

Finska Läkaresällskapets Handlingar

Årg. 182 Nr 1, 2022

Tema: Diabetes

Specialredaktör: Milla Rosengård-Bärlund



Tom Pettersson: Ledare	2
Milla Rosengård-Bärlund: Introduktion	4
Mikael Knip och Heikki Hyöty: Kan typ 1-diabetes förebyggas med ett vaccin?	5
Daniel Gordin: Från riskfaktorer till skyddsfaktorer vid diabeteskomplikationer	10
Liisa Hakaste: Undergrupperna av diabetes	16
Jarno Kettunen: MODY-diabetes	23
Senja Masalin och Merja K. Laine: Graviditetsdiabetes – ett tilltagande obstetriskt dilemma med betydande konsekvenser för folkhälsan	28
Lena Thorn: Primärvårdens roll i behandlingen av diabetes – med särskild tonvikt på äldre personer med diabetes	35
Johan Fagerudd och Robert Bergholm: Farmakologisk behandling av typ 2-diabetes	40
Anna-Kaisa Tuomaala: Moderna glukosövervakningssystem och hybrid closed loop-insulinpumpar	48
Robert Bergholm och Johan Fagerudd: Digitala lösningar och digitala mottagningar i behandlingen av diabetes	55
Stefanie Hägg-Holmberg och Lena Thorn: Diabetes och vaskulära komplikationer	62
Leo Niskanen: Diabetes och covid-19	66
Mardy Lindqvist: Leif Groop misstänkte tidigt heterogenitet och hittade fem undergrupper av diabetes	72
Tom Pettersson: Gösta Gahrton – föregångare inom leukemi behandling och stamcellstransplantation i Sverige och ordförande i Karolinska Institutets Nobelkommitté	76
Carl G. Gahrberg: Bokrecension: Kai Simons, Forskningens olidliga lätthet. Ett liv i vetenskapens tjänst	82
Disputationer	84
In memoriam Johan von Knorring	87
Carol Forsblom	88
Finska Läkaresällskapets årsberättelse 2021	89
Skattemästarens berättelse 2021	90
Bibliotekskommitténs berättelse 2021	92
Finska Läkaresällskapets forskningsunderstöd 2022	93

Redaktion

Huvudredaktör

Tom Pettersson

Tfn 040 719 5375

E-post tom.pettersson@helsinki.fi

Redaktörer

David Gyllenberg, Minna Kylmälä,
Nina Linder, Patrik Schroeder (översättning),
Victoria Webster och Tom Wiklund

Språkgranskare

Margareta Gustafsson

Tfn 040 584 8634

Finska Läkaresällskapet

Kanslissekreterare

Pamela Edgren

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Tfn 09 4776 8090

E-post kansliet@fls.fi

Hemsida www.fls.fi

Besöksadress

Johannesbergsvägen 8

00250 Helsingfors

Finska Läkaresällskapets Handlingar

ISSN 0015-2501 (tryckt)

ISSN 2242-4318 (webbsida)

Utges av Finska Läkaresällskapet

Oy Nord Print Ab, Helsingfors 2022

Återanvändning av material

Finska Läkaresällskapets Handlingar har upphovsrätt till material som publiceras i tidskriften. Tillstånd att återanvända publicerat material för i första hand akademiskt och vetenskapligt syfte beviljas från fall till fall. Begäran ska först ställas till författaren som tillsammans med eventuella medförfattare ska ge sitt samtycke. Därefter ställs begäran och slutligt tillstånd till redaktionssekreteraren eller huvudredaktören.

Akademisk frihet och akademiskt ansvar

När Ugur Sahin, immunolog i Mainz, Tyskland, i januari 2020 i The Lancet läste om de första fallen av SARS-CoV-2-infektionen i Wuhan, Kina, insåg han omedelbart att vi stod inför en överhängande pandemi. Bland dem som smittats av viruset var nämligen en del helt symtomfria, och inga reserestriktioner hade diskuterats. Sahin fann det sannolikt att viruset redan hade spridit sig över stora delar av världen och att mänskligheten befann sig i en prepandemisk fas. När viruset dessutom föreföll att vara mycket smittsamt och allmän immunitet mot viruset saknades, fanns alla ingredienser för en allvarlig pandemi. Ingen tid var att förlora om situationen skulle kunna åtgärdas.

Det var ingen tillfällighet att just Ugur Sahin insåg det hotfulla i situationen. Han och hans hustru immunologen Türeci Özlem, båda med föräldrar som invandrat från Turkiet, hade 2008 startat ett företag, BioNTech, i Mainz. Ett av de områden paret hade inriktat sig på var teknik för budbärar-RNA (mRNA), med hjälp av vilken de hade utvecklat individualiserad behandling, inklusive vacciner, mot cancer. De hade en fungerande och fulländad mRNA-teknik till sitt förfogande när pandemin stod för dörren. Då de dessutom hade ett öppet sinne förstod de omedelbart att tekniken skulle kunna användas för storskalig framställning av vaccin mot virus. De lade ner hela sin energi på detta, dag och natt. Paret har blivit jämfört med Marie och Pierre Curie.

Vägen hade ändå varit lång och krokig, för Sahin och Özlem började arbeta med mRNA-teknik redan på 1990-talet. Forskning i mRNA-teknik hade visserligen bedrivits i många laboratorier allt sedan 1960-talet, men tillämpningen inom humanmedicinen hade begränsat sig till försök med individualiserad cancerbehandling.

De första vaccinationerna mot SARS-CoV-2-infektion med vaccin framställt med mRNA-teknik utfördes i slutet av 2020. Därefter inleddes vaccinering i stor skala, också med vacciner framställda med traditionella metoder. Tack vare detta har pandemin kunnat hållas under kontroll och antalet svårt sjuka och avlidna begränsas.

Sahins och Özlems snilleblix väcker tankar om betydelsen av forskarens frihet och i en vidare bemärkelse av akademisk frihet. Deras snabba insikt om en ny tillämpning av en väl utprövad teknik visar än en gång att det förberedda sinnet gynnas av slumpen, eller den här gången snarare av omständigheterna. Förutsättningen är naturligtvis ett självständigt och nyskapande tänkande i en kreativ miljö.

Den akademiska friheten hör till de akademiska värden som bör vägleda verksamheten vid våra universitet och högskolor. Akademisk frihet tryggar forskarens rätt att fritt välja forskningsproblem och forskningsmetod samt rätten att fritt publicera sina forskningsresultat och yttra sig om kollegers forskning. Centralt för den akademiska friheten är att ingen politisk, ideologisk eller

ekonomisk påverkan får ske gällande forskningens metod, resultat eller publicering.

Begreppet akademisk frihet är ett i högsta grad relevant värde också inom utbildningen. Inom den medicinska undervisningen går akademisk utbildning hand i hand med yrkesutbildning, och de teman som ska behandlas måste noggrant övervägas i ett fullspäckt curriculum. En lärars akademiska frihet består i att läraren fritt kan välja sin pedagogiska metod och metod för kunskapsförmedling förutsatt att de vilar på vetenskaplig grund. Den akademiska friheten innebär naturligtvis också studenternas rätt att fritt söka kunskap.

Den akademiska friheten är kringskuren i många länder. Inte bara extrema rörelser utan också makthavare beskriver lögn som lika giltiga som fakta. I många länder inskränks dessutom universitetens och högskolornas roll som en självständig och kritisk kraft i samhället. Situationen i Finland är bättre än på de flesta håll, men också i vårt land kan man skönja bristande respekt för fakta och sanningssökande. Extrema rörelser sprider klimatförnekelse, konspirationsteorier och desinformation. De förklenade tillmälen som makthavare för några år sedan riktade mot en kår av akademiskt verkssamma personer öppnade skrämmande perspektiv. Innehavare av ledande poster på våra universitet och högskolor måste ständigt vara medvetna om värdet och nödvändigheten i att främja den akade-

miska friheten och vara på sin vakt när totalitära stater erbjuder samarbete som kan tänkas medföra ekonomiska fördelar. Exempel från historien visar hur vetenskapen tenderar att urarta i stater med auktoritärt styre.

Med akademisk frihet följer självfallet också akademiskt ansvar, som dels innebär en plikt att värna om de akademiska värdena, dels ett ansvar att inte missbruka den akademiska friheten. När den brittiska regeringens huvudrådgivare i vetenskapliga frågor, Sir David King, 2007 presenterade en "universell etisk kod för vetenskapsidkare" var det inte enbart för att visa allmänheten att den vetenskapliga utvecklingen bygger på etisk grund utan också för att öka allmänhetens förtroende för vetenskapen och dess integritet. Koden bygger på tre övergripande kategorier: strikthet eller omutlighet (rigour), respekt (respect) och ansvar (responsibility). Bland honnörsorden märks professionalitet, vetenskaplig noggrannhet, lagenlighet, samhällsansvar, ärlighet samt hänsyn till andra människor, till djuren och till miljön.

Liksom den fria pressen hör den akademiska friheten och det akademiska ansvaret till det demokratiska samhällssystemets grundpelare. Det är under sådana förhållanden innovativ vetenskaplig företagsamhet kan frodas, såsom idéer för framställning av nya vacciner mänskligheten till fromma.

Tom Pettersson

INTRODUKTION

Bästa medlem av Finska Läkaresällskapet!

Det nummer av Handlingarna som du håller i din hand är det andra temanumret om diabetes genom tiderna. Det allra första diabetesnumret utkom 1997.

Under de två senaste åren har vi levt mitt i en pandemi. Trots att kampen mot viruset fortsätter, finns det tecken på att pandemin så småningom kommer att övergå i en endemi, vilket antagligen innebär årliga påfyllnadsdoser av vaccin. Pandemin har påverkat behandlingen och diagnostiken av diabetes både i Finland och globalt. Antalet nya diabetesdiagnoser har minskat under pandemin, vilket delvis reflekterar svårigheten att få hjälp. Förutom otillräckligt utbud på hälso- och sjukvårdstjänster har antalet hjälpsökande minskat, sannolikt på grund av oro och isolering. Globalt har det rapporterats en oroväckande ökning av komplikationer, såsom ketoacidosis och amputationer. Vi står alltså inför en stor vårdskuld samtidigt med den kommande social- och hälsovårdsreformen, vars syfte bland annat är att trygga likvärdiga social- och hälsovårdstjänster för alla och förbättra tillgången till och tillgängligheten av vård. Antagligen kommer digitala lösningar och mottagning på distans att ha en allt viktigare roll även i behandlingen av diabetes, med målsättningen att säkerställa högkvalitativ och jämlik vård för alla oberoende av bostadsort.

De senaste åren har det gjorts stora framsteg inom läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes. Vi har fått nya effektiva farmakologiska behandlingsmöjligheter, som kan förbättra prognosen för hjärt-kärlkomplikationer och underlätta vikttnedgång för patienterna. Varaktig vikttnedgång anses i allt högre grad vara en del av den primära behandlingsstrategin för typ 2-diabetes.

År 2021 firades hundraårsdagen av upptäckten av insulin. Insulinet räknas fortfarande som en av 1900-talets största upptäckter, och upptäckten belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 1923. Under de senaste decennierna har insulinmolekylerna utvecklats och förbättrats betydligt. Förutom med hjälp av modernare insuliner har behandlingen av typ 1-diabetes revolutionerats tack vare framsteg inom diabetestekniken, exempelvis kontinuerlig glukosmätning och hybridpumpen, som automatiskt reglerar glukosnivån genom ett så kallat closed loop-system.

Det pågår livlig forskning kring diabetes. Diagnostiken förbättras i och med större kännedom om de sällsyntare monogena diabetestyperna samt undergrupperna av typ 2-diabetes, vilket i framtiden hjälper oss att förutsäga sjukdomsförloppet och skraddarsy rätt behandling. Den ultimata målsättningen är naturligtvis att kunna förebygga diabeteskomplikationerna. Inom typ 1-diabetes kan vi kanske gå ytterligare ett steg längre. Än så länge finns det ingen metod för primär prevention av typ 1-diabetes, men inom de kommande tio åren ser det ut att bli möjligt att delvis förebygga typ 1-diabetes med hjälp av ett vaccin.

Det har varit ett hedersuppdrag att få vara specialredaktör för temanumret, som innehåller elva översiktsartiklar om diabetes, komplikationer, diagnostik och behandling, både ur klinisk synvinkel och ur ett forskningsperspektiv. Först och främst vill jag rikta ett stort tack till samtliga skribenter. Jag önskar också tacka Finska Läkaresällskapet, huvudredaktören Tom Pettersson och redaktionssekreteraren Pamela Edgren för det professionella och trevliga samarbetet.

Jag önskar Handlingarnas läsare många trevliga lässtunder i sommar.

Milla Rosengård-Bärlund

Kan typ 1-diabetes förebyggas med ett vaccin?

MIKAEL KNIP OCH HEIKKI HYÖTY

För mer än 50 år sedan rapporterades en association mellan typ 1-diabetes och enterovirus, som är vanliga enkelsträngade RNA-virus. Senare påvisades ett klart tidsmässigt samband mellan infektioner förorsakade av en grupp enterovirus, nämligen coxsackievirus B, och primär serokonversion till positivitet för diabetesassocierade autoantikroppar, vilket är det första detekterbara tecknet på att den sjukdomsprocess som leder fram till klinisk diabetes har initierats. Positivitet för minst två diabetesassocierade autoantikroppar av fyra prediktiva antikroppar är förknippad med en 70 procents risk att insjukna i klinisk diabetes under de följande tio åren. Coxsackievirus B-prototypvacciner har framgångsrikt utvecklats och prövats i experimentella studier under de senaste åren. Nyligen har ett coxsackievirusvaccin lanserats för utprövning i humana studier, och den första fas 1-studien har utförts i Finland med det här vaccinet 2021–2022. De färskaste resultaten av prövningen visade att vaccinet gav upphov till en stark antikropsrespons mot alla fem coxsackievirus B-serotyper inkluderade i vaccinet och inte ledde till några icke-önskade biverkningar. I bästa fall kunde ett antidiabetogent coxsackievirus B-vaccin bli tillgängligt inom 5–6 år. Ett sådant vaccin kunde årligen förhindra ungefär hälften av nya fall av typ 1-diabetes bland barn.

Inledning

Typ 1-diabetes är en immunmedierad sjukdom som är följden av samverkan mellan genetiska element och yttre faktorer (1). De genetiska faktorerna har identifierats relativt väl och uppskattningen är att HLA-generna på korta armen av kromosom 6 förklarar nästan hälften av den genetiska benägenheten, medan mer än sjuttio genetiska polymorfismer runt om det humana genomet bidrar till den resterande delen (2, 3). Vår uppfattning är att den genetiska komponenten tillåter uppkomsten av typ 1-diabetes, men att det

behövs en eller flera yttre faktorer, som utlöser och driver på sjukdomsprocessen fram till klinisk diabetes. Vi vet dock betydligt mindre om dessa yttre faktorer. Olika virus, dietära faktorer och omgivningsfaktorer, bland annat hygieninivån och mikrobexponeringen har studerats, men än så länge har ingen definitiv konsensus uppnåtts i frågan (4). En bidragande orsak är sannolikt att färskaste studier har rapporterat att typ 1-diabetes är en heterogen sjukdom med olika endotyper (5) baserade på till exempel debutålder (6) eller vilken autoantikropp som uppkommer först under sjukdomsprocessen (7).

Den kliniska debuten vid typ 1-diabetes föregås av en symptomfri period av varierande längd, under vilken de insulinproducerande betacellerna i de langerhanska öarna i pankreas småningom skadas och förstörs. Uppskattningen är att den symptomfria prekliniska perioden varar i genomsnitt 3–4 år (8), men att den individuella variationen är från 3 månader till mer än 20 år (9). Av okänd anledning har vi globalt sett den högsta incidensen av typ 1-diabetes i Finland (10) bland barn (årligen cirka 60 nya fall på 100 000 barn under 15 år). I början av 1950-talet var motsvarande siffra 12, vilket innebär att incidensen har

SKRIBENTERNA

Mikael Knip, professor emeritus, Nya barnsjukhuset, HUS, Helsingfors och Forskningsprogrammet för klinisk och molekylär metabolism, medicinska fakulteten, Helsingfors universitet, Helsingfors

Heikki Hyöty, professor, Avdelningen för virologi, medicinska och hälsoteknologiska fakulteten, Tammerfors universitet, Tammerfors och Fimlab, Birkalands sjukvårdsdistrikt, Tammerfors

femdubblats under en period på drygt 60 år. En sådan ökning kan inte bero på enbart genetiska faktorer, eftersom gener genomgår förändringar under en lång tidsperiod som sträcker sig över många generationer.

