

Heterogeniteten vid diabetes i Finland

Tiinamaija Tuomi

Diabetes har visat sig vara en mer heterogen sjukdom än vad man trodde för endast tjugo år sedan. Typ 1-diabetes kan debutera också hos äldre personer, men har då ett långsammare förlopp under sjukdomens debutskede. Den kliniska bilden hos typ 2-diabetiker påverkas å andra sidan av om patienten har genetisk predisposition för typ 1-diabetes.

Diabetes mellitus betyder upprepade förhöjda blodsockervärden utan någon akut precipiterande faktor såsom infektion eller hjärtinfarkt. En analog "sjukdom" är hypertension: blodtrycksvärden som är normala vid ett intensivt träningspass anses betyda en sjukdom om de förekommer i vila. Själva värdena som används för att ställa diagnosen är alltså inte patologiska utan att hänsyn tas till om tillståndet är bestående.

Hur har gränsvärdena då fastställts? Studier på typ 1-diabetiker har visat att ett 2-timmars blodglukosvärde över 11,0 mmol/l efter en peroral glukosbelastning (oral glucose tolerance test, OGTT) medför ökad risk för retinopati. Ett fastevärde på 6,7 mmol/l ansågs korrelera med ovan nämnda 2-timmars värde, vilket ledde till de nuvarande WHO-kriterierna som har tillämpats sedan 1979 (1). Enligt ett ännu inte verifierat förslag kommer fastevärdet att sänkas till 6,1 mmol/l vilket korrelerar bättre med 2-timmars värdet än nuvarande 6,7 mmol/l. Detta innebär att en del patienter, som nu får diagnosen nedsatt glukostolerans (impaired glucose tolerance, IGT), kommer att diagnostiseras som diabe-

tiker. En sänkning av fastevärdet medför trots allt en bättre anpassning till klinisk praxis och beaktar mindre den orala glukosbelastningen, som sällan används vid klinisk diagnostik av diabetes. Det är ändå viktigt att komma ihåg att vår diagnostisering av diabetes är inte baserad på etiopatogenetiska mekanismer utan beaktar risken för senkomplikationer.

Klassiska diabetestyper

Uppkomsten av diabetes kan bero på otillräcklig insulinsekretion från bukspottskörtelns betaceller (insulinbrist) eller otillräcklig effekt av insulinet (insulinresistens) i perifera vävnader – eller bägge.

Typ 1-diabetes

Exempel på det första alternativet är typ 1-diabetes, som beror på att kroppens eget immunsystem förstör betacellerna (2) och MODY (maturity onset diabetes of the young), se också Widén och Lehto i detta nummer (3), vid vilken betacellernas förmåga att förnimma en förhöjd glukoskoncentration tycks vara nedsatt.

Typ 1-diabetes kallas också för ungdomsdiabetes, men 37 procent av patienterna med typ 1-diabetes i Finland är över 19 år när de får diagnosen (4). I Sverige har man uppskattat att endast 40 procent av de nydiagnostiserade patienterna är under 15 år, medan 30 procent är mellan 15 och 35 år samt 30 procent äldre än 35 år (2). Det mesta tyder på att den autoimmuna processen är cellmedierad, men i klinisk

praxis används cirkulerande autoantikroppar som en markör för autoimmunitet. Cirka 90–95 procent av patienterna har antikroppar som reagerar med öcellerna i pancreassnitt (öcellsantikroppar, ICA) och/eller någon av de kända autoantigenerna i öcellerna: glutamatdekarboxylas (GAD-antikroppar), insulin (IAA) eller proteintyrosinfosfataser "islet antigen 2" och "islet antigen 2β" (IA2-antikroppar, IA2β-antikroppar). Förekomsten av de olika antikropparna varierar med åldern (5, 6). Frekvensen av IAA sjunker från 73 procent hos barn under 5 år till 28 procent hos vuxna mellan 20 och 40 år. Likaså sjunker frekvensen av ICA (och IA2-antikroppar) från 79 procent (71 %) hos barn under 15 år till 50 procent (45 %) hos vuxna mellan 20 och 40 år. Frekvensen av GAD-antikroppar däremot ökar med stigande ålder från 70 procent hos barn under 15 år till 85 procent hos vuxna mellan 20 och 40 år.

