
Kroniska komplikationer vid undergrupper av diabetes

BO ISOMAA

Som en följd av nya forskningsrön har diabetes blivit en allt mer heterogen sjukdom med ett flertal identifierbara undergrupper. Den gamla indelningen i ungdomsdiabetes och vuxendiabetes har visat sig vara en mycket förenklad gruppering. Med tanke på såväl vården som prognosen är det viktigt att placera en diabetiker i en viss undergrupp. Det metabola syndromet är den största enskilda gruppen och utgör en stor riskfaktor för kardiovaskulära komplikationer. Gemensamt för alla diabetiker, oberoende av undergrupp, är att högt blodsocker utgör en riskfaktor för mikrovaskulära komplikationer.

Traditionellt har man delat in diabetes i ungdomsdiabetes eller typ 1 (IDDM) och vuxen diabetes eller typ 2 (NIDDM). Denna indelning bygger i huvudsak på åldern vid insjuknandet och förekomsten av insulinberoende. Utgående från denna indelning är andelen typ 1-diabetiker i Finland 15 procent av samtliga diabetiker [1]. Det har emellertid visat sig att många diabetiker inte passar in i denna indelningsmodell. Det finns unga patienter som klarar sig utan insulinbehandling och även äldre patienter som i ett tidigt skede av sin sjukdom blir beroende av insulin. Som en följd av nya forskningsrön har olika undergrupper av diabetes kunnat urskiljas, och diabetes har blivit en alltmera heterogen sjukdom, vilket även återspeglas i WHO:s nya indelning av diabetes [2].

De flesta studier av komplikationer vid vuxendiabetes har utgått från ett antagande att vuxendiabetes är en enhetlig sjukdom. Mot bakgrunden av diabetes som en heterogen sjukdom, kan man nu fråga sig om vissa undergrupper av diabetes är speciellt komplikationsbenägna eller om någon undergrupp är skyddad från följsjukdomar. I min egen avhandling har jag studerat förekomsten av kroniska komplikationer och riskfaktorer för komplikationer hos diabetiker i några av de

nya undergrupperna av diabetes [3]. Patientmaterialet är hämtat från det s.k. Botnia projektet som sedan 1990 pågår vid vissa hälsocentraler i Österbotten (Närpes, Malax-Korsnäs, Korsholm, Vasa och Jakobstad). Studien syftar till att hitta genetiska orsaker till typ 2-diabetes och även att identifiera tidiga störningar i glukosomsättningen hos såväl släktingar till personer med typ 2-diabetes som hos friska kontrollpersoner [4].

DIABETES – EN HETEROGEN SJUKDOM

MODY-DIABETES

Redan i början av 1900-talet kände man till familjer där överraskande många familjemedlemmar insjuknade i diabetes. Sjukdomen debuterade vanligen i unga år, patienterna hade sällan ketoacidosis och trots ett långt sjukdomsförlopp såg man sällan komplikationer.

FÖRFATTAREN

MD Bo Isomaa är biträdande överläkare vid Jakobstads sjukhus och regionalt ansvarig för Botnia-projektet i Österbotten

Efter insulinets upptäckt behandlades unga patienter regelmässigt med insulin, men sedan behandlingen med tabletter vid diabetes togs i bruk kunde många av dessa patienter skötas enbart med tabletter. Denna form av diabetes fick på 1970-talet namnet MODY (maturity-onset diabetes of the young) [5]. MODY-diabetes karakteriseras av följande drag:

- åtminstone en familjemedlem har insjuknat före 25 års ålder
- efter insjuknandet kan sjukdomen skötas utan insulin under minst 2 år
- i familjen förekommer diabetes i minst 3 generationer

Den kliniska bilden och patofysiologin vid MODY-diabetes har behandlats i flera aktuella översiktsartiklar [6–7]. Det har visat sig att MODY är en monogen form av diabetes med dominant nedärvning. Ett stort antal mutationer som orsakar MODY finns beskrivna, och MODY indelas i åtminstone fem olika undergrupper. I Finland är undergruppen MODY3 den vanligaste och orsakas av mutationer i en transkriptionsfaktor (HNF-1a). Man har uppskattat att MODY-diabetes utgör högst 5 procent av all diabetes [8]. Förutom MODY-diabetes känner man även till mitokondriella mutationer som ger upphov till diabetes.