Den här artikeln avser att belysa bakgrunden till utvecklingen av ett antidiabetogent coxsackievirusvaccin samt betydelsen av ett sådant vaccin.

Enterovirus och typ 1-diabetes

Enterovirus är ett picornavirusgenus, som inkluderar mer än 100 olika serotyper, bland annat sex olika coxsackievirus B-serotyper (CVB 1–6) och tre poliovirusserotyper. Enterovirus är enkelsträngade RNA-virus. Gamble och Taylor rapporterade de första humana studierna om ett samband mellan enterovirus och typ 1-diabetes för mer än 50 år sedan, när de observerade att det fanns en uppenbar likhet mellan säsongsvariationen för nya diabetesfall och för enterovirusinfektioner (11, 12). En amerikansk fallbeskrivning av en nydiagnostiserad barndiabetiker rapporterade att ett coxsackie B4-virus kunde isoleras från patientens pankreas, vilket tolkades som ett bevis för att viruset hade förorsakat diabetes hos den här patienten (13). Senare har enterovirus upptäckts i pankreasöarna, och epidemiologiska studier har visat att enterovirusinfektioner är förknippade med en ökad risk för typ 1-diabetes (14, 15). Enterovirus uppvisar en klar tropism för de insulinproducerande betacellerna. I en norsk studie (16) påträffades enterovirus i de langerhanska öarna hos fem av sex vuxna nydiagnostiserade typ 1-diabetiker. Tanken är att viruset vid en enterovirusinfektion först sprider sig till pankreasöarna, där det förorsakar en stark inflammationsrespons. I individer som saknar förmågan att effektivt tillintetgöra viruset blir det kvar i betacellerna i en långsamt replikerande form, som kontinuerligt producerar virus-RNA och virusproteiner. Dessa stimulerar det medfödda immunsystemet samt driver på inflammationen och autoimmuna responser. I den internationella multicenterstudien TEDDY (The Environmental Determinants of Type 1 Diabetes in the Young) framkom det att en långsam utsöndring av enterovirus via avföringen var förknippad med en ökad risk att utveckla diabetesassocierade autoantikroppar (17).

På väg mot ett vaccin

I en rad studier har vi påvisat ett definitivt samband mellan enterovirusinfektion och

uppkomsten av de första diabetesassocierade autoantikropparna (18–20). Antikropparna är det första detekterbara tecknet på att den sjukdomsprocess som leder till klinisk typ 1-diabetes har utlöst. Arbetet med att utveckla ett vaccin mot diabetogena enterovirus startade på 1990-talet med tre centrala målsättningar:

- att identifiera uppenbara diabetesassocierade enterovirus för att inkludera dem i det kommande vaccinet
- att utveckla prototypvacciner och pröva dem i djurmodeller
- att studera mekanismerna för enterovirusinducerad betacellskada genom att analysera enterovirus i pankreas från individer med preklinisk eller klinisk typ 1-diabetes.

Först framställde Heikki Hyötys forskargrupp ett inaktiverat prototypvaccin innehållande hela viruset som prövades i en musmodell. Prövningen visade att vaccinet definitivt var immunogent. Utvecklingen av vaccinet fick ett uppsving via samarbete med industriella partners, då det finländska bioteknikföretaget Vactech Oy inledde samarbete med Sanofi-Pasteur, en av världens största vaccintillverkare. Samarbetet ledde till flera nya upptäckter.

I nästa fas utförde vi en storskalig screening av neutraliserande antikroppar mot mer än 40 olika vanliga enterovirusserotyper i studien DIPP (Diabetes Prediction and Prevention), som pågått vid tre universitetssjukhus i Finland (Tammerfors, Uleåborg och Åbo) sedan mitten av 1990-talet. DIPP-studien screenar nyfödda barn för HLA-definierad risk för typ 1-diabetes. Familjer med ett barn med ökad ärftlig benägenhet (cirka 10 procent av de screenade barnen) inbjuds att delta i en uppföljningsstudie fram till dess att barnet är 15 år eller får en diabetesdiagnos. Cirka 20 000 familjer deltar eller har deltagit i uppföljningsstudien. Ungefär 1 600 deltagare har utvecklat diabetesassocierade autoantikroppar och drygt 600 har insjuknat i typ 1-diabetes. Neutraliserande enterovirusantikroppar är serotypspecifika och så gott som bestående efter en infektion. Studieresultaten visade att en specifik grupp av enterovirus, grupp B coxsackievirus, var tidsmässigt klart associerad med uppkomsten av de första diabetesassocierade antikropparna (21). Det här var ett centralt rön, eftersom det talade för att det vore möjligt att utveckla ett vaccin mot virusen. Det relativt låga antalet coxsackievirusserotyper, det vill säga sex, gör det möjligt att inkludera alla sex serotyper i ett vaccin.

Efter den här observationen har en rad andra studier i olika populationer bekräftat att det finns ett samband mellan coxsackievirus och typ 1-diabetes. Det har även framkommit att de insulinproducerande betacellerna ovanligt rikligt uttrycker CAR-receptorn (22), som coxsackievirus B i likhet med andra enterovirus utnyttjar, när de infekterar celler. Detta kan förklara coxsackie B-virusets starka tropism för betacellerna.

Ett annat viktigt framsteg var produktionen av nya coxsackie B-virusvaccin. Under perioden 2006–2014 utvecklade Vactech-Sanofikoalitionen en rad nya prototypvaccin, som prövades i möss. I arsenalen ingick både formalininaktiverade helvirusvaccin och vaccin innehållande viruslika partiklar producerade med rekombinant teknik. Båda vaccintyperna visade sig ge upphov till en stark antikroppsrespons men förorsakade inga tydliga biverkningar i de vaccinerade mössen. Utifrån resultaten lämnade Sanofi och Vactech in gemensamma patentansökningar. År 2014 nedprioriterade Sanofi utvecklingen av ett coxsackie B-virusvaccin och Vactech erbjöds en option att förvärva exklusiva rättigheter till de beviljade patenten. Detta innebar att Vactech hade fria händer att vidareutveckla vaccinet för kliniska ändamål.

Samtidigt gick forskningen inom området framåt på många fronter. Prospektiva födelsekohorter genererade rön som stödde sambandet mellan coxsackie B-virus och typ 1-diabetes. Dessutom kunde enterovirus påvisas i pankreasöarna hos en klar majoritet av patienter med typ 1-diabetes (16). Tammerfors universitet koordinerade 2011–2016 ett EU-projekt (PEVNET), som studerade enterovirusets roll vid typ 1-diabetes och analyserade olika biologiska prov för förekomsten av enterovirus i andra stora internationella forskningskonsortier (nPOD, TEDDY och TRIGR). Resultaten av de här studierna gav ytterligare stöd för hypotesen att enterovirus, och i synnerhet coxsackie B-virus, kan bidra till uppkomsten av typ 1-diabetes.

Utvecklingen av ett vaccin för klinisk användning var följande steg i processen. Detta blev möjligt i april 2017, när Vactech ingick ett strategiskt partnerskapsavtal med Provention Bio, ett amerikanskt bolag grundat för att erbjuda produkter som kan förebygga eller fördröja uppkomsten av autoimmuna sjukdomar. I det här skedet licensierade Vactech sina exklusiva patenträttigheter till Provention Bio och blev samtidigt aktiv partner i det nya konsortiet. JDRF (Juvenile Diabetes Research

Foundation) är en amerikansk stiftelse som stöder diabetesforskning internationellt och också har en fond, som kan investera i företag med lovande projekt inom området. Fonden har stött utvecklingen av ett antidiabetogent coxsackie B-virusvaccin. Samarbetet inom konsortiet har lett till utveckling av ett sådant vaccin som nu har genomgått en fas 1-prövning i Finland.

Akademiska studier har pågått parallellt med programmet för vaccinutvecklingen. I samarbete med Karolinska Institutet utförde Tammerfors universitet prövningar av prekliniska coxsackie B-virusvaccin 2015–2018. En vaccinstudie på möss visade att vaccinet var effektivt och inte hade några allvarliga biverkningar (23). Vaccinet inducerade inga insulinautoantikroppar, vilket vore ett tidigt tecken på uppkomsten av typ 1-diabetes. Prototypvaccinet har också prövats i icke-mänskliga primater, och vaccinet skyddande effekt har bekräftats (24). Den omfattande internationella TEDDY-studien publicerade 2019 rön som visade ett klart samband mellan enterovirus B-infektioner och utvecklingen av diabetesassocierade autoantikroppar bland diabetesbenägna barn, som följdes från födelsen i USA och i tre europeiska länder (Finland, Sverige och Tyskland).

Den första kliniska prövningen av ett coxsackievirusvaccin

Det pentavalenta coxsackievirusvaccinet utvecklat av Provention Bio har testats i en fas 1-prövning utförd i Finland förra året. De slutgiltiga resultaten av prövningen med 30 vuxna deltagare publicerades i april i år. Studien visade att vaccinet var säkert och att det inducerade en stark antikroppsrespons mot alla de fem serotyper som ingår i vaccinet. I nästa steg ska en fas 1b-2 utföras och den kommer att inkludera både vuxna och barn. Om inga överraskande biverkningar dyker upp, kommer fas 3-studien att bli en omfattande prövning med tusentals spädbarn med genetisk benägenhet för typ 1-diabetes, eftersom spädbarn är den slutgiltiga målgruppen.

Framtidsutsikter

Det finns ett uppenbart behov av effektiv prevention av typ 1-diabetes, eftersom sjukdomen började öka stadigt efter andra världskriget, särskilt i utvecklade länder (25). I dag finns det ingen fungerande metod för primär prevention av typ 1-diabetes. Vi kan inte förvänta oss att det antidiabetogena

coxsackievirusvaccinet ska kunna förhindra alla nya fall av typ 1-diabetes. Preliminära rön talar för att vaccinet kan väntas vara effektivt i 30–50 procent av potentiella fall i barndomen, det vill säga hos de barn som utan fungerande vaccin skulle utveckla en primär insulindriven sjukdomsprocess (26). När cirka 500 barn under 15 år diagnosticeras årligen med typ 1-diabetes i Finland, kunde vaccinet förhindra att 150–250 barn insjuknar varje år, vilket skulle vara ett enormt framsteg dels med avseende på livskvaliteten för de barn och familjer som skulle drabbas utan ett vaccin och dels med avseende på de hälsorelaterade och sociala kostnaderna.

Ett coxsackievirusvaccin skulle också förhindra andra infektioner som förorsakas av coxsackie B-virus, bland annat allvarliga neonatala infektioner, aseptisk meningit, encefalit och myokardit. Vi har nyligen rapporterat ett samband mellan enterovirusinfektioner, som inkluderar coxsackie B-infektioner och akut mellanöroninfektion (27).

Det är inte helt lätt att förutspå hur snabbt de fortsatta kliniska prövningarna av det pentavalenta coxsackievirusvaccinet kan komma i gång. I följande steg planeras en fas 1b-2-studie med en större grupp deltagare med sjunkande ålder. Prövningen rekryterar sannolikt tonåringar i det första skedet för att stegvis gå ner i ålder till spädbarn, om inga icke-önskade biverkningar dyker upp. I bästa fall kan studien starta i slutet av detta år, och resultaten kan bli tillgängliga före slutet av nästa år. I nästa fas krävs en omfattande klinisk prövning med tusentals spädbarn, som bär på genetisk benägenhet för typ 1-diabetes. Studien kommer sannolikt att genomföras som en internationell multicenterstudie. En kritisk fråga är vilken resultatmåttet kommer att vara i en sådan studie. Om ett barn har två eller flera diabetesassocierade autoantikroppar av fyra möjliga, är barnets risk att insjukna i typ 1-diabetes ungefär 44 procent under de följande fem åren och 70 procent under de följande tio åren (28). Frågan är då om läkemedelsmyndigheterna förhåller sig positiva till det alternativet att det är tillräckligt att vaccinet minskar frekvensen av positivitet för multipla (≥ 2) autoantikroppar med till exempel 50 procent, eller om myndigheterna kräver att vaccinet ska minska frekvensen av klinisk diabetes med 50 procent i den aktiva interventionsgruppen. I det första fallet skulle den kliniska prövningen kunna utföras optimalt på fyra år, medan det andra alternativet skulle leda till en 7–8-årig studie. Den här

visionen talar för att det även i bästa fall kommer att dröja 5–6 år, innan vaccinet kan tas i allmänt bruk.

Om vaccinet visar sig kunna förebygga en del av nya fall av typ 1-diabetes, är den kvarstående frågan, om vaccinet kan kvalificera sig för att inkluderas i nationella vaccinationsprogram. En möjlig utgång är att det i länder med hög diabetesincidens, till exempel de nordiska länderna, vore kostnadseffektivt att vaccinera alla spädbarn, medan det i länder med lägre diabetesincidens kunde vara mer kostnadseffektivt med selektiv vaccinering av spädbarn med ökad ärftlig benägenhet för typ 1-diabetes.

Mikael Knip
mikael.knip@helsinki.fi

Heikki Hyöty
heikki.hyoty@tuni.fi

Bindningar: Mikael Knip och Heikki Hyöty är medlemmar i Vactech Oy:s styrelse och små minoritetsägare (< 5 %) i samma bolag. Vactech Oy är ett litet bioteknikföretag, som utvecklar vaccin mot sjukdomar förorsakade av picornavirus.

Referenser

1. Knip M. Type 1 diabetes in Finland: past, present and future. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:259–60.
2. Ilonen J, Kiviniemi M, Lempainen J, et al. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in childhood - estimation of HLA class II associated disease risk and class II effect in various phases of diabetes-associated autoimmunity. *Pediatr Diabetes* 2016;17(Suppl S22):8–16.
3. Robertson CC, Inshaw JR, Onengut-Gumuscu S, et al. Fine-mapping, trans-ancestral and genomic analyses identify causal variants, cells, genes and drug targets for type 1 diabetes. *Nat Genet* 2021; 53:962–71.
4. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;7: a007690.
5. Battaglia M, Ahmed S, Anderson M, et al. Introducing endotypes in type 1 diabetes to address the challenge of disease heterogeneity and move towards precision medicine approaches. *Diabetes Care* 2020;43:5–12.
6. Parviainen A, Härkönen, T, Ilonen J, But A, Knip M, and the Finnish Pediatric Diabetes Register. Heterogeneity of type 1 diabetes at diagnosis supports existence of age-related endotypes. *Diabetes Care* 2022;45:871–9.
7. Ilonen J, Hammaï A, Laine A-P, et al. Patterns of autoantibody appearance and genetic associations reveal heterogeneous pathways of β -cell destruction. *Diabetes* 2013;62:3636–40.
8. Pöllänen PM, Ryhänen SJ, Toppa J, et al. Dynamics of islet autoantibodies during follow-up from birth up to 15 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e4638–e4651.
9. Knip M, Korhonen S, Kulmala P, et al. Prediction of type 1 diabetes in the general population. *Diabetes Care* 2010;33:1206–12.
10. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310: 427–28.
11. Gamble DR, Taylor KW. Seasonal incidence of diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;3:631–33.
12. Gamble DR, Kinsley ML, FitzGerald MG, Bolton R, Taylor KW. Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 1969;3:627–30.
13. Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketosis. *N Engl J Med* 1979;300:173–79.