Typ 1-diabetes har en stark genetisk komponent (tabell 1), som huvudsakligen men inte enbart förmedlas via gener i HLA klass II-regionen på kromosom 6. Ungefär 98 procent av kaukasoida människor som insjuknar i typ 1-diabetes har DR3- och/eller DR4 (motsvarande DQB1-alleler 0201 och 0302) (7). Den som är heterozygot för dessa två DR/DQ-typer löper den största risken att insjukna i typ 1-diabetes. Det är förvånande att om man är homozygot för enbart någondera medför detta endast en moderat risk. Dessutom anses vissa HLA-typer såsom DR15 (DQB1*0602) skydda mot typ 1-diabetes, eftersom de nästan aldrig förekommer vid typ 1-diabetes. Endast 1 procent av de finländska barn under 16 år som insjuknar i diabetes har DQB1*0602 (8). Förutom till HLA-lokuset har koppling visats mellan typ 1-diabetes och korta (klass I) VNTR-alleler (Variable Number of Tandem Repeats) i insulingenens promotoregion på kromosom 11, "IDDM2 gen"; (9–11). VNTR-alleler är i kopplingsojämvikt med en biallelisk polymorfism (HphI-polymorfism, se senare i artikeln bl.a. tabell 3) i själva insulingenen, som kan undersökas med enkel RFLP-teknik (Restriction Fragment Length Polymorphism).

FÖRFATTAREN

Tiinamaija Tuomi är medicine doktor från Helsingfors universitet. Sedan 1994 verkar hon som forskare vid Wallenberglaboratoriet i Malmö i professor Leif Groops forskningsgrupp.

Tabell 1. Olika kromosomlokus associerade med en ökad risk för typ 1-diabetes

Typ 1-lokus	Gen (markör)	Kromosom	Referens
IDDM1	HLA klass II (TNF α)	6p21	(11)
IDDM2	Insulinen (VNTR)	11p15.5	(10, 11)
IDDM3	(D15S107)	15q26	(40, 41)
IDDM4	(FGF3)	11q13	(11, 42)
IDDM5	(ESR)	6q25	(11, 43)
IDDM6		18q	(11)
IDDM7 och IDDM12	CTLA4	2q31–33	(44, 45)
IDDM8	(D6S264)	6q25–q27	(43, 46)

"IDDM1", dvs. HLA-lokus, uppskattas förmedla 42 procent och "IDDM2" 10 procent av den familjära risken för typ 1-diabetes (11). Dessutom finns det minst tio andra, mindre väl karakteriserade genlokus, till vilka koppling med typ 1-diabetes har visats i några studier (Tabell 1). Det är skäl att notera att endast 15 procent av nya typ 1-diabetesfall diagnostiseras i familjer med känd typ 1-diabetes och att konkordansen för typ 1-diabetes mellan identiska tvillingar är endast 36 procent (7). Omgivningsfaktorer har således en stor betydelse för utvecklingen av typ 1-diabetes också hos genetiskt predisponerade individer.

Typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes karakteriseras av perifer insulinresistens och en insulinsekretion som är otillräcklig i förhållande till graden av insulinresistens och hyperglykemi. De flesta patienterna är överviktiga och har olika komponenter av det s.k. metabola syndromet: insulinresistens, bukfetma, hyperlipidemi och hypertension. Också graden av insulinbrist varierar vid typ 2-diabetes. Medelåldern för sjukdomsdebuten i Finland är 64 år (4), och prevalensen av både IGT och typ 2-diabetes ökar markant i de äldre åldersgrupperna: i åldern 65–74 år har 15–20 procent typ 2-diabetes medan 20 procent har IGT (12). Endast en fjärdedel av IGT-patienterna progredierar till manifest diabetes. För att kunna identifiera faktorer som bidrar till försämrad glukostolerans, borde man finna personer med ökad risk för diabetes så tidigt som möjligt. Detta är

speciellt viktigt eftersom risken för makrovaskulära komplikationer ökar redan vid ett lindrigt förhöjt blodglukosvärde (fastblodglukos mellan 5,5 och 6,7 mmol/l). Även om olika omgivningsfaktorer kan påverka förloppet av sjukdomsprocessen, är den ärftliga komponenten stor: barnens risk att insjukna i typ 2-diabetes är 40 procent om den ena av föräldrarna har typ 2-diabetes, 70 procent om båda har sjukdomen. Anlaget för typ 2-diabetes anses vara polygent, men trots att det finns flera kandidater har inga vanliga genfel än så länge identifierats (13).