LADA-DIABETES

Vid ungdomsdiabetes (typ 1) ses antikroppar mot betacellen eller dess komponenter hos ca 90 procent av patienterna vid insjuknandet. Detta uppfattas som tecken på en pågående autoimmun process. Även hos en del personer som insjuknar i diabetes i vuxen ålder kan man konstatera dessa antikroppar, speciellt s.k. GAD-antikroppar (glutamic acid decarboxylase). Vid uppföljning utvecklar en del av dessa diabetiker en klar insulinbrist [9]. Denna undergrupp av vuxendiabetes har kallats LADA (latent autoimmune diabetes in adults). I WHO:s nya klassificering kallas denna grupp långsamt progredierande typ 1-diabetes. Epidemiologiska studier har visat att ca 10 procent av patienter som insjuknar i vuxen ålder kan hänföras till denna undergrupp av diabetes [10–11]. För mer utförliga uppgifter om LADA-diabetes hänvisas till en färsk avhandling som nyligen publicerats i Sverige [12]. En LADA-patient uppvisar ofta följande kliniska drag:

- patienten insjuknar efter 35 års ålder
- patienten klarar sig utan insulin i början av sjukdomen, åtminstone 6 månader
- patienten uppvisar färre drag av det metabola syndromet än andra typ 2-diabetiker
- insulinbrist utvecklas långsamt under några år
- GAD-antikroppar kan påvisas i blodet

METABOLA SYNDROMET

Hos många diabetiker som insjuknar i vuxen ålder kan man se en ansamling (jfr ”cluster”) av ett flertal kardiovaskulära riskfaktorer som fetma (speciellt bukfetma), stegrat blodtryck, dyslipidemi, störningar i koagulationsfaktorer och mikroalbuminuri [13–15]. Enligt många forskare är insulinresistens den gemensamma nämnaren för de olika komponenterna i syndromet. Uppenbart är likaså att man i bakgrunden har såväl en genetisk benägenhet som ogynnsamma levnadsvanor [16]. I epidemiologiska studier går det metabola syndromet hand i hand med den s.k. västerländska livsstilen som innebär tilltagande förekomst av fetma och ett mer stillasittande liv. Detta kardiovaskulära riskkomplex har kallats bl.a. ”den dödliga kvartetten”, ”insulinresistens syndromet” och det metabola syndromet. WHO använder det sistnämnda begreppet och föreslår att en diabetiker eller en person med nedsatt glukostolerans (IGT) har ett metabolt syndrom om personen uppfyller minst två av följande komponenter av det metabola syndromet föreligger [2]:

- *hypertoni* (blodtrycksbehandling och/eller stegrat blodtryck: systoliskt >160 eller diastoliskt >90 mmHg)
- *fetma* (BMI>30 kg/m² och/eller midje-höftkvot >0,9 hos män och >0,85 hos kvinnor)
- *dyslipidemi* (triglycerider >1,7 mmol/l och/eller lågt HDL-kolesterol: <0,9 mmol/l hos män och <1,0 mmol/l hos kvinnor)
- *mikroalbuminuri* (albuminutsöndring > 20mg/min)

En person med normal glukostolerans bör dessutom uppvisa insulinresistens, vilket i epidemiologiska studier oftast definierats som högsta kvartilen av s.k. HOMA (index utgående från fasteglukos- och insulin) eller faste-insulin i bakgrundspopulationen [17].

Förutom dessa ovan relaterade undergrupper finns det även tecken på en interaktion mellan typ 1 och typ 2 diabetes. I många fa-

TABELL I: Förekomst (%) av metabolt syndrom hos män och kvinnor med normal (NGT), nedsatt glukos-tolerans (IGT/IFG) och typ 2-diabetes (typ 2 DM) i olika åldersgrupper.