14. Nurminen N, Oikarinen S, Hyöty H. Virus infections as potential targets of preventive treatments for type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud* 2012;9:260–71.
15. Ylipaasto P, Klingel K, Lindberg AM, et al. Enterovirus infection in human pancreatic islet cells, islet tropism in vivo and receptor involvement in cultured islet beta cells. *Diabetologia* 2004;47:225–39.
16. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of Langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* 2015;64:1682–87.
17. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, et al. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med* 2019;25:1865–72.
18. Hiltunen M, Hyöty H, Knip M, et al. Islet cell antibody seroconversion in children is temporally associated with enterovirus infections. *J Infect Dis* 1997;175:554–60.
19. Salminen K, Sadeharju K, Lönnrot M, et al. Enterovirus infections are associated with the induction of beta-cell autoimmunity in a prospective birth cohort study. *J Med Virol* 2003;69:91–8.
20. Oikarinen S, Martiskainen M, Tauriainen S, et al. Enterovirus RNA in blood is linked to the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60:276–9.
21. Laitinen OH, Honkanen H, Tolonen O, et al. Coxsackievirus B1 induces beta-cell autoimmunity that portends type 1 diabetes. *Diabetes* 2014; 3:446–55.
22. Ifie E, Russell MA, Dhayal S, et al. Unexpected subcellular distribution of a specific isoform of the coxsackie and adenovirus receptor, CAR-SIV, in human pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2018;61:2344–55.
23. Larsson PG, Tadeppally L, Laitinen OH, et al. A preclinical study on the efficacy and safety of a new vaccine against Coxsackievirus B1 reveals no risk for accelerated diabetes development. *Diabetologia* 2015;58:346–54.
24. Stone VM, Hankaniemi MM, Laitinen OH, et al. A hexavalent Coxsackievirus B vaccine is highly immunogenic and has a strong protective capacity in mice and nonhuman primates. *Sci Adv* 2020;6(19):eaaz2433.
25. Patterson CC, Gyurus E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012;55:2142–7.
26. Siiofy-Khojine A, Lehtonen J, Nurminen N, et al. Coxsackievirus B infections are associated with the initiation of insulin-driven autoimmunity that progresses to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;61:1193–1202.
27. Seppälä E, Oikarinen S, Lehtonen J, et al. Associations of picornavirus infections with acute otitis media in a prospective birth cohort study. *J Infect Dis* 2020;222:324–32.
28. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–9.

Summary

Can type 1 diabetes be prevented with a vaccine?

An association between enteroviruses, which are common single-stranded RNA viruses, and type 1 diabetes was observed for the first time more than 50 years ago. A clear temporal association has been confirmed between a group of enteroviruses, i.e. Coxsackie viruses B (CVB), and the initial seroconversion to positivity for diabetes-associated autoantibodies. Prototype CVB vaccines have been tested successfully in animal studies. The first CVB vaccine for use in man has been developed and a phase 1 study has been carried out recently in Finland showing a strong immune response to each of the CVBs included in the vaccine and a beneficial safety profile. In the best scenario an antidiabetogenic CVB vaccine might be available within the next 5–6 years. Such a vaccine may be able to annually prevent up to half of new cases of childhood type 1 diabetes.

Från riskfaktorer till skyddsfaktorer vid diabeteskomplikationer

DANIEL GORDIN

Högt blodsocker skadar kärlbädden och förkortar den förväntade livslängden via flera olika mekanismer. Diabetisk ögonsjukdom försämrar synen hos miljoner människor globalt. Diabetisk njursjukdom är en stark riskfaktor för allvarlig njursvikt, hjärt- och kärlsjukdomar och tidig död. Det har visat sig vara extremt krävande att blockera dessa riskfaktorer för att förbättra prognosen hos personer med diabetes. Genom att undersöka individer som levt med typ 1-diabetes längre än 50 år har man kunnat identifiera skyddande eller protektiva faktorer som neutraliserar de negativa effekterna av hyperglykemi i bukspottkörtel, ögon och njurar. Trots förbättrad prognos existerar ett behov av att förstå den exakta patogenesen för vaskulära komplikationer hos individer med diabetes för att stoppa eller fördröja utvecklingen och framskridandet av dessa ödesdigra sjukdomar.

Upptäckten av insulin för hundra år sedan förändrade typ 1-diabetes från att ha varit en omedelbart livshotande sjukdom till en kronisk åkomma (1). Man lärde sig att den persisterande hyperglykemin skadade kärlbädden och förorsakade allvarliga komplikationer. Komplikationerna berörde essentiella vävnader och organ såsom ögonen, njurarna samt det autonoma och det perifera nervsystemet efter 20 till 30 års sjukdomsförlopp. De som insjuknade i dessa så kallade mikrovaskulära komplikationer gick en tidig död till mötes främst på grund av hjärt- och kärlsjukdomar. En tredjedel av patienterna med typ 1-diabetes som vårdades i Köpenhamn, fyra decennier efter att insulinbehandling blivit tillgänglig, var blinda eller allvarligt synskadade vid 30 års ålder (2). Fler än var femte hade utvecklat allvarlig njursvikt, 21 procent hade haft hjärtinfarkt, 12 procent hade haft gangrän eller hade genomgått amputation och 10 procent hade insjuknat i stroke.

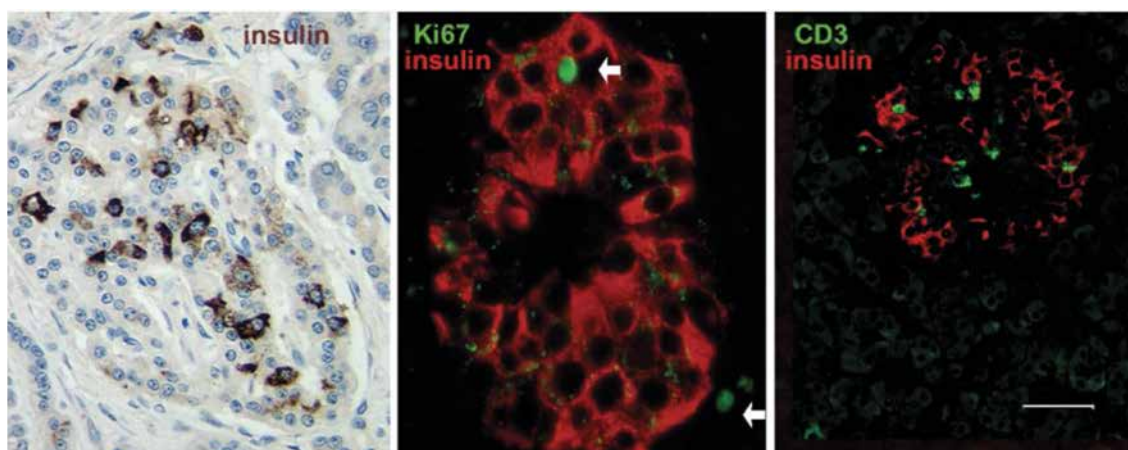
SKRIBENTEN

Daniel Gordin, MD, docent, är specialist i inre medicin och nefrologi vid HUCS Gastrocentrum, gruppleddare vid Medicinska forskningsinstitutet Minerva och gästforskare vid Joslin Diabetes Center i Boston MA, USA.

Eleganta nordiska studier i slutet av 1980-talet visade att strikt glukoskontroll minskade risken för mikrovaskulära komplikationer (3, 4). Kort därefter publicerades resultaten från en nordamerikansk studie med 1 441 typ 1-diabetiker (5). Studien visade att intensiv insulinbehandling med multipla dagliga insulininjektioner eller behandling med insulinpump resulterade i bättre glukoskontroll än med den dåvarande insulinbehandlingen med två dagliga injektioner. Den förbättrade glukoskontrollen medförde över 50 procent lägre risk för att utveckla ögon- och njurkomplikationer och även hjärt- och kärlsjukdomar vid längre uppföljning. Förekomsten av diabetiska komplikationer har ytterligare minskat under de senaste decennierna, som data från det svenska diabetesregistret visat (6). Anmärkningsvärt är att den sistnämnda framgången varit oberoende av glukoskontroll, med andra ord har förbättrad glukosmetabolism inte bidragit till den gynnsamma förändringen, utan den beror snarare på framsteg inom kardiologi och andra områden.

Skyddande faktorer

Trots framstegen är morbiditeten och mortaliteten hos typ 1-diabetiker fortfarande flerfaldigt högre än hos personer med normal glukosmetabolism. Med andra ord existerar ett otillfredsställt behov. Brittiska kolleger



Figur 1. Histologiska fynd i pankreaspreparat post mortem hos en medaljör. I preparaten ses till vänster insulin-positiva celler, i mitten Ki67-positiva celler som representerar regeneration och till höger CD3 som ett tecken på inflammatorisk aktivitet. Källa: Keenan HA et al. Diabetes 2010, publicerad med tillstånd från förlaget.

vände på slanten och frågade sig om individer som levt med typ 1-diabetes längre än 50 år kunde tänkas ha skyddande eller protektiva faktorer för komplikationer (7).

Joslin Diabetes Center i Boston, världskänt för sin diabetesvård och vetenskap, har som tradition att belöna personer som levt med typ 1-diabetes längre än 50 år med en medalj. År 2004 inledde George King och Hillary Keenan studien "50-Year Medalist Study", vars målsättning var att noggrant undersöka tusen medaljörer (8, 9). Förutom en grundlig fenotyp samlade man blod-, urin- och DNA-prov för genetiska studier. 50-Year Medalist Study är unik i det avseendet att över hälften av deltagarna gett sitt samtycke till att efter sin död donera sina organ till vetenskapen.

Persisterande β -celler

Den klassiska uppfattningen om patogenesen vid typ 1-diabetes baserar sig på en rad händelser av autoimmun natur som resulterar i att de insulinproducerande β -cellerna i bukspottkörteln förstörs i snabb takt. Tidiga fynd i medaljörstudien visade att två tredjedelar av individer med typ 1-diabetes av extremt lång duration (i medeltal 56 år) uppvisade C-peptid i blodet, ett förstadium till insulin, som tecken på persisterande insulinproduktion (10). Existerande insulinsekretion kan förbättra glukoskontrollen och till och med uppkomsten av diabetiska komplikationer (11, 12, 13). Fyndet var inte det första i sitt slag, utan låga C-peptidhalter hade också påvisats hos personer med typ 1-diabetes med kortare duration (14, 15). En undersökning

av nio personers bukspottkörtlar post mortem var positiva i histologisk insulinfärgning, vilket styrkte fyndet om ännu fungerande β -celler hos dessa individer (figur 1). Vidare var apoptosaktiviteten låg och man kunde finna celler som delade sig (positiv Ki67-färgning) i bukspottkörteln, vilket talar för regeneration av endogena pankreas (figur 1).

För några år sedan publicerade gruppen en uppföljningsstudie med fler än 1 000 individer med lång duration av typ 1-diabetes och av vilka 68 hade donerat sin bukspottkörtel för analys (16). C-peptidhalterna i blodet korrelerade starkt med positiv insulinfärgning i de histologiska proven från pankreas. Resultaten tydde på att bukspottkörteln existerande β -celler var funktionsdugliga efter längre än 55 år av typ 1-diabetes. Som väntat hade en tredjedel förlorat sin insulinsekretion under uppföljningen. Beaktansvärt var att 12 procent av dem som tidigare varit C-peptid-negativa nu var positiva. Likväl fluktuerade de för typ 1-diabetes typiska antikropparna (GADAb, IA2) mellan olika tidpunkter hos samma individer. Detta har väckt tanken om att en autoimmun process kunde vara aktiv vid typ 1-diabetes analogt med andra autoimmuna sjukdomar, som ofta visar varierande aktivitet under årens lopp.

Bevarad njurfunktion efter decennier av typ 1-diabetes

Upp till 30–40 procent av individer med typ 1-diabetes drabbas av diabetisk njursjukdom (17, 18). Denna åkomma är den vanligaste orsaken till dialysbehandling eller njurtrans-

plantation i Finland (19). Den viktigaste orsaken för uppkomst av diabetisk njursjukdom är högt blodsocker. Enbart 12 procent av "medaljörerna" uppvisar tecken på uttalad diabetisk njursjukdom trots decennier av hyperglykemi (20). Förekomsten av njursjukdom hos dessa personer korrelerade inte med glukoskontrollen (HbA1c), vilket pekar på att endogena skyddande faktorer som neutraliserat hyperglykemins toxiska verkan på cell- och vävnadsnivå existerar.

För att undersöka potentiella skyddande faktorer isolerade man glomeruli ur postmortal njurar hos individer som drabbats av diabetisk njursjukdom efter mer än 50 år av hyperglykemi (21). Glomeruli är ett kapillärnätverk i njuren, där den primära filtreringen av blodet sker. Som jämförelsegrupp användes personer med motsvarande diabetesduration men som inte insjuknat i diabetisk njursjukdom. I en proteomikanalys (masspektrometri) av denna vävnad observerades det att proteinprofilen skilde sig tydligt mellan grupperna. Den renala glukosmetabolismen hos de individer som skonats från diabetisk njursjukdom var aktivare än hos dem som insjuknat. Mer specifikt såg man att enzym i följande välkända biologiska vägar (pathways) var aktiva i de skyddade njurarna: glykolys, aldoseduktas, metylglyoxal och Krebs cykel. Likväl var motsvarande metabolhalter lägre som resultat av den aktiverande glukosmetabolismen i metabolomikstudier. En syntes av resultaten är att andelen fri glukos och dess skadliga metaboliter är lägre i de personers njurar som inte insjuknat i diabetisk njursjukdom, vilket kan skydda cellen från mitokondriell dysfunktion och sålunda bevara njurfunktionen.

Då man ökade aktiviteten i de renala glukosvägarna lyckades man minska mängden skadliga metaboliter i njuren som skadar organet. Fyndet bekräftades i en rad translationella försök med cellkulturer och studier i gnagare (21). Pyruvatkinas M2 (PKM2) är ett enzym som står som portvakt mellan glykolysen i cytosolen och Krebs cykel i mitokondrien genom att konvertera fosfoenolpyruvat till pyruvat, som fungerar som substrat för mitokondriell energiproduktion. I en lång serie studier där PKM2 manipulerades i njurspecifik cellkultur (podocyter) kunde halterna av skadliga metaboliter sänkas, och det i sin tur resulterade i minskad mitokondriell dysfunktion.

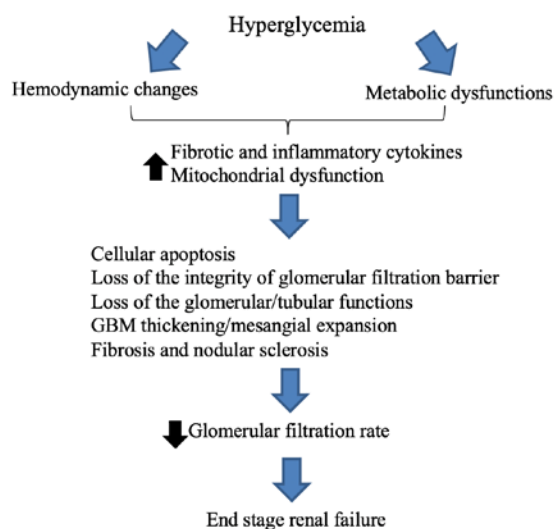
I en gnagarmodell aktiverades PKM2 med en specifik molekyl (TEPP-46) (21). Dessa

diabetiska möss utvecklade tecken på njursjukdom under sina tre första månader av hyperglykemi. Efter tre månader aktiverades PKM2-aktivatorn TEPP-46, varefter djuren offrades. I histologiska analyser av gnagarnas njurar såg man en reversion av diabetisk njursjukdom. Motsvarande fenomen visades tio år efter att man normaliserat glukosmetabolismen med hjälp av pankreastransplantation i en revolutionerande klinisk studie (22).

I en annan studie replikerade vi fynden i personer med typ 1-diabetes av kortare duration samt i individer med typ 2-diabetes (23). Liksom hos medaljörerna visade vi att personer med typ 2-diabetes som skonats från njursjukdom hade högre halter av PKM2 och andra glykolytiska enzym i postmortal njurvävnad. Likväl upptäckte vi att motsvarande enzym var förhöjda och halter av deras skadliga metaboliter lägre nu i en annan vävnad, nämligen i plasma. Resultaten utvidgade fynden från att enbart gälla typ 1-diabetes till typ 2-diabetes, som har ökat epidemiärtat i världen.

Studierna tyder på att man hittat intracellulära skyddande faktorer som fungerar vävnadsspecifikt i detta fall i njuren. En aktivering av PKM2 i gnagarmodellen resulterade i en gynnsam metabol förändring i ett av de viktigaste målorganen för komplikationer vid diabetes. Det är sannolikt att det för att diabetisk njursjukdom ska utvecklas krävs patologiska, metabola och hemodynamiska processer i njuren (24). Aktivering av PKM2 utgör ett exempel på en metabol intervention medan två välkända läkemedel, nämligen angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) och angiotensin II-receptorblockerare (ARB) förbättrar njurarnas hemodynamiska miljö (25, 26). Detta sker genom att dilatera efferenta arterioler i glomerulus, vilket bromsar framskridandet av diabetisk njursjukdom. En ny grupp av läkemedel, SGLT2-hämmare, verkar genom att öka utsöndringen (filtrationen) av glukos via njurarna och bland annat dra ihop den afferenta arteriolen (27). Mekanistiska studier av SGLT2-hämmare har visat att den gynnsamma verkan av dessa mediciner sannolikt förmedlas av fördelaktig verkan på både njurens metabolism och hemodynamik (28) (figur 2).