HLA-lokusets roll för typ 2-diabetes är fortfarande oklar. Groop och medarbetare rapporterade en ökad förekomst av HLA Cw4, DR4, DR5 och DR3/DR4 hos finländska patienter med typ 2-diabetes, men de visade senare att ökningen i DR4 och DR3/DR4 (associerade med DQB1*0201 och *0302) var begränsad till patienter med relativ insulinbrist (14). Två andra undersökningar har bekräftat en ökad förekomst av DR4 hos patienter med typ 2-diabetes, men information om insulinsekretion eller autoantikroppar saknades (15, 16). Tuomilehto och Wolff visade att HLA-haplotyper associerade med typ 1-diabetes förekom hos 90 procent av finländska män över 70 år, som hade antingen typ 2-diabetes eller nedsatt glukostolerans.

Mitokondriell diabetes och insulinreceptormutationer

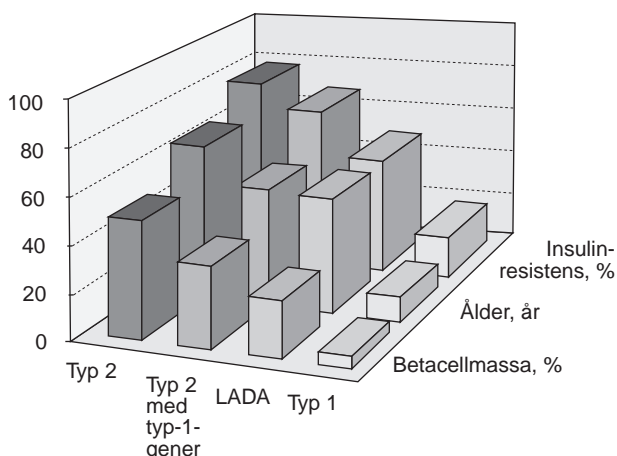
Både mitokondriella mutationer och insulinreceptormutationer kan leda till diabetes. Mitokondriell diabetes (17) eller MIDD (maternally inherited dia-

betes and deafness), som nedärvs enbart från modern, förorsakas av mutationer i genen för tRNA(Leu(UUR)). Likadana mutationer kan också leda till MELAS-syndromet (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactate acidosis and stroke-like episodes).

MIDD-patienter är mindre överviktiga och behöver insulinbehandling oftare än typ 2-patienter. Deras sjukdom debuterar vanligen tidigt i vuxen ålder (eller hos barn), och kan bli fel-diagnostiserade som typ 1-diabetes, typ 2-diabetes, eller MODY. Mutationer i insulinreceptorn (18) leder till extrem insulinresistens (typ A-insulinresistens), som oftast förekommer tillsammans med acanthosis nigricans, och hos kvinnor hyperandrogenism. Fenotypen kan variera kraftigt; leprechaunism beror på en nästan total brist på funktionella insulinreceptorer och leder till döden inom det första året, medan Rabson-Mendelhall och typ A-insulinresistens har en senare sjukdomsdebut och ett lindrigare förlopp.

Antikroppsnegativ ungdomsdiabetes – Typ 1 eller MODY?

De flesta barn som insjuknar i diabetes före 15 års ålder anses ha typ 1-diabetes. Av dem har 90–95 procent någon av de diabetesassocierade autoantikropparna: ICA, GAD-antikroppar, IAA, och/eller IA2-antikroppar (6), vilket tyder på diabetes med autoimmun etiologi. Hur är det då med de 5–10 procent barndiabetiker som är antikroppsnegativa? Det är möjligt att de har andra, hittills okända typer av öcellsantikroppar. En annan möjlighet är att antikropparna ingenting har med förstörelsen av betacellerna att göra utan är ett sekundärt fenomen, som saknas hos dessa individer. Slutligen måste vi beakta möjligheten att de har en helt annan sjukdom, t.ex. MODY (3). I tre MODY3-familjer från Finland hade de flesta unga fått diagnosen typ 1-diabetes – av dessa var alla förutom två GAD-antikroppsnegativa, och alla förutom dessa två hade MODY3-mutationen (19). Eftersom åldersspridningen i MODY är stor, kan förstås också äldre MODY-patienter fel-diagnostiseras som typ 1-diabetiker. MODY karakteriseras således av en



Figur 1. Sambandet mellan insulinresistens och betacellsskada vid några undergrupper av diabetes samt hur de kan tänkas påverka debutåldern.

funktionell betacellstörning, som skiljer sig från den autoimmuna betacells-skadan vid typ 1-diabetes.