	NGT		IFG/IGT		Type 2 DM	
	M	K	M	K	M	K
alla 35 – 70 år	15	10	64	42	84	78
- 40 – 49 år	12	6	59	38	87	78
- 50 – 59 år	20	9	67	44	83	74
- 60 – 69 år	20*	19**	66	52*	84	81

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ vid jämförelse mellan åldersdekaden 60–69 år och 40–49 år.

miljer förekommer bägge typerna av diabetes. Man har sett att förekomsten av stegrat blodtryck och koronarsjukdom är lägre hos typ 2-diabetiker med en typ 1-diabetiker bland nära släktingar, i jämförelse med om man bland dessa släktingar har enbart typ 2-diabetes [18]. I Figur 1 ses en uppdelning av diabetes i enlighet med erfarenheterna från Botniaprojektet. Det är uppenbart att nya undergrupper av diabetes kommer att utkristalliseras speciellt som en följd av den genetiska forskningen.

MODY OCH KOMPLIKATIONER

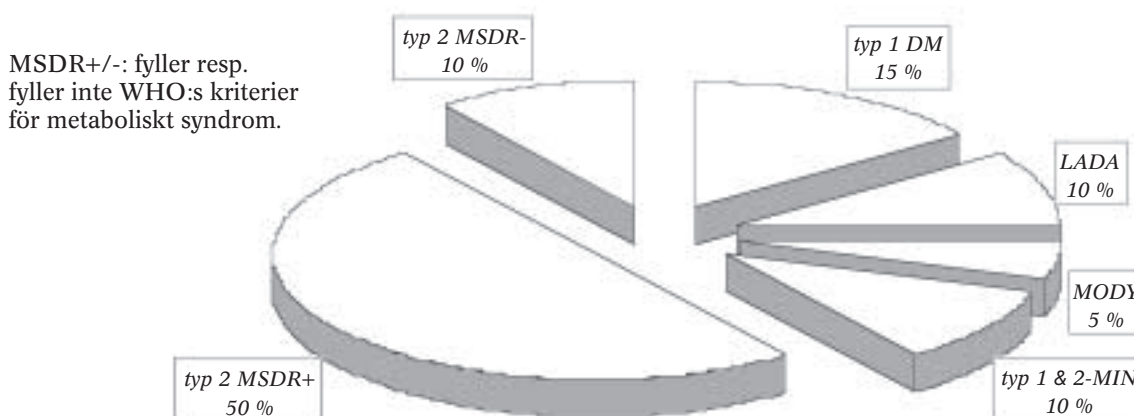
MODY-diabetes har traditionellt ansetts vara förenat med låg förekomst av komplikationer. Man har tidigare t.o.m. ansett att komplikationsfrihet skulle vara ett kriterium för MODY. Vid lindrig s.k. MODY2-diabetes (orsakas av mutationer i glukokinas-genen) är komplikationer mycket sällsynta [6]. Vid MODY3-diabetes, som är den vanligaste MODY-formen i Finland, finns mikroangiopatiska komplikationer beskrivna [19]. I min egen studie undersöktes 57 MODY3-diabeti-

ker [20]. Man kunde konstatera retinopati hos hälften av de undersökta. Även perifer neuropati och mikroalbuminuri var vanliga. Det visade sig att förekomsten av mikroangiopatiska komplikationer stod i klar relation till blodsockernivån, mätt som HbA1c. Eftersom sjukdomen i allmänhet ger få symptom och kan förbli odiagnostiserad i årtal men i alla fall kan ge komplikationer, borde man överväga sållning för diabetes i familjer med MODY3-diabetes.

LADA OCH KOMPLIKATIONER

Det finns mycket få studier av kroniska komplikationer hos patienter med LADA-diabetes. Man har beskrivit fler tecken på insulinbrist och färre drag av det metabola syndromet hos LADA-patienter jämfört med andra typ 2-diabetiker [10,12]. Inom Botniaprojektet kunde man konstatera GAD-antikroppar hos 9,3 procent av typ 2-diabetikerna ($n=1122$). I min egen studie av LADA-diabetikerna från Botniaprojektet kunde man inte konstatera några skillnader i förekomsten av mikro- eller makrovaskulära komplikationer mellan LADA-dia-

FIGUR 1: Diabetes – en heterogen sjukdom



TABELL II: Riskfaktorer för komplikationer hos 170 typ 2-diabetiker, resultat av multipla regressionsanalyser.