Om det går att behandla diabetisk njursjukdom med att aktivera PKM2 kommer tiden att utvisa, men studier har visat att man lär sig genom att studera individer som besparats diabetisk njursjukdom. Det essentiella är att studierna startade från vävnadsprov, eftersom



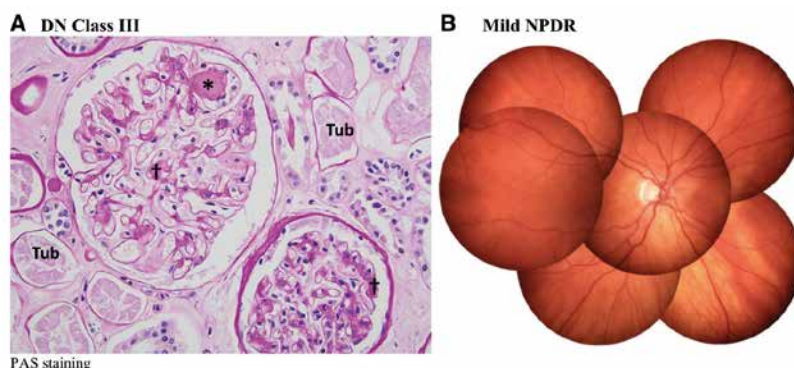
Figur 2. Progressivt förlopp från hyperglykemi eller diabetes till diabetisk njursjukdom. Källa: Qi W et al. J Mol Med (Berl) 2018, publicerad med tillstånd från förlaget. GBM = glomerular basement membrane.

det råder brist på histologiska studier av diabetisk njursjukdom. Detta är speciellt viktigt då gnagarmodellerna vid denna sjukdom har visat sig vara bristfälliga och inte till sin sjukdomsbild motsvara den humana, vilket i fråga om flera sjukdomar försvårat utvecklingen av effektiva mediciner (29). I USA har man nyligen inlett en omfattande studie, som finansieras av den amerikanska staten (NIH) och omfattar njurbiosprier av ett stort antal personer med både akut och kronisk njurskada (30). Målet är att bättre förstå patogenesen av olika njursjukdomar och därmed förbättra diagnostiken och behandlingen av sjukdomarna.

Skyddande faktorer för diabetisk ögonsjukdom

Liksom diabetisk njursjukdom har en betydande del (> 35 procent) av medaljörerna skonats från allvarlig diabetisk ögonsjukdom eller proliferativ diabetisk retinopati (PDR) (31). Diabetisk ögonsjukdom ses i någon form hos så gott som alla personer som haft typ 1-diabetes i tjugo år och är en av de största orsakerna till blindhet världen runt. Varken rådande eller tidigare blodsockerbalans var associerad med uppkomsten av PDR hos medaljörerna, vilket är överraskande eftersom dålig glukoskontroll starkt predikterar retinala förändringar hos typ 1-diabetiker. Fyndet pekar på en vävnadsspecifik skyddande faktor, i detta fall i ögat (figur 3).

Analogt med njurstudierna inleddes ögonstudier med proteomikstudier i postmortala ögon hos "medaljörerna" (32). Man identifierade i ögonbotten (retinan) och glaskroppsvätskan ett neuroretinalt protein, retinol binding protein (RBP3), vars koncentration var klart förhöjd hos dem som inte uppvisade allvarlig ögonsjukdom. Masspektrometriska analyser identifierade en invers korrelation mellan RBP3, vars sekretion främst sker i fotoreceptorerna i ögat, och svårighetsgraden av diabetisk ögonsjukdom. Genom att injicera RBP3 i glaskroppen hos diabetiska gnagare kunde man hämma skadlig tillväxtfaktor i ögat (vascular endothelial growth factor, VEGF) som är en välkänd förmedlare av diabetisk ögonsjukdom. Vidare observerade man i experimentella studier att RBP3 binder till en central glukotransportör (glucose transporter 1, GLUT1) och hämmar glukosupptagningen i ögat, vilket i sin tur minskade mängden



Figur 3. Njurfynd (A) och ögonbottenbilder (B) på en 72-årig medaljör efter 66 år av typ 1-diabetes. Personen har allvarlig diabetisk njursjukdom, men bara lindriga ögonbottenförändringar och inga tecken på hjärt- och kärlsjukdomar, vilket tyder på vävnadsspecifika skyddande faktorer. Källa: Gordin D et al. Diabetes Care 2018, publicerad med tillstånd från förlaget. DN = diabetisk njursjukdom, NPDR = icke-proliferativ diabetisk ögonsjukdom, Tub = tubulus, PAS = Periodic acid-Schiff-färgning.

inflammatoriska cytokiner i retinala endotelceller och för ögat specifika Müller-celler.

Ökad expression av RBP3 producerad av ögats fotoreceptorer kan härmed ha en roll i att skydda framskridandet av retinal ögonsjukdom i en hyperglykemisk miljö. Den bakomliggande mekanismen baserar sig på att RBP3 hämmar glukosupptagning genom att binda till GLUT1 och därmed hindra skador medierade av inflammatoriska cytokiner och VEGF. Dessa studier fortsätter och man har för avsikt att inleda tidiga kliniska studier för att behandla diabetisk ögonsjukdom med RBP3-injektioner i glaskroppen.

Skyddande faktorer är ingen ny tanke inom hjärt- och kärlsjukdomar. Kvinnligt kön skyddar mot dessa åkommor också om denna verkan delvis går förlorad hos personer med typ 1-diabetes. Högre HDL-kolesterolhalter associerar med en gynnsammare utgång i olika populationer och har varit målet i farmakologiska försök i decennier men utan framgång (33). Genom att undersöka målorgan vid systemsjukdomar såsom typ 1-diabetes kan man förhoppningsvis i framtiden hitta flera vävnadsspecifika skyddande faktorer. Lyckas man manipulera dessa faktorer lokalt eller systemiskt är det möjligt att bromsa eller rentav hindra dessa allvarliga kärlkomplikationer, som försämrar miljoner människors livskvalitet.

Daniel Gordin
daniel.gordin@helsinki.fi

Bindningar: Föreläsnings- och konsultarvoden från AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Delta Medical Communications, EASD eLearning, Finlands Nefrologförening, Njur- och leverförbundet, Novo Nordisk.

Referenser

1. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J* 1922;12:141–6.
2. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14:363–70.
3. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, et al. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand* 1988;224:115–22.
4. Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. *Diabet Med* 1992;9:697–705.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
6. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407–18.
7. Bain SC, Gill GV, Dyer PH, Jones AF, et al. Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med* 2003;20:808–11.
8. <https://www.joslin.org/research/clinical-research/clinical-trials/medalist-study>
9. Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, et al. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year Medalist Study. *Diabetes Care* 2007;30:1995–7.
10. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, et al. Residual insulin production and pancreatic beta-cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes* 2010;59:2846–53.
11. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2014;63:739–48.
12. Sorensen JS, Johannesen J, Pociot F, et al. Residual β -cell function 3–6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2013;36:3454.
13. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. β -Cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003;26:832–6.
14. Lohr M, Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia* 1987;30:757–62.
15. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, et al. Sustained β cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005;48:2221–8.
16. Yu MG, Keenan HA, Shah HS, Frodsham SG, Pober D, et al. Residual beta cell function and monogenic variants in long-duration type 1 diabetes patients. *J Clin Invest*. 2019;129:3252–63.
17. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn L, MäkinenV-P, et al. FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–8.
18. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ (2006) The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006;55:1463–9.
19. https://www.muma.fi/liitto/suomen_munuaistautirekisteri/munuaistautirekisteri
20. Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, Pober D, et al. Association of Glycemic Control With Reduced Risk for Large-Vessel Disease After More Than 50 Years of Type 1 Diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2017;102:3704–11.
21. Qi W, Keenan HA, Li Q, Ishikado A, Kannt A, et al. Pyruvate kinase M2 activation may protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction. *Nat Med* 2017;23:753–62.
22. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69–75.
23. Gordin D, Shah H, Shinjo T, St-Louis R, Qi W, et al. Characterization of Glycolytic Enzymes and Pyruvate Kinase M2 in Type 1 and 2 Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 2019;42:1263–73.
24. Qi W, Li Q, Gordin D, King GL. Preservation of renal function in chronic diabetes by enhancing glomerular glucose metabolism. *J Mol Med (Berl)* 2018;96:373–81.
25. The Collaborative Study Group. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.

-
26. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
 27. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016;134:752–72.
 28. Marton A, Kaneko T, Kovalik JP, Yasui A, Nishiyama A, et al. Organ protection by SGLT2 inhibitors: role of metabolic energy and water conservation. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:65–77.
 29. Noshahr ZS, Salmani H, Khajavi Rad A, Sahebkar A. Animal Models of Diabetes-Associated Renal Injury. *J Diabetes Res* 2020;2020:9416419.
 30. de Boer IH, Alpers CE, Azeloglu EU, Balis UGJ, et al. Kidney Precision Medicine Project. Rationale and design of the Kidney Precision Medicine Project. *Kidney Int* 2021;99:498–510.
 31. Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: The Joslin 50-year Medalist study. *Diabetes Care* 2011;34:968–74.
 32. Yokomizo H, Maeda Y, Park K, Clermont AC, et al. Retinol binding protein 3 is increased in the retina of patients with diabetes resistant to diabetic retinopathy. *Sci Transl Med* 2019;11:eaau6627.
 33. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977;62:707–14.

Summary

From risk to protective factors in diabetic vascular complications

Hyperglycaemia causes vascular complications and impaired life expectancy. Diabetic eye disease results in impaired vision, whereas kidney disease results in premature death. Blocking mechanisms of injury to combat these diseases is extremely challenging. Clinical studies in people with extreme duration of type 1 diabetes have suggested that endogenous protective factors can neutralize the toxic effects of hyperglycaemia on pancreatic, retinal, and renal tissue. Despite progress in the prognosis of individuals with diabetes, an unmet need to understand the pathogenesis of these complications and generate new therapies to halt or slow down the progression the development and progression of these diseases persists.

Nya undergrupper av diabetes

LIISA HAKASTE

Diabetes är en betydande folksjukdom som förväntas öka i framtiden. De flesta som diagnostiseras med diabetes har typ 2-diabetes, som kan förebyggas genom livsstilsförändringar. Följdsjukdomar till diabetes är vanliga, och hos nästan hälften av dem som insjuknat i diabetes konstateras en följsjukdom redan vid diagnostidpunkten. Nuvarande preventiva och terapeutiska åtgärder är otillräckliga och förståelsen av sjukdomens patologi är ofullständig, varför ansträngningar har gjorts för att göra klassificeringen av diabetes mer exakt. Baserat på klusteranalys kan typ 2-diabetes delas in i två svårare och två lindrigare sjukdomsformer, som skiljer sig från varandra till sin fenotyp. De nya undergrupperna av diabetes ger grund för effektivare prevention och mer individualiserad behandling.

Nya undergrupper av diabetes

Diabetes är en betydande folksjukdom som drabbar cirka 15 procent av männen och 10 procent av kvinnorna i Finland. Fyra femtedelar av dem har typ 2-diabetes (1), som kan förebyggas genom livsstilsvägledning till personer med ökad risk för diabetes (2). Ungefär en av fyra män och kvinnor har minst en måttlig risk att utveckla typ 2-diabetes inom tio år. Enligt studien FinHälsa 2017 blir diabetes vanligare med stigande ålder och är vanligast bland personer i åldrarna 60–69 år, vilket i ett land med en åldrande befolkning som Finland oundvikligen kommer att innebära en ännu större sjukdomsburda de kommande åren (1). Diabetesrelaterad retinopati, nefropati och neuropati är de främsta orsakerna till blindhet, njursjukdom och benamputationer hos vuxna. Den totala dödligheten bland diabetespatienter är nästan dubbelt så stor och risken att dö i kärlsjukdom mer än dubbelt så stor som för personer utan diabetes, med hänsyn till ålder, kön, kroppsmasseindex (BMI) och rökning (3). Diabetes är också samhällsekonomiskt en betydelsefull sjukdom, och följsjukdomar rentav fyrdubblar sjukvårdskostnaderna jämfört med okomplicerad diabetes. Redan 2011 orsakades cirka nio procent av sjukvårdskostnaderna i Finland av diabetes, och kostnaderna för personer med diabetes

ökade med nästan trettio procent under de föregående tio åren (4).

Behandling av diabetes förbrukar en betydande del av vårdresurserna så det vore viktigt att förebygga insjuknande. I ljuset av statistiken är nuvarande åtgärder för att förebygga diabetes och dess följsjukdomar otillräckliga. En bakomliggande orsak är sannolikt bristande förståelse av de mekanismer som leder till diabetes och för behandlingar som inverkar på mekanismerna. Diabetes är till sin fenotyp en mycket heterogen sjukdom ända från diagnostidpunkten (5). Den enda gemensamma nämnaren är hyperglykemi, som kan bero på ett antal processer som leder till antingen fullständig eller relativ insulinbrist, såsom nedsatt utveckling eller funktion i de langerhanska cellöarna, autoimmunitet, inflammation, insulinresistens, nedsatt inkretinsvar och fettvävnadens funktion (6). Diabetes indelas vanligen i antikroppspositiv (typ 1-diabetes), LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) och antikroppsnegativ diabetes. I den senare gruppen ingår, förutom den diabetes som traditionellt kallas typ 2-diabetes, också monogen diabetes orsakad av en enda genmutation och sekundär diabetes, såsom diabetes i samband med pankreasresektion, pankreatit eller cystisk fibros (7). Upp till 90 procent av personer som insjuknat i diabetes får diagnosen typ 2-diabetes (8), och behandlingsrekommendationerna ser denna stora grupp patienter som lidande av en och samma sjukdom.

SKRIBENTEN

Liisa Hakaste, MD, PhD, specialist i inre medicin och endokrinologi. Institutet för molekylär medicin i Finland (FIMM) och Folkhälsans forskningscentrum.

Varför behövs en ny klassificering av diabetes?

På grund av ovanstående faktorer är huvudmålet med de nuvarande behandlingsrekom-

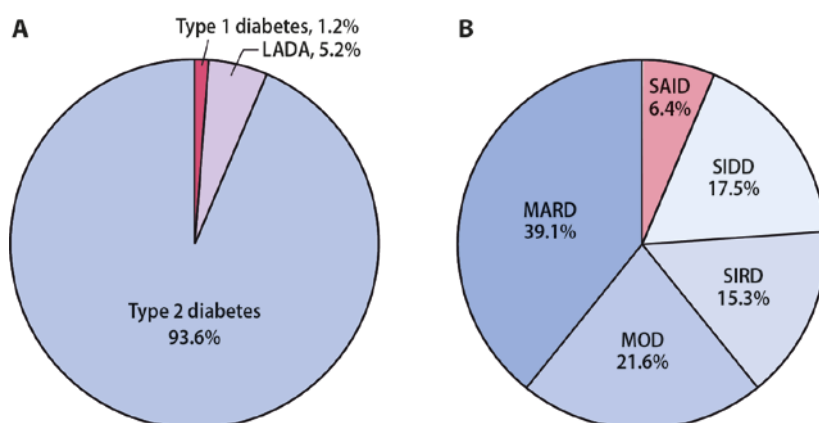
mendationerna (God medicinsk praxis) att behandla hyperglykemi, som också är en viktig faktor i patogenesen av mikro- och makrovaskulära följsjukdomar. (9) Vid sidan av hyperglykemi finns det dock ett antal ännu inte är helt klarlagda andra faktorer som bidrar till följsjukdomarnas uppkomst, progression och svårighetsgrad (10–12). Det är uppenbart att en del av dessa faktorer skapar en grund för följsjukdomar i ett mycket tidigt skede. En nyligen genomförd italiensk studie visade nämligen att upp till hälften av personer som insjuknat i diabetes hade minst en följsjukdom redan vid diagnostidpunkten, trots att hyperglykemin endast var lindrig (medelvärde för HbA1c 49 mmol/mol) (13). Därför bör sjukdomsutvecklingen åtgärdas så tidigt som möjligt, senast i den prediabetiska fasen. När sjukdomen framskrider längre bör behandlingen fokusera inte bara på hyperglykemin utan också på den egentliga sjukdomsmekanismen.