Antikroppspositiv vuxendiabetes – typ 1 eller LADA?

Diagnosen typ 1-diabetes är relativt enkel att ställa hos majoriteten av unga patienter. Ketos eller ketoacidosis, typiska symptom som törst, polyuri och viktminskning med behov av insulin från sjukdomsdebut tyder på typ 1-diabetes. Bilden blir mycket tydligare när det gäller typ 1-diabetes hos vuxna. Frågan är om de överhuvudtaget har samma sjukdom. Det finns tyvärr endast knapphändig information om denna grupp, eftersom de flesta studier har utestulit patienter som insjuknat i en ålder över 15–20 år. Förekomsten av de olika diabetesassocierade autoantikroppar varierar med åldern. Frekvensen av HLA-DR3/DR4 heterozygoti är lägre hos patienter som har insjuknat i typ 1-diabetes i vuxen ålder (20–22), medan frekvensen av skyddande HLA-typer är högre än vid "ungdomsdiabetes" (21). Huruvida det här beror på en uppblandning med typ 2-diabetes eller om det verkligen finns en skillnad mellan unga och gamla typ 1-patienter är oklart.

Mycket tyder på att utvecklingen av diabetes är en långsam process, som kan ta flera år. ICA, GAD-antikroppar och IA2-antikroppar kan påvisas flera år innan blodglukosen börjar stiga (2, 6, 23). ICA-positiva syskon till typ

1-diabetiker har ett sänkt insulinsvar till intravenös glukos långt före diabetesdebuten. Det här stöder teorin att betacellerna hos en individ som har genetisk predisposition för diabetes är utsatt för flera förstörande attacker innan ett så stort antal betaceller är utslagna att insulinproduktionen inte längre räcker till för att upprätthålla normal glukostolerans. Sannolikt påverkar betacellskapaciteten och insulinbehovet vid utgångsläget om och när denna subkliniska autoimmuna process leder till klinisk diabetes. Insulinbehovet i sin tur bestäms i regel av gra-

den av insulinresistens, något som kunde bidra till att normal glukostolerans hos en individ med subklinisk insulinit progredierar till diabetes (Figur 1). Detta är en möjlig förklaring till en undergrupp av diabetes med progredierande insulinbrist i vuxen ålder. LADA (latent autoimmune diabetes in adults), definieras som GAD-antikroppspositiva diabetiker med sjukdomsdebut efter 30 års ålder. Patienterna bör ha klarat sig utan insulinbehandling under minst ett år från diagnosen. LADA-patienter får vanligen diagnosen typ 2-diabetes men utvecklar senare en klar insulinbrist. Vi har tidigare visat att majoriteten (76 procent) av patienter som klassificerats som typ 2-diabetiker vid diagnos, men som senare utvecklat insulinbrist, var GAD-antikroppspositiva (24). Av 130 nyupptäckta typ 2-diabetiker i Finland utvecklade 50 procent av GAD-antikroppspositiva diabetiker insulinbrist inom tio år jämfört med endast 3 procent av GAD-antikroppsnegativa patienter (25). Det mesta tyder således på att av de typ 2-diabetiker som utvecklar insulinbrist är de flesta GAD-antikroppspositiva (24–26).

I Botniaundersökningen, som beskrivs av Leif Groop i detta nummer av Finska Läkaresällskapets Handlingar (27), hade 97 av 998 (10 %) pa-

Tabell 2. Jämförelse mellan kliniska karaktärsdrag hos patienter med LADA och typ 2-diabetes (Botnia)

	LADA n= 88	NIDDM n= 900	P- värde
Diagnosålder, år	58,4 (12,3)	61,1 (11,5)	0,04
Duration, år	8,7 (7,2)	7,7 (7,0)	
BMI, kg/m ²	27,2 (4,9)	28,33 (4,71)	0,003
Förhållandet av omkretsen midja/höft			
–män	0,94 (0,06)	0,98 (0,06)	0,010
–kvinnor	0,88 (0,07)	0,88 (0,05)	
Blodtrycksmediciner, %	43	53	0,034
Systoliskt blodtryck, mmHg	144,5 (23,3)	150,5 (20,6)	0,009
Diastoliskt blodtryck, mmHg	79,5 (10,9)	82,3 (10,6)	0,021
HbA _{1c} , %	8,4 (2,1)	7,8 (1,8)	0,047
Insulinbehandling, %	38	31	
	Oral glukosbelastning, icke-insulinbehandlade patienter n= 50	n= 490	
Insulinarea, µU/ml	3 612 (2 924) [2 514]	5 263 (4 498) [3 823]	0,010
Glukosarea, mmol/l	651 (277)	621 (220)	
30 min. insulin, µU/ml	40 (30) [32]	51 (42) [39]	0,040

