15, 59 (2016). Hämtad 28.09.2023. <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-016-0374-9#Abs1>

Tarnanen, K., Yki-Järvinen, H. & Mervaala, E. (14.2.2023). *Rasvamaksatauti (Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti)*. Hämtad: 12.10.2023 från <https://www.terveyskirjasto.fi/khp00132>

Theodorsson, E., Söderlund Berggren M. (2018). *Laurells klinisk kemi i praktisk medicin* (tionde upplagan). Lund: Studentlitteratur.

Williams, D.M., Jones, H. & Stephens, J.W. (2022). *Personalized Type 2 Diabetes Management: An update on Recent Advances and Recommendations*. Hämtad 11.11.2023 från <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8824792/>