För att gå mot en mer individanpassad och därmed mer effektiv behandling av diabetes bör vi ur den heterogena gruppen patienter med diagnosen typ 2-diabetes identifiera mer homogena, likartade (också med avseende på annat än hyperglykemi) undergrupper, och lära oss att förstå de bakomliggande patofysiologiska faktorerna och deras interaktioner med miljöfaktorer. Det yttersta målet är att utveckla prevention och behandling av diabetes i en mer individanpassad riktning med hänsyn till vars och ens riskprofil. I praktiken innebär detta att preventiva åtgärder inriktas mer ändamålsenligt, såväl mer individanpass-

sade livsstilsinterventioner som läkemedelsbehandling, för att minimera sjukdomsburden och det mänskliga lidandet. Monogen diabetes är ett bra exempel på att behandlingspraxis för hyperglykemi har förbättrats av att man förstått sjukdomens patofysiologi och klassificerat den som sin egen form av diabetes (14). Jämfört med monogen diabetes är klassificeringen av typ 1-diabetes och särskilt av typ 2-diabetes avsevärt svårare, eftersom det i stället för en enskild genetisk defekt ligger många genetiska och miljöbetingade faktorer bakom dessa sjukdomar.

Nya undergrupper av diabetes baserade på klusteranalys

I en svensk-finsk studie publicerad 2018 presenterade Ahlqvist et al. (15) en ny klassificering av diabetes baserad på sex lätt mätbara variabler bland cirka 9 000 nydiagnostiserade diabetespatienter i Skåne (Alla Nya Diabetiker i Skåne, ANDIS). Resultaten replikerades i två svenska och en finländsk kohort (diabetesregistret i Skåne, SDR, Alla Nya Diabetiker i Uppsala län, ANDIU och Diabetesregistret i Vasa, DIREVA). Variablerna är ålder vid diagnos, kroppsmasseindex, HbA1c, två värden som utvisar insulinutsöndring och insulinresistens (HOMA2-B, HOMA2-IR) utgående från fasteglukos- och C-peptidnivåerna samt förekomst av glutamatdekarboxylasantikroppar (GAD-antikroppar). Genom en klusteranalys delades försökspersonerna in i fem undergrupper som skilde sig från varandra med avseende på klinisk



Figur 1. A=Traditionell klassificering av diabetes B=De nya undergrupperna av diabetes baserade på klusteranalys SAID=autoimmun insulinberoende diabetes (severe autoimmune diabetes), SIDD=icke-autoimmun insulinberoende diabetes (severe insulin-deficient diabetes), SIRD=insulinresistent diabetes (severe insulin resistant diabetes), MOD=fetmarelaterad diabetes (mild obesity-related diabetes), MARD=åldersrelaterad diabetes (mild age-related diabetes).

bild, progressionshastighet, riskgenotyp och komplikationer: autoimmun insulinberoende diabetes (severe autoimmune diabetes, SAID), icke-autoimmun insulinberoende diabetes (severe insulin-deficient diabetes, SIDD), insulinresistent diabetes (severe insulin resistant diabetes, SIRD), fetmarelaterad diabetes (mild obesity-related diabetes, MOD) och åldersrelaterad diabetes (mild age-related diabetes MARD). Undergruppen SAID representerar försökspersoner som tidigare skulle ha fått diagnosen typ 1-diabetes eller LADA, medan de återstående fyra undergrupperna SIDD, SIRD, MOD och MARD, är nya undergrupper av det som tidigare kallades typ 2-diabetes. Särskilt patienter i tre av grupperna (SAID, SIDD och SIRD) hade oftare dålig glukoskontroll och ökad risk för följsjukdomar, vilket är anledningen till att de har betecknats som mer allvarliga former av diabetes. Utöver de finländska och svenska populationerna har diabetesklassificeringen baserad på klusteranalys replikerats i andra populationer i Europa, (16, 17) Nordamerika (18), Kina (19) och Japan (20) och i tre globala kohorter (21) med likartade klusterfördelningar.

De nya undergrupperna av diabetes representerar olika fenotyper av hyperglykemi

Alla GAD-antikroppspositiva personer delades in i sin egen undergrupp. Denna undergrupp, SAID, (6,4 procent av försökspersonerna) kännetecknas av tidig sjukdomsdebut, relativt lågt BMI, dålig metabol kontroll och insulinbrist. Förutom GAD-antikroppar upptäcktes antikroppar mot zinktransportören 8 (ZnT8) associerade med nedsatt insulinsekretion hos mer än en fjärdedel av försökspersonerna i undergruppen SAID, jämfört med en låg incidens (< 2 %) i andra undergrupper. Detta stöder antagandet att SAID har autoimmun bakgrund. Den andra undergruppen med insulinbrist, SIDD, var GAD-antikroppsnegativ men i övrigt lik SAID: låg ålder vid diagnos, relativt lågt BMI, låg insulinsekretion (långt HOMA2-B-index) och dålig metabol kontroll. Den tredje allvarligare undergruppen av diabetes (SIRD) omfattade 15,3 procent av försökspersonerna och kännetecknades av högt BMI, HOMA2-B och HOMA2-IR. Försökspersonerna var alltså överviktiga, hade hög insulinsekretion och var insulinresistenta. Undergrupperna MOD och MARD representerade de två lindrigaste sjukdomsformerna. MOD (21,6 % av försöks-

personerna) kännetecknades som namnet anger av fetma, men till skillnad från SIRD var försökspersonerna inte insulinresistenta. Personerna i den största undergruppen MARD (39,1 % av försökspersonerna) var äldre och liknade metaboliskt sett personer i MOD, men de var endast lätt överviktiga (15).

Under uppföljningen var skillnaderna mellan undergrupperna uppenbara med avseende på sjukdomsprogression, behandling och förekomst av följsjukdomar. I undergrupperna SAID och SIDD med insulinbrist var HbA1c signifikant högre vid diagnostillfället än i de andra undergrupperna, och skillnaden kvarstod under uppföljningen. Som man kan förvänta sig vid insulinbrist uppvisade dessa undergrupper också de högsta frekvenserna av ketoacidosis vid diagnostillfället, upp till en tredjedel vid SAID och en fjärdedel vid SIDD, medan incidensen av ketoacidosis var låg (mindre än fem procent) i de andra undergrupperna. När patienterna upptogs i studien (i genomsnitt 40 dagar efter diagnos) var insulinbehandling vanlig vid både SAID och SIDD (42 respektive 29 procent), medan färre än fyra procent av patienterna fick insulinbehandling i de andra undergrupperna. Permanent insulinbehandling efter diagnos sattes också snabbast in i dessa två undergrupper med insulinbrist, allra snabbast vid SAID. Vid SIDD inleddes en andra läkemedelsbehandling i tablettform snabbast, men det tog ändå längst tid att nå behandlingsmålet (< 52 mmol/mol), vilket tyder på en allvarligare insulinbrist vid SIDD (15).

Förekomsten av följsjukdomar vid diabetes varierar beroende på undergrupp

I ANDIS-kohorten var undergruppen SIRD inte särskilt hyperglykemisk (medelvärde för HbA1c 54 mmol/mol), men trots det var njurfunktionen redan vid diagnostidpunkten sämre i denna undergrupp än i de andra undergrupperna (lägsta uppskattade glomerulära filtrationshastigheten, eGFR) och risken för att utveckla kronisk njursjukdom var högst under uppföljningstiden. Den ålders- och könsstandardiserade risken för att utveckla lindrig kronisk njursjukdom (eGFR < 60 ml/min) var mer än dubbelt så hög och risken för måttlig kronisk njursjukdom (eGFR < 45 ml/min) mer än tre gånger så hög jämfört med den lindrigaste undergruppen (MARD) under cirka fyra års uppföljning. I den andra svenska kohorten observerades den högsta incidensen av makro-

albuminuri och terminal njursjukdom (ESRD, eGFR < 15 ml/min/1,73m²) i undergruppen SIRD under cirka 11 års uppföljning. Ahlqvist et al. replikerade resultaten också i den finländska kohorten DIREVA (15), och sedan dess har benägenheten för nedsatt njurfunktion vid SIRD fastställts i olika populationer över hela världen (16, 17, 20).

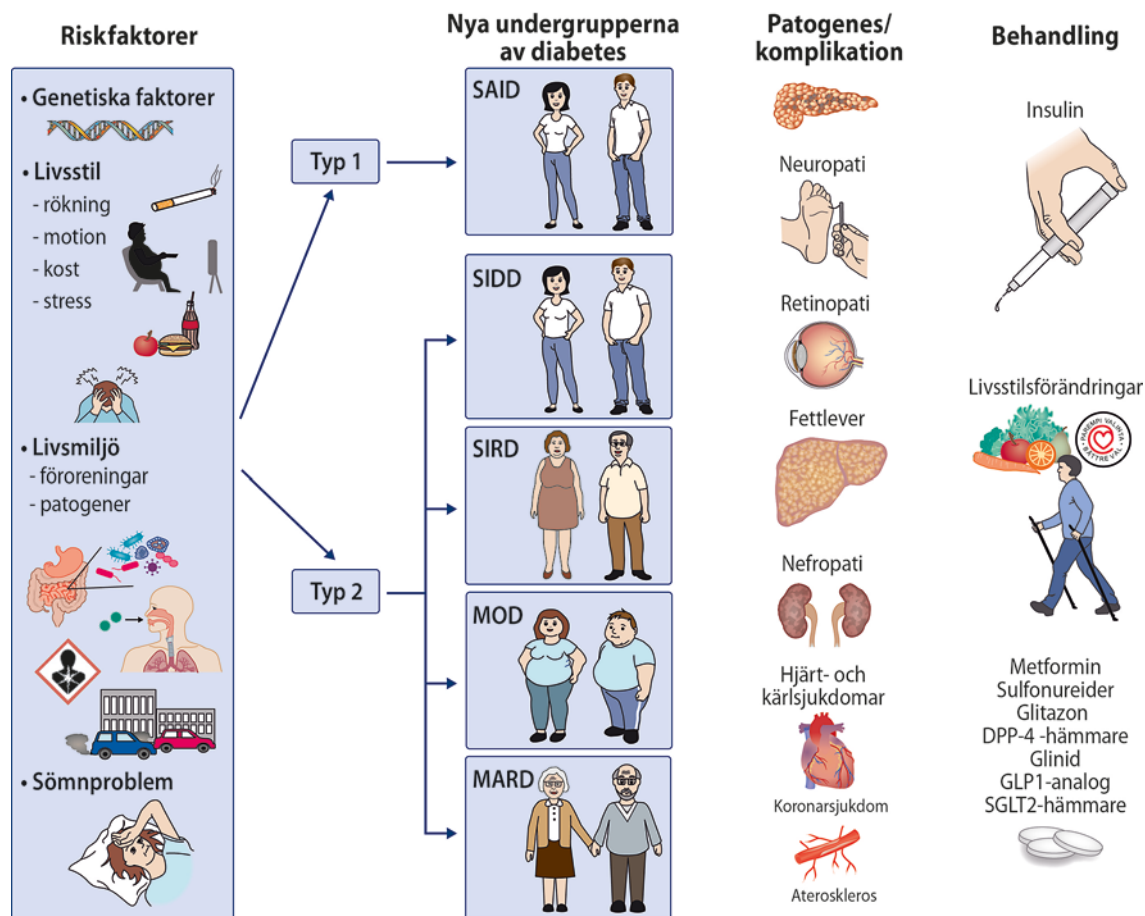
En annan faktor som karakteriserade SIRD var ökad risk för fettlevversjukdom, vilket de höga ALAT-värdena i undergruppen SIRD i kohorten ANDIS ansågs innebära (15). Den ökade risken för fettlevversjukdom vid SIRD jämfört med andra undergrupper baserades i de tyska och japanska studierna på index som återspeglar fettlever (16, 20), i den tyska studien dessutom på magnetspektroskopi av levern, som är den mest exakta icke-invasiva metoden för att påvisa fettlever (22). Med den metoden upptäcktes fettlever hos 19 procent av SIRD-patienterna, jämfört med en signifikant lägre incidens i andra undergrupper (< 7 %) (16). Det intressanta är att insulinresistensen, som kännetecknar särskilt SIRD, har antagits vara den patogenetiska faktor som förenar icke-alkoholbetingad fettlevversjukdom (NAFLD) och diabetisk njursjukdom (23). Också inflammation har associerats med ovanstående triad (24), så det är kanske ingen slump att fler inflammationsmarkörer har påvisats vid SIRD än i de andra undergrupperna (20, 25, 26). Eftersom kombinationen av NAFLD, inflammation och diabetisk njursjukdom har kopplats till ökad risk för hjärt-kärlsjukdom (27), kunde det antas att det också skulle finnas skillnader i kardiovaskulär sjuklighet mellan undergrupperna och att risken skulle vara störst vid SIRD. Detta var dock inte fallet i kohorten ANDIS (möjligen på grund av för kort uppföljningstid), även om små statistiskt insignifikanta skillnader observerades mellan undergrupperna (15).

Den GAD-antikroppsnegativa undergruppen med insulinbrist, SIDD, verkar ha störst risk för retinopati och neuropati. I kohorten ANDIS observerades tidiga tecken på diabetesretinopati hos nästan var fjärde SIDD-patient kort efter diagnosen. Resultaten har replikerats i två andra svenska (15) och en japansk (20) kohort, och ökad risk för neuropati sågs i en tysk studie (16). När personer i Indien med typ 2-diabetes som insjuknat vid unga år, under 45, klassificerades i de nya undergrupperna av diabetes (28), kom majoriteten i undergruppen SIDD. Detta resultat var tvärtemot förväntningarna, eftersom typ 2-diabetes hos indier tidigare har associerats

med insulinresistens (29). Dock sågs en ökad risk för neuropati, retinopati och nefropati hos dem liksom hos övriga SIDD-patienter (28). Att dessa mikrovaskulära följsjukdomar till diabetes ansamlas just i den hyperglykemiska undergruppen SIDD är logiskt, eftersom man vet att hyperglykemi är en väsentlig faktor i patofysiologin för de mikrovaskulära följsjukdomarna (30, 31). Vad som orsakar nedgången i insulinutsöndringen vid ung ålder utan en autoimmun sjukdomsopatologi är fortfarande en gåta.

Den genetiska bakgrunden till de nya undergrupperna av diabetes pekar mot olika sjukdomsopatologier

Den HLA-genotyp som är associerad med typ 1-diabetes hade samband med SAID men inte med SIDD, vilket understryker den autoimmuna bakgrunden till patogenesen av insulinbrist vid SAID (15). Fler än 400 genregioner kopplade till typ 2-diabetes är för närvarande kända. Vissa av dem har samband med insulinutsöndring och insulinresistens, som anses representera distinkta etiologiska vägar vid diabetes (32). Eftersom de GAD-antikroppsnegativa undergrupperna skiljer sig åt med avseende på dessa faktorer, kan det antas att det även finns genetiska skillnader mellan undergrupperna. I studien ANDIS var de genetiska riskpoängen för insulinutsöndringen relaterade till MOD och MARD och visade dessutom ett möjligt (men inte statistiskt signifikant) samband med SIDD. Däremot hade inte heller dessa riskpoäng något samband med SIRD (15). I en bredare helgenomassociationsstudie kunde genetiska länkar påvisas starkast vid SIDD och MOD; i dessa undergrupper spelade också den traditionellt efterfrågade släktanamnesen för diabetes den största rollen (33). Det verkar vara så att personer med SIDD, MOD och MARD är mer genetiskt mottagliga för diabetes, medan risken för SIRD mer bestäms av miljöfaktorer. Å andra sidan har tidigare helgenomassociationsstudier baserats på hela den heterogena populationen med typ 2-diabetes, vilket kan ha gjort att genetiska variationer i den relativt lilla undergruppen SIRD (15,3 procent) kan ha späts ut så mycket att de inte har upptäckts. Det finns indikationer på en genetisk bakgrund även vid SIRD, eftersom genotypen PNPLA3, som har samband med NAFLD, har visat sig vara vanligare hos försökspersoner med SIRD än i andra undergrupper (15, 34). Allt som allt ger genetiska analyser stöd för



Figur 2. De nya undergrupperna av diabetes. Det som enligt den traditionella definitionen är typ 2-diabetes indelas i fyra undergrupper, vilka skiljer sig från varandra i fråga om patogenes och progression. Prevention och behandling av sjukdomen ska baseras på de egentliga patogenetiska faktorerna, som kan yttra sig redan före diagnos. SAID=autoimmun insulinberoende diabetes (severe autoimmune diabetes), SIDD=icke-autoimmun insulinberoende diabetes (severe insulin-deficient diabetes), SIRD=insulinresistent diabetes (severe insulin resistant diabetes), MOD=fetmarelaterad diabetes (mild obesity-related diabetes), MARD=åldersrelaterad diabetes (mild age-related diabetes).

den autoimmuna bakgrunden till SAID, vilket skiljer den från andra undergrupper. Dessutom tyder genetiska analyser på att SIRD skiljer sig från SIDD, MOD och MARD med avseende på sjukdomsmekanismerna.