Data givna som medelvärde och (SD) [median]

Tabell 3. Riskgenotyper vid typ 1-diabetes (HLA-DQB1- och insulingenpolymorfism), vid typ 2-diabetes och LADA (Botnia)

	Kontroller n= 173	Typ 2 n= 181	LADA n= 77	Typ 1 barn (≤15 år) ³
DQB1* 0201/0302	4 %	4 %	12 % ^{1,2}	44 %
0302/X	12 %	12 %	24 % ^{1,2}	38 %
0602(3)/X	30 %	25 %	21 % ²	1 %
Insulin HphI +/-	54 %	51 %	49 % ²	82 %

¹P < 0,02 för skillnaden mellan LADA vs. typ 2-diabetiker och kontrollpersoner.

²P < 0,0001 (0201/0302; 0602(3)/X; Hph +/-) eller P<0,04 (0302/X) för skillnaden mellan LADA och kontrollpersoner.

³Data från Reijonen et al. (8) beträffande DQB1-genotyper och från Undlien et al. (30) beträffande insulingenpolymorfism.

tienter diagnostiserats med typ 2-diabetes GAD-antikroppar nio år efter diabetesdiagnosen (28). GAD-antikroppspositiva patienter hade i genomsnitt ett lägre kroppsmasseindex, en lägre debutålder och ett lägre insulinsvar på oral glukosbelastning jämfört med GAD-antikroppsnegativa patienter (Tabell 2). Ytterligare hade LADA-patienter lägre blodtryck och mindre förhållande mellan midje- och höftmått (framför allt män) jämfört med GAD-antikroppsnegativa diabetiker, vilket tydde på att LADA-patienter har mindre anlag till metabolt syndrom. Även om insulinbehandling var lika vanligt i bägge grupperna, hade LADA-patienterna högre HbA_{1c}-värden än typ 2-diabetikerna (Tabell 2), vilket visar att LADA karakteriseras av en gravare störning i glukosmetabolismen än typ 2-diabetes.

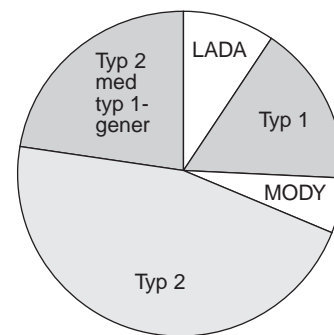
För att undersöka om LADA genetiskt liknar typ 1- eller typ 2-diabetes, har vi typat både LADA-patienter och typ 2-patienter från Botniastudien för kända typ 1-diabetesassocierade gener, HLA DQB1-alleler samt insulingenpolymorfism, se Tabell 1 och Carlsson et al. (29), och jämfört dem med barn under 16 år med typ 1-diabetes (8, 30). Tabell 3 visar att frekvensen av DQB1-riskgenotyper var högre hos LADA-patienter än hos typ 2-diabetiker och kontrollpersoner, men inte alls lika hög som vid typ 1-diabetes. Insulingenpolymorfismen var likadan vid LADA, typ 2-diabetes och hos friska kontrollpersoner men skilde sig markant från den som ses vid typ 1-diabetes. Om man utesluter LADA-patienterna från typ 2-diabetikerna, ser man ingen ökad frekvens av typ 1-diabetesassocierade

HLA-genotyper hos typ 2-patienter (Tabell 3).

Både metaboliskt och genetiskt ligger LADA-gruppen alltså i en gräzon mellan typ 1- och typ 2-diabetes. Vi har kallat dem LADA för att understryka att det är fråga om en långsamt progredierande autoimmun betacellskada (24). Det viktigaste ur både klinisk och etiopatogenetisk synvinkel är att kunna skilja LADA från typ 2-diabetes. Den nya WHO-klassificeringen kommer troligtvis att definiera LADA som "långsamt progredierande undergrupp till autoimmun diabetes" medan klassisk typ 1-diabetes definieras som "snabbt progredierande autoimmun diabetes". Oberoende av benämningen är det kliniskt fråga om en signifikant undergrupp av diabetes som omfattar 10 procent av alla diabetiker i Finland, medan ca 25 procent av samtliga patienter har en autoimmun form av diabetes (Figur 2). Ändå vet vi än så länge ingenting om de prognostiska faktorerna samt LADA-patienters benägenhet att utveckla mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Finns det en genetisk koppling mellan typ 1- och typ 2-diabetes?