	Koronarsjukdom	neuropati	retinopati	mikroalbuminuri
HbA1c	0	+	++	+
Duration	0	0	+	0
Metabola syndromet	++	0	0	+
Manligt kön	0	0	0	+
Små LDL-partiklar	0	+	0	0

0=inte signifikant, += p<0,05, ++= p<0,001

betikerna och en jämförelsegrupp av typ 2-diabetiker (kontrollerad med avseende på ålder, duration av diabetes och blodsockernivå) [21]. Med logistisk regressionsanalys kunde man däremot se att riskfaktorerna för komplikationer skilde sig mellan grupperna. Hos LADA-patienterna var HbA1c en riskfaktor för koronarsjukdom, medan traditionella riskfaktorer som ålder och manligt kön var förknäpade med koronarsjukdom i jämförelsegruppen.

I en prospektiv uppföljning av diabetikerna i Botniaprojektet (uppföljningstiden median 5,7 år) ser man inga skillnader i total mortalitet mellan GAD-positiva diabetiker (LADA) och GAD-negativa, men den kardiovaskulära dödligheten var lägre bland de GAD-positiva (7,4 mot 12,4 procent), dock inte statistiskt signifikant. Det krävs en längre prospektiv uppföljning för att klarlägga LADA-patienternas risk för kardiovaskulära komplikationer.

METABOLA SYNDROMET – EN VIKTIG KARDIOVASKULÄR RISKFAKTOR

När man tillämpar WHO:s kriterier för ett metabolt syndrom på deltagarna i Botniaprojektet (35–70 år gamla), ser man att 80 procent av diabetikerna, 50 procent av personer med nedsatt glukostolerans och 10 procent av personer med normal glukostolerans uppfyller kriterierna på ett metabolt syndrom (Tabell I). Hos personer med normal sockertolerans ser man både köns- och åldersrelaterade skillnader i förekomsten, medan dessa skillnader försvinner när man betraktar diabetikerna. Det metabola syndromet utgjorde en klar riskfaktor för såväl kardiovaskulär sjukdom som mortalitet. Förekomsten av koronarsjukdom (figur 2) och dödlighet var klart ökad bland personer med metabolt syndrom jämfört med personer som inte uppfyllde kriterierna för ett metabolt syndrom [22]. Av det metabola syndromets komponenter var före-

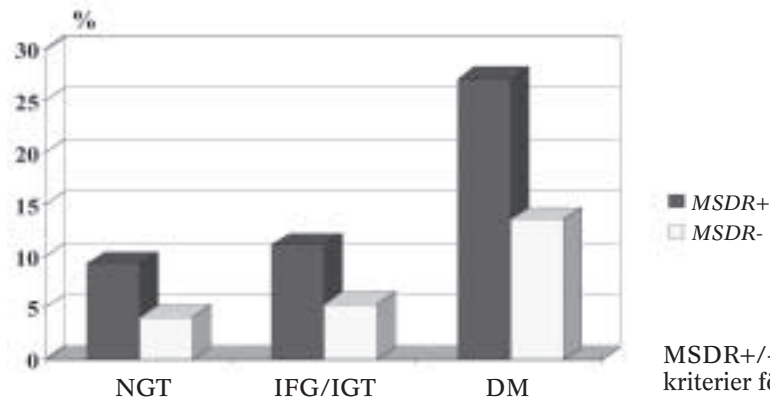
komsten av mikroalbuminuri en klar riskfaktor för kardiovaskulär död (RR 2,8, p<0,001). Detta fynd har även setts i flera andra studier. Man tänker sig att mikroalbuminuri vid typ 2-diabetes skulle utgöra ett tecken på en mer generell kärlskada och inte enbart förutspå en kommande njurskada [23].

Inverkar det metabola syndromet på förekomsten av andra diabeteskomplikationer? I ett delarbete till min avhandling jämfördes förekomsten av komplikationer mellan typ 2-diabetiker med och utan ett metabolt syndrom [24]. Som väntat hade patienter med ett metabolt syndrom en ökad förekomst av kardiovaskulära komplikationer. Men även frekvensen av mikro- eller makroalbuminuri och perifer neuropati var högre. Hos patienter med ett metabolt syndrom såg man även en ökad förekomst av s.k. små, täta LDL-partiklar, vilka anses utgöra en viktig aterogen faktor [25]. I multipel regressionsanalys utgjorde det metabola syndromet en riskfaktor för koronarsjukdom och ökad albuminutsöndring i urinen, medan HbA1c var en riskfaktor för såväl retinopati, mikroalbuminuri och perifer neuropati (Tabell II). En intressant iakttagelse var att förekomsten av s.k. små, täta LDL-partiklar utgjorde en oberoende riskfaktor för perifer neuropati även om man i analysen korrigerade för perifer kärlsjukdom.