Öppna frågor

Med nuvarande metoder är underklassificeringen av diabetes inte entydig, utan det finns överlappning i undergrupperna. I praktiken innebär det att person x kan höra till en viss undergrupp med y procents och till en annan undergrupp med z procents sannolikhet. Vissa personer med diabetes flyttar också med tiden från en undergrupp till en annan (16, 35). Fenomenet är ännu inte tillräckligt väl känt för att dess roll vid utvecklingen av diabetes ska kunna bedömas eller för att de nya undergrup-

perna ska kunna användas i behandlingen av sjukdomen. Underklassificeringen måste finslipas ytterligare för att den ska kunna införas i det kliniska arbetet. Det skulle kräva att det antingen läggs till variabler i klusteranalysen eller att metoderna förfinas. Om variabler läggs till bör de vara lättillgängliga i det dagliga kliniska arbetet. Hittills har endast GAD-antikroppar använts i klassificeringen. En bredare kartläggning av antikroppar skulle kunna utöka undergruppen av patienter med autoimmun diabetes, men utan att ge någon större hjälp för andra undergrupper. En bredare användning av genetisk risk vid klassificeringen av diabetes kan vara helt realistiskt i framtiden när tekniken har gått framåt och priset blivit mer överkomligt. Än så länge förklarar dock traditionella miljöfaktorer största delen av förekomsten av typ 2-diabetes och incidensen

av följsjukdomar, och det mervärde den genetiska totalrisken tillför riskbedömningen är marginellt (36). Biomarkörer som återspeglar inflammation verkar lockande eftersom de sannolikt är lättillgängliga, men ytterligare forskning behövs på området.

De nya undergrupperna av diabetes i det kliniska arbetet

De nya undergrupperna av diabetes som baseras på klusteranalys väcker förhoppningar om effektivare prevention och behandling av sjukdomen. Som verktyg är klusteranalys av personer med diabetes ännu för inexakt, som det nämnts ovan, och i värsta fall till och med vilseledande. Dessutom saknas evidens från klinisk läkemedelsprövning om hur användbara de nya undergrupperna är med avseende på läkemedelsbehandling. I den internationella läkemedelsstudien ADOPT (17) fick man det bästa behandlingssvaret för rosiglitazon, som är avsett för behandling av insulinresistens, i undergruppen SIRD, men typ 2-diabetespatienterna delades in i nya undergrupper när studien redan hade börjat, det vill säga det var inte fråga om någon egentlig randomiserad klinisk studie. .

Det är dock tydligt att vissa av dem som diagnostiserats med typ 2-diabetes har en allvarligare form av sjukdomen (SIDD och SIRD) och dessa individer bör följas upp och behandlas effektivt. Dessa allvarligare sjukdomsformer innefattar insulinbrist, NAFLD och nedsatt njurfunktion, som kan upptäckas med metoder som redan nu används. Det gäller bara att komma ihåg att använda dem. Att mäta C-peptid tillsammans med glukos ger en bra bild av insulinutsöndringen enkelt och billigt. Testet FIB-4, som mäter ökad risk för leverfibros hos patienter med typ 2-diabetes, rekommenderas redan nu att göras vartannat år. Njurfunktionen bör kontrolleras minst årligen. Instruktioner för tolkning av resultaten finns i God medicinsk praxis. Det är också tillrådligt att kontrollera GAD-antikropparna en gång hos alla hyperglykemiska patienter, oavsett hur överviktig patienten är. Det är möjligt att svaret på olika typer av motions- och kostinterventioner varierar beroende på undergrupp, men evidensen för den förebyggande effekten av livsstilsinterventioner i olika stadier av sjukdomen är uppenbar. Följaktligen bör sådana interventioner fortfarande uppmuntras.

De nya undergrupperna av diabetes ger underlag för nya verktyg för att implementera

mer individanpassad behandling och för att tidigt upptäcka allvarliga former av sjukdomen. Nuvarande God medicinsk praxis för diabetes bygger på omfattande forskningsevidens och gott omdöme, så det är fortfarande bra att följa rekommendationen. När vi möter en hyperglykemisk patient är det dock värt att komma ihåg de nya undergrupperna av diabetes och att utmana oss själva att reflektera över våra invanda behandlingsmetoder i ljuset av dem.

Liisa Hakaste

liisa.hakaste@hus.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Rap_4_2018_FinHealth_Network.pdf [Internet]. [hämtad 20.2.2022]. Tillgänglig på https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/136223/Rap_4_2018_FinTerveys_verkko.pdf?sequence.
2. for the Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia*. Februari 2013; 56 (2): 284–93.
3. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 2011;13.
4. Diabetes_lukuina_2018_1_kustannustutkimus_A4.pdf [Internet]. [hämtad 21.2.2022]. Tillgänglig på https://www.diabetes.fi/files/9736/Diabetes_lukuina_2018_1_kustannustutkimus_A4.pdfstutkimus_A4.pdf.
5. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, Cai M, Weng J, Groop L. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *The Lancet*. Mars 2014; 383 (9922): 1084–94.
6. McCarthy MI. Painting a new picture of personalised medicine for diabetes. *Diabetologia*. Maj 2017; 60 (5): 793–9.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 1.1.2022; 45 (Supplement_1): S83–96.
8. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [hämtad 21.2.2022]. 36 s. Tillgänglig på <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>.
9. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. December 2001; 414 (6865): 813–20.
10. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. Maj 2021; 17 (5): 319–54.
11. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? [Review]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. April 2017; 24 (2): 103–11.
12. Antoniou S, Naka KK, Papadakis M, Bechlioulis A, Tsatsoulis A, Michalis LK, et al. Effect of glycemic control on markers of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *World J Diabetes*. 15 november 2021; 12 (11): 1856–1874.
13. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Brangani C, et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Augusti 2020; 8 (1): e001549.
14. Nkonge KM, Nkonge DK, Nkonge TN. The epidemiology, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Clin Diabetes Endocrinol*. December 2020; 6 (1): 20.
15. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Maj 2018; 6 (5): 361–9.

16. Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Bönhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* September 2019; 7 (9): 684–94.
17. Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Juni 2019; 7 (6): 442–51.
18. Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Januari 2019;7(1):9–11.
19. Xing L, Peng F, Liang Q, Dai X, Ren J, Wu H et al. Clinical Characteristics and Risk of Diabetic Complications in Data-Driven Clusters Among Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol.* 30.6.2021; 12: 617628.
20. Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G et al. Factors Associated with Risk of Diabetic Complications in Novel Cluster-Based Diabetes Subgroups: A Japanese Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2.7.2020; 9 (7): 2083.
21. Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, Kreiner FF, Marx N, Nauck MA, et al. Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DE-VOTE , LEADER and SUSTAIN -6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab.* September 2020; 22 (9): 1537–47.
22. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* Januari 2011; 21 (1): 87–97.
23. Mikolasevic I, Milic S, Turk Wensveen T, Grgic I, Jakopcic I, Stimac D et al. Nonalcoholic fatty liver disease - A multisystem disease? *World J Gastroenterol.* 2016;22(43):9488.
24. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature.* 5.12.2019; 576 (7785): 51–60.
25. Herder C, Maalmi H, Strassburger K, Zaharia OP, Ratter JM, Karusheva Y, et al. Differences in Biomarkers of Inflammation Between Novel Subgroups of Recent-Onset Diabetes. *Diabetes.* Maj 2021; 70 (5): 1198–208.
26. Ratter-Rieck JM, Maalmi H, Trenkamp S, Zaharia O-P, Rathmann W, Schloot NC, et al. Leukocyte Counts and T-Cell Frequencies Differ Between Novel Subgroups of Diabetes and Are Associated With Metabolic Parameters and Biomarkers of Inflammation. *Diabetes.* 1.1.2021; 70 (11): 2652–62.
27. Gehrke N, Schattenberg JM. Metabolic Inflammation—A Role for Hepatic Inflammatory Pathways as Drivers of Comorbidities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Gastroenterologi.* Maj 2020; 158 (7): 1929–1947.e6.
28. Prasad RB, Asplund O, Shukla SR, Wagh R, Kunte P, Bhat D, et al. Subgroups of patients with young-onset type 2 diabetes in India reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia.* Januari 2022, 65 (1): 65–78.
29. Ramachandran A, Snehalatha C, Viswanathan V, Viswanathan M, Haffner SM. Risk of noninsulin dependent diabetes mellitus conferred by obesity and central adiposity in different ethnic groups: A comparative analysis between Asian Indians, Mexican Americans and Whites. *Diabetes Res Clin Pract.* maj 1997; 36 (2): 121–5.
30. Baum P, Toyka KV, Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)—New Aspects. *Int J Mol Sci.* 7.10.2021; 22 (19): 10835.
31. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 5.2.2001; 44 (2): 156–63.
32. ExomeBP Consortium, MAGIC Consortium, GIANT Consortium, Mahajan A, Wessel J, Willems SM, et al. Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. *Nat Genet.* April 2018; 50 (4): 559–71.
33. Mansour Aly D, Dwivedi OP, Prasad RB, Käräjämäki A, Hjort R, Thangam M, et al. Genome-wide association analyses highlight etiological differences underlying newly defined subtypes of diabetes. *Nat Genet.* november 2021; 53 (11): 1534–42.
34. Zaharia OP, Strassburger K, Knebel B, Kupriyanova Y, Karusheva Y, Wolkersdorfer M, et al. Role of Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing 3 Gene for Hepatic Lipid Content and Insulin Resistance in Diabetes. *Diabetesvård.* 1.9.2020; 43 (9): 2161–8.
35. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, et al. Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care.* Juli 2020;8(1):e001550.
36. Padilla-Martínez F, Collin F, Kwasniewski M, Kretowski A. Systematic Review of Polygenic Risk Scores for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2.3.2020; 21 (5): 1703.

Summary

Novel subgroups of adult-onset diabetes

Diabetes is a leading cause of disability and death world-wide. The majority of those with diabetes have type 2 diabetes, which can be prevented by life-style intervention. Nearly half of the patients develop comorbidities already before diagnosis. Present preventive measures and treatment options are insufficient and the etiopathology of diabetes is unclear. New cluster analysis-based subgroups of diabetes reveal two more serious and two milder forms of type 2 diabetes with distinctive phenotypic features. The new subgroups of diabetes pave the way for more efficient prevention and personalized diabetes treatment.

MODY-diabetes

JARNO KETTUNEN

MODY är en av de monogena formerna av diabetes som orsakas av en defekt i en gen. Diabetes utvecklas då också utan medverkan av de vanliga riskfaktorerna. Ett tiotal MODY-gener är i dag kända, och klassificeringen i undertyper av MODY bygger på vilken gen som har störd funktion.

GCK-MODY och HNF1A-MODY är de två vanligaste undertyperna. Deras fenotyper skiljer sig tydligt från varandra. GCK-MODY kännetecknas av en något förhöjd fasteglukosnivå under hela livet. Läkemedelsbehandling sätts vanligtvis inte in, och behandling som redan inletts kan oftast avbrytas när diagnosen är ställd. HNF1A-MODY utvecklas i tonåren eller ofta senast vid 30 års ålder. Typiskt för de tidiga stadierna av sjukdomen är en markant ökning av glukosnivåerna efter måltid, medan fastenivåerna länge kan förbli normala. I stället för metformin används bland annat repaglinid som förstahandsläkemedel. En stark släktanamnes med avseende på diabetes kan tala för MODY, men patienten kanske inte känner till förekomsten av diabetes i släkten eller kan vara det första fallet av MODY i sin släkt.

Vid misstanke om MODY remitteras patienten till genetisk testning för att diagnosen ska bekräftas. Att få rätt diagnos är viktigt för patienten, eftersom en genetisk diagnos gör att diabetesbehandlingen kan skräddarsys efter MODY-typ.

MODY – ingen vanlig diabetes

Även om uppkomsten av diabetes vanligtvis är multifaktoriell, kan en tydlig enskild orsak till sjukdomen ibland identifieras. Monogen diabetes uppstår när en sällsynt mutation i en av nyckelgenerna väsentligt stör bukspottkörtelns utveckling eller de mogna betacellernas funktion (1–3). MODY är den vanligaste formen av monogen diabetes och kan klassificeras i undertyper utifrån vilken gen som har störd funktion på grund av mutationen. De första MODY-generna (*GCK*, *HNF1A*, *HNF4A* och *HNF1B*) identifierades på 1990-talet (4–7), och förändringar i dessa fyra gener förklarar fortfarande majoriteten av MODY-fallen. MODY står för uppskattningsvis 1–2 procent av diabetesfallen (1, 8, 9). Redan på 1970-talet beskrevs MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*), "åldersdiabe-

tes hos unga", utgående från de typiska kliniska kännetecknen (10, 11). Eftersom patienterna inte hade ett absolut behov av insulinbehandling, klassificerades MODY enligt den tidens bipolära uppfattning som åldersdiabetes och inte som juvenil diabetes, trots att likheterna med åldersdiabetes annars var rätt diffusa. MODY debuterade i en klart yngre ålder än åldersdiabetes, ofta under ungdomsåren eller tidig vuxenålder, och patienterna var inte överviktiga. Det autosomala dominanta nedärvningssättet innebar att i genomsnitt hälften av barnen till både kvinnliga och manliga patienter ärvde MODY av sina föräldrar.

Genetisk diagnostik av MODY har ökat i betydelse under 2000-talet. En genetisk diagnos specificerar den etiologiska bakgrunden till diabetes och styr behandlingen (3), och möjliggör screening för mutationen hos familjemedlemmar. Det finns dock ingen entydig indikation för genetisk testning, och inget kliniskt fynd är specifikt för MODY-diabetes. Förutsättningarna för genetisk testning kan uppskattas genom att beräkna a priori-sannolikheten för MODY (<https://www.diabetesgenes.org/exeter-diabetes-app/ModyCalculator>) (12), men räknaren är inte tillförlitlig i alla situationer. Inte ens stark misstanke om MODY behöver alltid betyda att orsaken till diabetes är en mutation i någon känd MODY-gen.

SKRIBENTEN

Jarno Kettunen, MD, Forskningsprogramsenheten, Klinisk och molekylär metabolism och Institutet för molekylär medicin Finland (FIMM), Helsingfors universitet; Folkhälsans forskningscentrum, Helsingfors; Endokrinologi, Gastrocentrum, HUCS.

MODY håller långsamt på att avslöja sin mångfald (8, 12–15). Det kan finnas betydande skillnader i fenotyp mellan familjemedlemmar, även om de alla har samma mutation. Möjligheten av MODY (eller andra monogena former av diabetes) bör övervägas om patientens diabetes tydligt skiljer sig från de vanliga formerna av sjukdomen. Rätt diagnos är av avgörande betydelse, eftersom behandlingslinjerna för MODY skiljer sig från sedvanlig behandling av de vanligare diabetestyperna. Den här artikeln sammanfattar tips för att stödja det kliniska arbetet och berör också kort behandlingen av MODY.

Vem har MODY?

GCK-MODY höjer glukosnivåerna redan från födseln, medan andra vanliga former av MODY utvecklas först efter barndomen i ungdomsåren.

GCK-MODY (tidigare MODY2) och HNF1A-MODY (tidigare MODY3) är de två vanligaste undertyperna av MODY och står tillsammans för fler än hälften av de identifierade MODY-fallen (16). De skiljer sig tydligt från varandra i fråga om sin fenotyp.