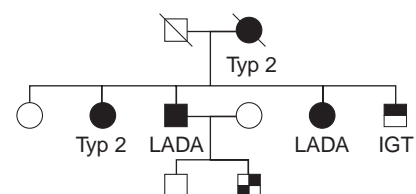
Eftersom 20–25 procent av alla diabetiker har typ 1-diabetes eller LADA medan 80 procent har typ 2-diabetes, måste i stort sett var fjärde typ 2-diabetiker ha arvsanlag som predisponerar för typ 1-diabetes. Studier från Sverige och USA som har visat en ökad frekvens av typ 2 bland släktingar till typ 1-patienter och vice versa (15, 31), stöder förekomsten av en genetisk in-



Figur 2. Andelen olika diabetestyper i Finland.

teraktion mellan de två diabetes-typerna. Hur påverkar genetiskt ärftlighet för typ 1-diabetes genotypen hos typ 2-diabetiker? Är de mera disponerade för insulinbrist och i så fall, leder detta till tidigare diabetesdebut?

Hypotetiskt kunde förekomsten av ett typ 1-diabetesarv hos en patient med typ 2-diabetes påverka insulinsekretionen. Vi har nalkats problemet genom att undersöka insulinsekretionen hos typ 2-diabetiker som har likartad uppsättning av HLA-generna som en nära släkting med typ 1-diabetes (Figur 3). Våra delvis publicerade (Li et al.) rön tyder på att typ 2-diabetiker har lägre insulinsvar på oral glukosbelastning om de delar en HLA-haplotyp med en släkting (andra gradens eller mera avlägsen) med typ 1-diabetes (32). Det här fyndet kan inte enbart förklaras med förekomsten av typ 1-riskgenotyper, eftersom typ 2-diabetiker med sådana riskgenotyper men utan typ 1-släktingar inte visade någon störning i sin insulinsekretion. Det är således möjligt att det finns en undergrupp av typ 2-diabetes med hereditet för typ 1-diabetes, som har lägre



Figur 3. En heterogen diabetesfamilj från Österbotten. Vita tecken betyder normal glukostolerans, de övriga typ 1-diabetes, typ 2-diabetes, LADA, eller nedsatt glukostolerans (IGT).

Typer	Stadier				
	Normoglykemi	Ikke-diabetisk hyperglykemi	Diabetes mellitus		
	Normal glukostolerans (NGT)	Fastehyperglykemi och nedsatt glukostolerans (IGT) eller bådadera	Ikke-insulin-behandlad	Insulin för glykemisk kontroll	Insulin för överlevnad
<ul style="list-style-type: none"> • Typ 1-diabetes Autoimmun diabetes –snabbt progredierande –långsamt progredierande Idiopatisk diabetes 			→		
<ul style="list-style-type: none"> • Typ 2-diabetes • Andra specifika typer • Graviditetsdiabetes 			→		

Figur 4. Ett preliminärt förslag till en ny WHO-klassificering av diabetes mellitus (WHO, Classification Group for diabetes mellitus, opublicerad). Huvudtyperna av diabetes är angivna vertikalt och stadierna av progredierande glukosintolerans horisontalt.

insulinsekretion än vad som normalt ses vid typ 2-diabetes (Figur 1).

Diabetes i samband med andra endokrina sjukdomar

Diabetes förekommer ofta som en komponent av autoimmuna endokrinopatier, autoimmun polyendokrinopati typ 1 (APS1 eller APECED, se nedan) eller typ 2 (APS2), som är en kombination av binjurebarksinsufficiens, tyreoidit, pernicios anemi m.m. främst hos medelålders kvinnor (2). GAD-antikroppar förekommer ofta hos APS-patienterna utan samtidig förekomst av diabetes. Vi har undersökt sambandet mellan GAD-autoimmunitet och diabetes hos patienter med APECED (autoimmune polyendocrinopathy–candidosis–ectodermal dystrophy) (33). APECED är en recessiv sjukdom förorsakad av sannolikt olika mutationer i en oidentifierad gen på kromosom 21q22.3 (34–36). Prevalensen av GAD-antikroppar var 73 procent hos de diabetiska APECED-patienterna, dvs. densamma som vid typ 1-diabetes. I överensstämmelse med tidigare data hos APS2-patienter, hade också 30 procent av de icke-diabetiska APECED-patienterna GAD-antikroppar. Vi kunde dock visa att GAD-antikroppspositivitet också hos icke-diabetiker var förenad med ett lågt insulinsvar på intravenös glukos och