SAMMANFATTNING

Med tanke på såväl vården som prognosen är det viktigt att placera diabetikerna i olika undergrupper. Det metabola syndromet omfattar minst hälften av samtliga diabetiker och utgör en klar riskfaktor för hjärt- och kärlkomplikationer. Det metabola syndromets förekomst ökar och ses även hos allt yngre diabetiker samt även hos personer med nedsatt eller normal glukostolerans. När en ung vuxen har stegrat blodsocker är det inte längre självklart att det rör sig om en patient med typ 1-diabetes. Det kan vara fråga om en ung

FIGUR 2: Förekomst (%) av koronarsjukdom i relation till metaboliskt syndrom hos personer med normal (NGT), nedsatt (IFG/IGT) glukostolerans och typ 2-diabetes (DM).



MSDR+/-: fyller resp. fyller inte WHO:s kriterier för metaboliskt syndrom.

typ 2-diabetiker eller även en patient med MODY-diabetes. Oberoende av undergruppen av diabetes utgör blodsockernivån en klar riskfaktor för mikrovaskulära komplikationer. Att uppnå en god sockerbalans är ett viktigt mål för alla diabetiker. Men prognosen påverkas även i stor utsträckning av andra riskfaktorer som dyslipidemi, stegrat blodtryck och mikroalbuminuri. Att identifiera och åtgärda även dessa övriga riskfaktorer blir allt viktigare i diabetesvården.

MD Bo ISOMAA
BOTNIA-PROJEKTET/JAKOBSTAD
TEL. 06-7247998
bo.isomaa@fimnet.fi

REFERENSER

- Eriksson J, Forsén B, Häggblom M, Teppo A-M, Groop L: Clinical and metabolic characteristics of Type 1 and Type 2 diabetes: An epidemiological study from the Närpes community in western Finland. *Diabet Med* 1992;9: 654-660.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- Isomaa B.: Chronic diabetic complications in clinically, immunologically and genetically defined subgroups, Academic dissertation, Helsinki University 2001 (PDF version, <http://ethesis.helsinki.fi>)
- Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S et al.: Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996; 45:1585-1593.
- Tattersall RB, Fajans SS: A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type of diabetes in young people. *Diabetes* 1975;24: 44-53.
- Hattersley AT: Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998;15: 15-24.
- Fajans SS, Graeme IB, Polonsky KS: Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345: 971-980.
- Lehto M, Wipemo C, Ivarsson S, Lindgren C, Lipsanen-Nyman M et al.: High frequency of MODY and mitochondrial gene sequence variations in Scandinavian families with early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999; 42: 1131-1137.
- Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI: GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18: 1557-1565.
- Tuomi T, Carlsson Å, Haiyan L, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A et al.: Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes* 1999;48:150-157.
- Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR et al.(UKPDS 25): Autoantibodies to islet cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997;350: 1288-93.
- ÅsaLinda Lethagen: Clinical, genetic and metabolic characterisation of LADA: latent autoimmune diabetes in adults. Academic dissertation, Lund University 2002.
- Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop PH, Teppo AM et al: Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36: 642-647.
- Groop L, Tuomi T: Non-insulin dependent diabetes mellitus - a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997; 29: 37-53
- Haffner SM, Miettinen H, Stern MP: The homeostasis Model in the San Antonio Study. *Diabetes Care* 1997; 20: 1087-1092.
- Li H, Isomaa B, Taskinen M-R, Groop L, Tuomi T: Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23: 589-594.
- Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P: Diabetes complications in NIDDM kindreds linked to the MODY3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;19: 915-919.
- Isomaa B, Henricsson M, Lehto M, Forsblom C, Karanko S, Sarelin L et al.: Chronic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998;41: 467-473.
- Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen M-R, Tuomi T, Groop L et al.: Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999;22:1347-1353.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
- Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS: Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-1997
- Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen M-R, Groop L: The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2001;44: 1148-1154.
- Syvänne M, Taskinen M-R: Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350 (Suppl.1): 20-23.