GCK-MODY är en störning i regleringen av glukosmetabolismen orsakad av en inaktiverande mutation i GCK-genen som kodar för enzymet glukokinas. Glukokinas, som är "glukossensorn" i bukspottkörteln, reglerar körtelns insulinutsöndring baserat på glukosnivån i plasma, och mutationen gör att insulinutsöndringen startar först vid högre nivåer än vanligt (1, 3). Vid GCK-MODY är fasteglukos och glukosnivån före måltid något förhöjda under hela livet, ofta 5,6–7,5 (–8,0) mmol/l (3, 17). Symtomen är mycket lindriga eller saknas helt. Diabetes kan upptäckas av en slump, till exempel vid screeningtest för graviditetsdiabetes eller i företagshälsovårdens blodprover för åldersgrupper. Vid lätt förhöjda fasteglukosnivåer inleds vanligtvis inte läkemedelsbehandling, även om den diagnostiska fasteglukosnivån (7 mmol/l) för diabetes överskrids.

HNF1A-MODY (tidigare MODY3) är en typ av insulinberoende bristdiabetes som är klart lindrigare än typ 1-diabetes. En mutation i genen *HNF1A* gör att transkriptionsfaktorn HNF1 α inte fungerar normalt. Insulinutsöndringen är flack i förhållande till behovet av insulin. Särskilt i de tidiga stadierna av sjukdomen är postprandiella (efter måltid) förhöjningar av glukosnivån typiska (18). Fasteglukos och HbA1c är då ofta normala (19). HNF1A-MODY bryter vanligtvis ut i

ungdomen (sällan före tio års ålder) och oftast senast i 30-årsåldern. I vår färska studie fann vi att majoriteten av de som bär på *HNF1A*-mutationen utvecklar diabetes före 33 års ålder, men överraskande nog fick upp till en tredjedel sjukdomen först efter det åldersstrecket (15).

Nydebuterad diabetes vid en ålder över 35–40 år är mer sannolikt typ 2-diabetes än MODY, särskilt som prevalensen av typ 2-diabetes i befolkningen ökar markant efter ungdomsåren. Möjligheten av MODY (eller en annan sällsyntare form av diabetes) bör dock beaktas också i äldre åldersgrupper om patientens kliniska bild framstår som atypisk.

Andra drag vid sidan av diabetes

HNF4A-MODY (tidigare MODY1) orsakas av en mutation i genen *HNF4A* och manifesteras som en diabetestyp som i stort sett liknar HNF1A-MODY (1, 3). Ett särskilt drag hos nyfödda som bär på *HNF4A*-mutationen är överdriven insulinsekretion och därmed sammanhängande makrosomi eller hypoglykemi (20, 21).

Till fenotypen vid *HNF1B*-MODY hör förutom diabetes också i varierande grad fynd från andra organsystem. De vanligaste är strukturella avvikelser i njurarna (ofta polycystiska njurar) och njurinsufficiens. Polycystiska njurar är rent av ett vanligare fynd i samband med *HNF1B*-mutationer än diabetes. Dessutom kan man konstatera exempelvis hypomagnesemi, hyperurikemi och juvenil gikt, fluktuationer i levervärdena, hypoplasmi av pankreas corpus och cauda samt urogenitala strukturella abnormiteter (22, 23). I vår egen studie hittade vi också en koppling till cystor i gallgångarna (24).

MIDD, det vill säga mitokondriell diabetes, är en typ av monogen diabetes som nedärvs i mitokondriellt DNA. Eftersom alla mitokondrier hos människan härstammar från moderns äggcell, nedärvs MIDD alltid från modern. I cellerna hos embryot och fostret under utveckling finns varierande mängder både normalt och onormalt fungerande mitokondrier, och när cellen delar sig fördelas mitokondrierna slumpmässigt mellan de två dottercellerna. Sjukdomsbilden beror således på andelen onormalt fungerande mitokondrier i olika celler och vävnader. Förutom diabetes kan det förekomma exempelvis hörselnedsättning, kortväxthet och fynd från ögon, skelettmuskulatur och hjärta (25, 26). Den genförändring som är den vanligaste orsaken till MIDD orsakar också MELAS-syndromet, så fenotypen kan överlappa med MELAS.

Släktanamnes

Förekomst av diabetes i minst tre generationer i följd ökar klart a priori-sannolikheten för MODY. Det kan dock hända att patienten inte känner till släktens diabeteshistoria, och glukosnivåerna kanske inte ens har mätts hos alla släktingar. I sådana fall är släktanamesen inte till någon hjälp. En MODY-patient kan också ha en *de novo*-mutation, och då är patienten den första bäraren av mutationen i sin släkt. Släktbakgrunden kan stärka tanken på MODY, men släktanamesen är inget entydigt kriterium för att bedöma a priori-sannolikheten för MODY. Dessutom kan den ärftliga bakgrunden för typ 2-diabetes också vara mycket stark.

Negativa autoantikroppar

MODY hör inte till spektret av autoimmuna sjukdomar såsom typ 1-diabetes. Diabetesassocierade autoantikroppar (som GADA eller IA2A) talar i första hand för typ 1-diabetes eller LADA. Förhöjda autoantikropps-nivåer kan dock slumpmässigt förekomma hos vem som helst, också hos en liten del av MODY-patienterna.

Vikt och drag av metabola syndromet

En MODY-patient kan vara överviktig, men tydlig övervikt och metabola syndromet leder tankarna till typ 2-diabetes. Viktfördelningen hos MODY-patienter har ansetts följa vikt-fördelningen för den allmänna befolkningen.

I vår färskaste studie visade vi att bärare av HNF1A-mutationen, som orsakar HNF1A-MODY, är slankare i vuxen ålder än den allmänna befolkningen. Bristfällig anabol effekt av insulin kan förklara fyndet, men saken kräver ytterligare forskning.

C-peptid

MODY är i huvudsak insulinberoende diabetes. Som laboratorietest kan C-peptid (tillsammans med glukosnivåerna) antingen före eller efter en måltid ge en indikation om arten av diabetes. Tyvärr kan inga konkreta referensvärden ges.

Gentestning i praktiken

Även om undersökning av en enskild gen fortfarande är billigare än en panel med flera gener, kan kostnadsskillnaden mellan en begränsad (exempelvis 2–3 gener) och en omfattande panel vara försumbar. En omfattande genpanel kan i själva verket vara mer kostnadseffektiv än en tvåstegsundersökning,

där en begränsad panel som förblir negativ senare kompletteras med en omfattande panel. Undersökning av en enskild gen kommer i praktiken på fråga gällande generna *GCK* och *HNF1B*, när fenotypen inte ger anledning att misstänka andra former av MODY. Om en omfattande genpanel förblir negativ, ger undersökning av hela exomet knappast någon ytterligare information för det kliniska arbetet. Det är önskvärt att en omfattande genpanel omfattar tester för mitokondriell diabetes och så kallad deletionsanalys, som också identifierar förändringar i antalet kopior av genen (normalt finns det två kopior av alla gener).

Om en viss MODY-mutation tidigare har upptäckts i familjen, kan familjemedlemmarna undersökas med ett billigare gentest som är inriktat på familjens mutation.

Behandling och uppföljning

GCK-MODY

Vid GCK-MODY är fasteglukosen förhöjd under hela livet. Läkemedelsbehandling rekommenderas vanligen inte, eftersom betydande diabeteskomplikationer är sällsynta och lätt förhöjda glukosnivåer inte nödvändigtvis sjunker med insatt läkemedelsbehandling (3).

Vi har rekommenderat uppföljning med blodprov med 1–3 års intervall också vid GCK-MODY. Om lätt förhöjda glukosnivåer stiger markant under uppföljningen, bör klinikern överväga om det längre är fråga om enbart sedvanlig GCK-MODY. Vägledande kan vara bland annat markant högre HbA1c eller fasteglukos (fortlöpande över 8 mmol/l) eller en brantare postprandiell glukosstegring än tidigare. Behovet av behandling med eller utan läkemedel bedöms individuellt, eftersom det saknas forskningsdata om val av eventuell behandlingsmetod och målet för behandlingen. Kostbehandling, med måttliga mängder långsammare absorberande kolhydrater i stället för snabba kolhydrater, kan provas som läkemedelsfri behandling. Behovet av läkemedelsbehandling under graviditet planeras individuellt (27).

HNF1A- och HNF4A-MODY

Sulfonylureider anses vara förstahandsläkemedel vid HNF1A- och HNF4A-MODY (3). Sulfonylureiderna blockerar KATP-kanaler i betacellen, som då frisätter insulin. I Finland används i stor utsträckning repaglinid, en så kallad måltidstablett som fungerar på samma sätt som sulfonylurea men som har kortare verkningstid (18). Repaglinid används på

samma sätt som måltidsinsulin. Det tas alltså före en måltid och anpassas i stort sett till måltidens (kolhydrat)innehåll och eventuell motion. Målet med repaglinidbehandling är att dämpa de postprandiella glukosstegringarna som är typiska för HNF1A/HNF4A-MODY. Särskilt i de tidiga stadierna av diabetes är det lämpligt att börja med en försiktig dosering, till exempel 0,5 mg före dagens huvudmåltid. För en slank eller ung patient med tidig diabetes kan en ännu lägre dos, hälften av den svagaste tabletten ($\frac{1}{2} \times 0,5 \text{ mg} = 0,25 \text{ mg}$), vara tillräcklig. Behandlingsdosen höjs till en lämplig nivå utgående från kontrollvärdena. Hypoglykemi är den mest betydande biverkningen av sulfonureider (och repaglinid), så patienten bör ha en glukosmätare.

Det finns nästan inga läkemedelsprövningar med andra antidiabetiska läkemedel vid behandling av MODY (28), och också fallrapporter är sällsynta. Gliptiner (DPP4-hämmare) kan vara tillräckligt som monoterapi i lindriga fall och de ger inte någon signifikant risk för hypoglykemi. Dessutom kan gliptiner kombineras med repaglinid, om repaglinid har otillräcklig effekt eller om man vill minska repagliniddoserna på grund av risken för hypoglykemi. Metformin kan fungera måttligt hos vissa patienter, men anses inte vara förstahandsläkemedlet. Det kan övervägas individuellt, till exempel om patienten har samtidiga drag av typ 2-diabetes (såsom övervikt). GLP1-analoger kan i princip fungera som monoterapi eller i kombination med till exempel repaglinid, men FPA:s ersättningskriterier begränsar användningen av denna kategori av läkemedel. SGLT2-hämmare

har använts hos enskilda patienter för att dämpa glukosstegringar, men man bör komma ihåg att SGLT2-hämmare inte korrigerar insulinbristen vid MODY och att erfarenheterna av läkemedelsgruppen för MODY-patienter fortfarande är begränsad. Risken för ketoacidosis måste diskuteras med patienten, som bör ha tillgång till ketonmätare i hemmet. GLP1-analoger och SGLT2-hämmare kan orsaka viktminskning, vilket bör beaktas vid behandling av en redan tidigare slank patient. Insuliner används om effekten av andra läkemedel är otillräcklig (eller om de är kontraindicerade, till exempel under graviditet). Insulinbehandling inleds vanligtvis med måltidsinsulin och vid behov tillsätts basinsulin.

Precisionsmedicin

Precisionsmedicin innebär att medicinska behandlingar skräddarsys så att vissa typer av patientgrupper får behandling som är optimerad efter gruppens specifika egenskaper. Monogen diabetes ligger i precisionsmedicinens framkant vad gäller diabetes; vid monogen diabetes bestäms patientgrupp och optimal behandling av diagnosen (3). Om en patient får diagnosen HNF1A-MODY, tar exempelvis repaglinid första platsen framför metformin när tablettmedicinering övervägs. I framtiden kan en mer exakt gruppindelning av patienter styra valet av läkemedelsbehandling också vid vanligare former av diabetes (Hakaste L, detta temanummer, s. 20). Även om precisionsmedicin inte eliminerar behovet av en individanpassad behandlingsplan som i slutändan görs av den behandlande

Tabell 1. De vanligaste MODY-typerna. HNF1A-MODY och GCK-MODY står tillsammans för minst 60 procent av alla MODY-fall. AD, nedärvs autosomalt dominant, således till ungefär hälften av barnen.

	nedärvningssätt	debutålder för diabetes	särskilt drag
HNF1A-MODY (MODY3)	AD	ungdom/(tidig) vuxen ålder	glukosen stiger markant efter måltider, medan HbA1c och fasteglukos länge kan vara normala
HNF4A-MODY (MODY1)	AD	ungdom/(tidig) vuxen ålder	som HNF1A-MODY, dessutom makrosomi och/eller hypoglykemi hos nyfödda mutationsbärare
GCK-MODY (MODY2)	AD	redan från födseln	är fasteglukosnivåerna lätt förhöjda under hela livet, medicinering behövs oftast inte
HNF1B-MODY (MODY5)	AD	mycket varierande	fynd av många andra organsystem, särskilt polycystiska njurar
MIDD	nedärvs alltid från modern (i mitokondrie-DNA)	varierar	hörselnedsättning och andra drag, symtombilden mycket varierande

läkaren, är precisionsmedicin ett användbart verktyg för att planera behandlingen.

Avslutning

MODY och andra monogena former av diabetes är sannolikt underdiagnostiserade. När det gäller en atypisk diabetiker är det värt att stanna upp och ifrågasätta en tidigare diagnos av typ 1- eller typ 2-diabetes. – Kan det ändå vara fråga om monogen diabetes? Rätt diagnos möjliggör skraddarsydd behandling.

Jag vill tacka avdelningsöverläkaren, docent Tiinamaija Tuomi för värdefulla kommentarer om detaljer i texten.

Jarno Kettunen

jarno.kettunen@helsinki.fi

Inga bindningar.

Referenser

1. Misra S, Owen KR. Genetics of Monogenic Diabetes: Present Clinical Challenges. *Curr Diab Rep.* 30 2018;18(12):141.
2. De Franco E. From Biology to Genes and Back Again: Gene Discovery for Monogenic Forms of Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *J Mol Biol.* 6.3.2020; 432 (5): 1535–50.
3. Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(5):769–777.
4. Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature.* 23.4.1992, 356 (6371): 721–722.
5. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature.* 5.12.1996, 384 (6608): 455–758.
6. Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature.* 5.12.1996, 384 (6608): 458–460.
7. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet.* December 1997; 17 (4): 384–385.
8. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia.* December 2010; 53 (12): 2504–08.
9. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, Dabelea D, Davis C, Dolan LM, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab.* Oktober 2013;98(10):4055–62.
10. Tattersall RB. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *QJ Med.* April 1974, 43 (170): 339–357.
11. Tattersall RB, Fajans SS. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* Januari 1975, 24 (1): 44–53.
12. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, Campbell MJ, Hyde C, Hattersley AT. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* Maj 2012; 55 (5): 1265–72.
13. Bellanné-Chantelot C, Lévy DJ, Carette C, Saint-Martin C, Riveline J-P, Larger E, et al. Clinical characteristics and diagnostic criteria of maturity-onset diabetes of the young (MODY) due to molecular anomalies of the HNF1A gene. *J Clin Endocrinol Metab.* Augusti 2011; 96 (8): E1346–51.
14. Thanabalasingham G, Pal A, Selwood MP, Dudley C, Fisher K, Bingley PJ, et al. Systematic assessment of etiology in adults with a clinical diagnosis of young-onset type 2 diabetes is a successful strategy for identifying maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care.* Juni 2012;35(6):1206–12.
15. Kettunen JLT, Rantala E, Dwivedi OP, Isomaa B, Sarelin L, Kokko P, et al. A multigenerational study on phenotypic consequences of the most common causal variant of HNF1A-MODY. *Diabetologia.* 24.12.2021;
16. Peixoto-Barbosa R, Reis AF, Giuffrida FMA. Update on clinical screening of maturity-onset diabetes of the young (MODY). *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 8.6.2020;12(1):50.
17. Stride A, Vaxillaire M, Tuomi T, Barbetti F, Njolstad PR, Hansen T, et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia.* Mars 2002;45(3):427–435.
18. Tuomi T, Honkanen EH, Isomaa B, Sarelin L, Groop LC. Improved Prandial Glucose Control With Lower Risk of Hypoglycemia With Nateglinide Than With Glibenclamide in Patients With Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 3. *Diabetes Care.* 1.2.2006;29(2):189–194.
19. Kettunen JLT, Tuomi T. Human Physiology of Genetic Defects Causing Beta-cell Dysfunction. *J Mol Biol.* 6.3.2020;432(5):1579–98.
20. Pearson ER, Boj SF, Steele AM, Barrett T, Stals K, Shield JP, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene. *PLoS Med.* April 2007; 4 (4): e118.
21. Fajans SS, Bell GI. Macrosomia and neonatal hypoglycaemia in RW pedigree subjects with a mutation (Q268X) in the gene encoding hepatocyte nuclear factor 4alpha (HNF4A). *Diabetologia.* December 2007; 50 (12): 2600–01.
22. Bockenhauer D, Jaureguierry G. HNF1B-associated clinical phenotypes: the kidney and beyond. *Pediatr Nephrol.* 8.7.2015; 31 (5): 707–714.
23. Clissold RL, Hamilton AJ, Hattersley AT, Ellard S, Bingham C. HNF1B-associated renal and extra-renal disease—an expanding clinical spectrum. *Nat Rev Nephrol.* Februari 2015; 11 (2): 102–112.
24. Kettunen JLT, Parviainen H, Miettinen PJ, Färkkilä M, Tamminen M, Salonen P, et al. Biliary Anomalies in Patients With HNF1B Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1.6.2017;102(6):2075–82.
25. Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabetes.* Februari 2015; 16 (1): 1–9.
26. Yee ML, Wong R, Datta M, Fazio TN, Mohammad Ebrahim M, Mcnamara EC, et al. Mitochondrial disease: an uncommon but important cause of diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* [Internet]. 24.9.2018 [refererat 20.12.2020]; Tillgänglig på <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169542/>
27. Kettunen JLT, Miettinen PJ, Laitinen K, Tikkanen M, Tuomi T. MODY-diabetes ja raskaus. *Duodecim.* 2018;2018(134):2015–25.
28. Delvecchio M, Pastore C, Giordano P. Treatment Options for MODY Patients: A Systematic Review of Literature. *Diabetes Ther.* 24.6.2020;

Summary

Maturity-onset diabetes of the young (MODY)

Monogenic diabetes results from a rare gene variant in a single gene. The most common form of monogenic diabetes is MODY, which is divided into subtypes of the affected gene. GCK-MODY and HNF1A-MODY are the two most frequent subtypes.