lägre C-peptidnivåer (33). Dessa fynd tyder på att förekomsten av GAD-antikroppar kan vara förenad med en autoimmun process i bukspottskörteln, men att t.ex. någon annan genetisk faktor behövs för att manifesteras typ 1-diabetes. Varken diabetes eller antikroppspositivitet var associerade med HLA-alleler vid APECED och kunde inte heller kopplas till T-cellsreaktivitet mot GAD (33 och Klemetti et al. opublicerade resultat). Diabetes vid autoimmun endokrinopati, åtminstone modell APECED, förefaller således att skilja sig från klassisk typ 1-diabetes.

Konklusioner

År 1936 beskrev Himsworth för första gången två typer av diabetes, en insulinkänslig och en icke-insulinkänslig form (37). Detta var grunden för den senare utvecklingen av begreppen insulinberoende och icke-insulinberoende diabetes. På 1970-talet beskrev man för första gången ICA-positiva "typ 2-diabetiker" (38) samt avgränsade MODY från typ 1-diabetes (39). Utvecklingen av immunologiska och genetiska metoder har på 1990-talet lett till upptäckten av flera nya undergrupper, och sannolikt kan nya undergrupper förväntas dyka upp i framtiden. Ett nytt förslag till WHO-klassificering av diabetes utgör ett försök till att definiera både graden av störning i glukosmetabolismen samt

den tänkbara etiopatogenetiska mekanismen (Figur 4).

Tiinamaija Tuomi
Wallenberglaboratoriet
avdelningen för endokrinologi
Lunds universitet
205 02 Malmö
Sverige

Referenser

1. WHO. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. World Health Organ Tech Rep Ser 646:1, 1980.
2. Hagopian W, Lernmark Å. Autoimmune diabetes mellitus. In Rose NR, Mackay IR (red): The Autoimmune Diseases II, Academic Press 1992, p 235.
3. Widén E, Lehto M. Kartläggningen av en NIDDM gen associerad med nedsatt insulinsekretion. Är NIDDM2 och MODY3 alleler av samma gen? Finska Läkaresällsk Handl 1997;157: 31–37.
4. Laakso M, Pyörälä K. Age of onset and type of diabetes. Diabetes Care 1985; 8(2):114.
5. Sabbah E, Kulmala P, Veijola R et al. Glutamic acid decarboxylase antibodies in relation to other autoantibodies and genetic risk markers in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes. Childhood Diabetes in Finland Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(7):2455.
6. Gorus FK, Goubert P, Semakula C et al. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict im-

- pending diabetes in their siblings. *Diabetologia* 1997;40:95.
7. Falorni A, Kockum I, Sanjeevi CB, Lernmark A. Pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9(1):25.
 8. Reijonen H, Ilonen J, Knip M, Åkerblom HK. HLA-DQB1 alleles and absence of Asp 57 as susceptibility factors of IDDM in Finland. *Diabetes* 1991;40 (12):1640.
 9. Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984; 33:176.
 10. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC et al. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nature Genet* 1995;9(3):284.
 11. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes [see comments]. *Nature* 1994;371(6493): 130.
 12. Mykkänen L, Laakso M, Uusitupa M, Pyörälä K. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care* 1990;13(11):1099.
 13. Groop LC, Tuomi T. Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a collision between thrifty genes and affluent society. *Ann Med* 1997;29 (in press)
 14. Groop L, Groop PH, Koskimies S. Relationship between B-cell function and HLA antigens in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29(11):757.
 15. Rich SS, French LR, Sprafka JM, Clements JP, Goetz FC. HLA-associated susceptibility to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the Wadena City Health Study. *Diabetologia* 1993;36(3):234.
 16. Tuomilehto Wolf E, Tuomilehto J, Hitman GA et al. Genetic susceptibility to non-insulin dependent diabetes mellitus and glucose intolerance are located in HLA region [see comments]. *BMJ* 1993;307(6897):155.
 17. Aitman TJ, Todd JA. Molecular genetics of diabetes mellitus. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9(3):631.
 18. Krook A, O'Rahilly S. Mutant insulin receptors in syndromes of insulin resistance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10 (1):97.
 19. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM et al. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;99(4):582.
 20. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;320(14): 881.
 21. Serjeantson SW, Court J, Mackay IR et al. HLA-DQ genotypes are associated with autoimmunity to glutamic acid decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Hum Immunol* 1993;38(2):97.
 22. Vandewalle CL, Decraene T, Schuit FC, De Leeuw IH, Pipeleers DG, Gorus FK. Insulin autoantibodies and high titre islet cell antibodies are preferentially associated with the HLA DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype at clinical type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before age 10 years, but not at onset between age 10 and 40 years. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 1993;36(11):1155.
 23. Gianani R, Verge CF, Moromisato Gianani RI et al. Limited loss of tolerance to islet autoantigens in ICA+ first degree relatives of patients with type 1 diabetes expressing the HLA dqb1* 0602 allele. *J Autoimmun* 1996;9 (3):423.
 24. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42(2):359.
 25. 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(12):1557.
 26. Hagopian WA, Karlsen AE, Gottsäter A et al. Quantitative assay using recombinant human islet glutamic acid decarboxylase (GAD65) shows that 64K autoantibody positivity at onset predicts diabetes type. *J Clin Invest* 1993;91:368.
 27. Groop L. På jakt efter orsakerna till typ 2-diabetes. *Finska Läkaresällsk Handl* 1997;157:5–8.
 28. Tuomi T, Li H, Miettinen A et al. GAD-ab positivity in families with NIDDM. *Diabetologia* 1995;38(Suppl 1):A87.
 29. Carlsson A, Tuomi T, Forsblom C et al. LADA is genetically different from IDDM. *Diabetologia* 1996;39(Suppl 1):A47.
 30. Undlien DE, Bennett ST, Todd JA et al. Insulin gene region-encoded susceptibility to IDDM maps upstream of the insulin gene. *Diabetes* 1995;44(6):620.
 31. Dahlquist G, Blom L, Tuvemo T, Nyström L, Sandström A, Wall S. The Swedish childhood diabetes study – results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia* 1989;32 (1):2.
 32. Li H, Tuomi T, Orho M, Groop L. Sharing an HLA-haplotype with an IDDM-relative influences insulin secretion in NIDDM and IGT. *Diabetes* 1996;45:296A.
 33. Tuomi T, Björse P, Falorni A et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase and insulin-dependent diabetes in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(4):1488.
 34. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990;322:1829.
 35. Aaltonen J, Björse P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L. An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nature Genet* 1994;8(1):83.
 36. Björse P, Aaltonen J, Vikman A et al. Genetic homogeneity of autoimmune polyglandular disease type I. *Am J Hum Genet* 1996;59(4):879.
 37. Himsforth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; (January):127.
 38. Irvine WJ, Gray RS, McCallum CJ, Duncan LJP. Clinical and pathogenic significance of pancreatic-islet-cell antibodies in diabetics treated with oral hypoglycemic agents. *Lancet* 1977: 1025.
 39. Tattersall R, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity onset diabetes of young people. *Diabetes* 1975;24: 44–53.
 40. Field LL, Tobias R, Magnus T. A locus on chromosome 15q26 (IDDM3) produces susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus [see comments]. *Nat Genet* 1994;8(2):189.
 41. Zamani M, Pociot F, Raeymaekers P, Nerup J, Cassiman JJ. Linkage of type I diabetes to 15q26 (IDDM3) in the Danish population. *Hum Genet* 1996; 98(4):491.
 42. Hashimoto L, Habita C, Beressi J et al. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin-dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature* 1994;371:161.
 43. Davies JL, Cucca F, Goy JV et al. Saturation multipoint linkage mapping of chromosome 6q in type 1 diabetes. *Hum Mol Gen* 1996;5(7):1071.
 44. Copeman JB, Cucca F, Hearne CM et al. Linkage disequilibrium mapping of a type 1 diabetes susceptibility gene (IDDM7) to chromosome 2q31-q33. *Nat Genet* 1995;9(1):80.
 45. Owerbach D, Gabbay KH. The HOXD8 locus (2q31) is linked to type I diabetes. Interaction with chromosome 6 and 11 disease susceptibility genes. *Diabetes* 1995;44(1):132.
 46. Luo DF, Maclaren NK, Huang HS, Muir A, She JX. Intrafamilial and case-control association analysis of D2S152 in insulin-dependent diabetes. Autoimmunity 1995;21(2):143.