The characteristic feature of GCK-MODY is mild and persistent fasting hyperglycemia from birth. Patients do not generally require medical treatment. A typical patient with HNF1A-MODY, on the other hand, presents with diabetes in adolescence or early adulthood. Postprandial glucose excursions are common, whereas fasting glucose levels can remain normal for years.

The molecular diagnosis of monogenic diabetes allows for individual tailoring of treatment.

Graviditetsdiabetes – ett tilltagande obstetriskt dilemma med betydande konsekvenser för folkhälsan

SENJA MASALIN OCH MERJA K. LAINE

Graviditetsdiabetes (GDM) definieras som hyperglykemi av olika grad som uppträder för första gången under pågående graviditet. Till de traditionella riskfaktorerna hör bland andra hög ålder, övervikt och fetma hos modern, diabetes hos nära släktingar eller etniskt ursprung med hög förekomst av diabetes. Utöver dessa har det rapporterats ett flertal andra faktorer som eventuellt kan öka risken för GDM men som undersökts mer sparsamt eller med något motstridiga resultat, däribland kort kroppslängd, låg födelsevikt och låg socioekonomisk status hos modern. Prevalensen av GDM har ökat dramatiskt under det senaste decenniet. I Finland drabbas i dagläget en femtedel av gravida kvinnor av störningen. Då GDM är förknippad med ett flertal skadliga hälsokonsekvenser på såväl kort som lång sikt för både modern och hennes barn utgör GDM inte bara en utmaning inom obstetrikens utan även ett stort problem för folkhälsan. Att identifiera riskfaktorer, såväl traditionella som icke-traditionella, är väsentligt för en alltmer målinriktad prevention och behandling av de kvinnor som löper störst risk att utveckla GDM.

Inledning

För två hundra år sedan rapporterades det förmodligen för första gången i litteraturen om diabetes som förekommer under graviditeten. Det var en kvinna som under tre graviditeter efter varandra hade konstaterats ha upplevt intensiv törst och uttalad glukosuri och som hade fött ett barn som vägde upp till 5,5 kg (1). På 1950-talet erkändes graviditetsdiabetes (GDM) som en egen entitet då man konstaterat att även asymtomatisk eller lindrig hyperglykemi under graviditeten kan ha skadliga effekter för moderns och fostrets hälsa (1). GDM definieras idag som hyperglykemi av

olika grad som uppträder för första gången under graviditeten och utesluter såväl diabetes typ 1 och diabetes typ 2 som föregått graviditeten eller som diagnostiseras under pågående graviditet (2). Trots att väsentliga framsteg i fråga om prognos och behandling uppnåtts under decennier av intensiv forskning kvarstår GDM som ett betydande obstetriskt dilemma med skadliga kort- och långsiktiga konsekvenser för moderns och barnets hälsa (3, 4). I Finland drabbas en femtedel av gravida kvinnor av GDM (5). Under det senaste decenniet har prevalensen ökat dramatiskt, vilket delvis kan förklaras av stigande ålder och tilltagande grad av övervikt bland födande kvinnor (5). Att identifiera riskfaktorer är väsentligt med tanke på en så effektiv prevention och behandling som möjligt för att bekämpa den pågående epidemin av GDM.

SKRIBENTERNA

Senja Masalin, medicine doktor, Hagalunds
hälsostation, Esbo stad

Merja K. Laine, biträdande professor i allmän-
medicin och primärvård, Helsingfors universitet;
överläkare, enheten för allmänmedicin, HUS.

Prevalens

På global nivå varierar prevalensen av GDM från någon procentenhet till nästan 40 procent beroende på diagnostiska kriterier och screeningmetod (tabell 1) (6, 7). I Finland

Tabell 1. Prevalens av graviditetsdiabetes (%) globalt, inom Europa och i de nordiska länderna (tabellen bearbetad utifrån Internationella diabetesfederationen IDF:s atlas, 10:e upplagan (7), de nationella nordiska födelseregistren 2018–2019 och Senja Masalins doktorsavhandling från 2021, tillgänglig på <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-6967-9>.

Globalt (IDF 2021)		Europa (IDF 2021)		De nordiska länderna (nationella födelseregister 2018–2019)	
Afrika	13,0	Belgien	5,2	Danmark	4,6 (2018)
Central- och Syd-amerika	15,8	Frankrike	8,8	Finland	20,6 (2019)
		Holland	28,2	Norge	5,1 (2019)
Europa	15,0	Irland	11,3	Sverige	5,0 (2018)
Mellanöstern och Nordafrika	14,1	Italien	14,3		
Nordamerika och Karibien	20,7	Kroatien	4,3		
Sydostasien	25,9	Polen	9,4		
		Spanien	32,8		
		Storbritannien	20,6		
		Turkiet	9,5		
		Ungern	12,8		

ökade antalet diagnostiserade fall av GDM från 11,2 till 20,6 procent mellan 2010 och 2019 på basis av ett avvikande värde i ett 2 timmars sockerbelastningsprov (OGTT) (5).

Glukosmetabolismen vid normal graviditet och patofysiologin bakom graviditetsdiabetes

För att trygga fostrets tillväxt och närings-tillförsel samt för att tillgodose den gravida kvinnans ökade energibehov under graviditet, förlossning och amning genomgår modern mångfasetterade fysiologiska förändringar i metabolismen av glukos, fettsyror och aminosyror (8).

Det växande fostret är, under avsaknad av en egen signifikant glukoneogenes, beroende av moderns plasmaglukos som primär energikälla (9). Under multifaktoriell påverkan, det vill säga ökande fettvävnad hos den gravida kvinnan, tilltagande nivåer av hormoner utsöndrade från moderkakan, tillväxtökande hormoner och proinflammatoriska cytokiner, karakteriseras en normal graviditet av ökad insulinresistens som tilltar under den senare hälften av graviditeten för att motsvara en nivå som kan observeras i patienter med diabetes typ 2 (10). Den ökande graden av insulinresistens medför, till följd av avtagande perifer insulinkänslighet, minskat upptag av glukos i moderns perifera vävnader och ökad endogen

glukoneogenes (11). För att den gravida kvinnan trots den tilltagande insulinresistensen ska kunna bibehålla normal glukoshomeostas har studier påvisat en kraftig kompensatorisk insulinrespons på glukos genom en robust plasticitet i form av hypertrofi och hyperplasi av betacellerna i pankreas (10, 11). Efter förlossningen återetableras i de flesta fall de förändringar som skett i glukos- och insulinmetabolismen för att motsvara omständigheterna före graviditeten (11, 12).

GDM kännetecknas av en heterogen störning i glukosmetabolismen som uppträder i olika grad på grund av bakomliggande kronisk insulinresistens eller dysfunktion av betacellerna i pankreas utlöst av den metabola belastning som graviditeten medför (11) (figur 1). Majoriteten av kvinnor som utvecklar GDM (> 80 procent) lider av kronisk insulinresistens och en eventuell subklinisk metabol störning i form av försämrad perifer insulinkänslighet redan före graviditeten (10, 13). Under graviditetens förlopp utvecklas klinisk eller patologisk hyperglykemi till följd av en otillräcklig kompensatorisk insulinsekretion som den metabola påfrestningen av graviditeten utlöst (10). I det långa loppet tros den kroniska insulinresistensen kunna "trötta ut" betacellerna i pankreas, vilket i sin tur kan leda till en ytterligare obalans i insulin- och glukosmetabolismen och därmed bidra till en framtida utveckling av diabetes typ 2 (10, 14).

I en minoritet av GDM-fallen, mindre än 10 procent, uppstår betacellsdestruktionen till följd av en autoimmun reaktion (10). Hos en annan minoritet, mindre än 5 procent, tros avvikelser i betacellernas antal eller funktion orsakas av monogen diabetes och autosomala mutationer (10, 13).

Riskfaktorer

Till de traditionella riskfaktorerna för GDM hör bland andra tilltagande ålder, övervikt och fetma hos modern, förekomst av diabetes inom familjen eller hos nära släktingar, förekomst av GDM eller makrosomi vid tidigare graviditet (13) samt ofta även etniskt ursprung med hög förekomst av diabetes (13, 14) (tabell 2). Utöver dessa erkända riskfaktorer har ett flertal andra faktorer och deras samband med GDM undersökts, om även mera sparsamt eller med motstridiga resultat. Av dessa icke-traditionella riskfaktorer kan nämnas bland andra kort kroppslängd (15), låg födelsevikt (14) och låg socioekonomisk status hos modern (16) (tabell 2). Trots att Världshälsoorganisationen WHO nyligen utlyst rökning som en eventuell riskfaktor för diabetes typ 2 (<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>) uppvisar forskningen motstridiga resultat i förhållandet mellan rökning under graviditet och GDM (17, 18).

Diagnostik och behandling

Diagnostik

År 1964 definierades GDM av WHO som hyperglykemi konstaterad under graviditet (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/85775>).

Diagnosen skulle ställas utifrån ett sockerbelastningsprov (oral glucose tolerance test, OGTT) med referensvärden som motsvarade kriterierna för diabetes hos icke-gravida. Samma år publicerades för första gången lägre diagnostiska kriterier avsedda specifikt för GDM av O'Sullivan and Mahan i USA (1). Trots intensivt forskningsarbete som pågått alltsedan dess har ingen konsensus gällande optimala diagnostiska kriterier på global nivå ännu uppnåtts (19), förmodligen främst på grund av debatterna kring den kliniska betydelsen av lindrig GDM och kostnadseffektiva frågeställningar gällande diagnostik och behandling (13). Diagnostik och screening av GDM varierar än idag mellan olika länder, vilket till stor del kan bero på expertorganisationernas varierande rekommendationer.

I Finland tillämpades fram till 2008 en riskfaktorbaserad screeningstrategi. Man har kunnat påvisa att 40 procent av GDM-patienterna med en riskfaktorbaserad screening förblev odiagnostiserade (20). År 2008 publicerades en rekommendation för god medicinsk praxis vid graviditetsdiabetes och den uppdaterades 2013 (13). Enligt rekommendationerna ska alla gravida kvinnor i Finland screenas med 75g 2h OGTT, det vill säga med intag av 75 gram glukos och mätning av blodsockret såväl före (fasteglukos) som 1 och 2 timmar senare (postprandiell glukos). Testet görs efter 12 timmars fasta mellan graviditetsveckorna 24 och 28 utom på de gravida kvinnor som löper låg risk att utveckla GDM (med andra ord dels förstföderskor som är under 25 år, har ett BMI på 18,5–24,9 kg/m² och inte har diabetes inom familjen eller bland nära släktingar, dels omföderskor som är yngre än 40 år, har ett

Tabell 2. Riskfaktorer för graviditetsdiabetes (tabellen bearbetad utgående från referenserna (2, 13, 14, 16, 18) och Senja Masalins doktorsavhandling från 2021, tillgänglig på <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-6967-9>).

Traditionella	– hög ålder – övervikt och fetma – förekomst av diabetes typ 2 hos nära släktingar – etniskt ursprung med hög förekomst av diabetes; Afrika, Sydästen, Mellanöstern – polycystiskt ovariesyndrom – glukosuri – tidigare GDM eller barn med makrosomi.
Icke-traditionella – sparsamt undersökta eller med motstridiga resultat	– kort kroppslängd – låg födelsevikt – multiparitet – låg socioekonomisk status – rökning.

GDM, graviditetsdiabetes.

Tabell 3. Screening och diagnostik av graviditetsdiabetes i Finland (12).

Graviditetsvecka 12–16	2 timmars OGTT utförs, om ett av nedanstående tillstånd uppfylls: – tidigare graviditetsdiabetes – kroppsmasseindex (BMI) ≥ 35 kg/m² – glukosuri – oral glukokortikoidmedicinering – förekomst av diabetes typ 2 inom familjen eller bland nära släktingar – polycystiskt ovariesyndrom.
Graviditetsvecka 24–28	2 timmars OGTT utförs på alla, utom på – förstföderskor, som är under 25 år, har ett kroppsmasseindex (BMI) < 25 kg/m² och inte har diabetes inom den nära släkten – omföderskor, som är under 40 år, har ett kroppsmasseindex (BMI) < 25 kg/m² och inte har en anamnes av tidigare GDM eller barn med makrosomi.
Diagnostiska kriterier vid 2 timmars OGTT med 75 g glukos	Diagnosen ställs utifrån minst ett avvikande värde: – fasteplasmaglukos (0 timme) $\geq 5,3$ mmol/l – 1 timmes värde plasmaglukos ≥ 10 mmol/l – 2 timmars värde plasmaglukos $\geq 8,6$ mmol/l.

OGTT (oral glucose tolerance test), oralt sockerbelastningsprov.
GDM, gestationsdiabetes.

BMI under 25 kg/m² och inte har en anamnes av tidigare GDM eller makrosomi). Gravida kvinnor som löper hög risk att utveckla GDM ska däremot screenas tidigare, nämligen mellan graviditetsveckorna 12 och 16 (med andra ord de som har en anamnes av tidigare GDM eller PCOS, ett BMI över 35 kg/m², glukosuri, oral glukokortikoidbehandling eller diabetes inom familjen eller bland nära släktingar) (tabell 3). De diagnostiska tröskelvärdena (venösa plasmavärden) vid 2 timmars OGTT med 75 gram glukos är följande:

- fasteglukos $\geq 5,3$ mmol/l
- 1 timmes postprandiell glukos $\geq 10,0$ mmol/l
- 2 timmars postprandiell glukos $\geq 8,6$ mmol/l.

För diagnos av GDM krävs det ett avvikande värde.

Behandling

Grunden för behandlingen är uppföljning av blodsockervärdena samt kostbehandling som i initialskedet av diagnosen påbörjas inom primärvården. Glukosvärdena ska ligga under 5,5 mmol/l före frukost och andra stora måltider och under 7,8 mmol/l en timme efter en måltid. Avsikten är att med dessa referenser screena fram de GDM-kvinnor, för vilka kostbehandlingen är otillräcklig och som därför har ett behov av medicinering (13).

Även om forskningsunderlag för optimal kost än så länge saknas, rekommenderas hälsosam kost bestående av mycket fibrer, omätade fetter, protein från grönsaker, fisk, höna

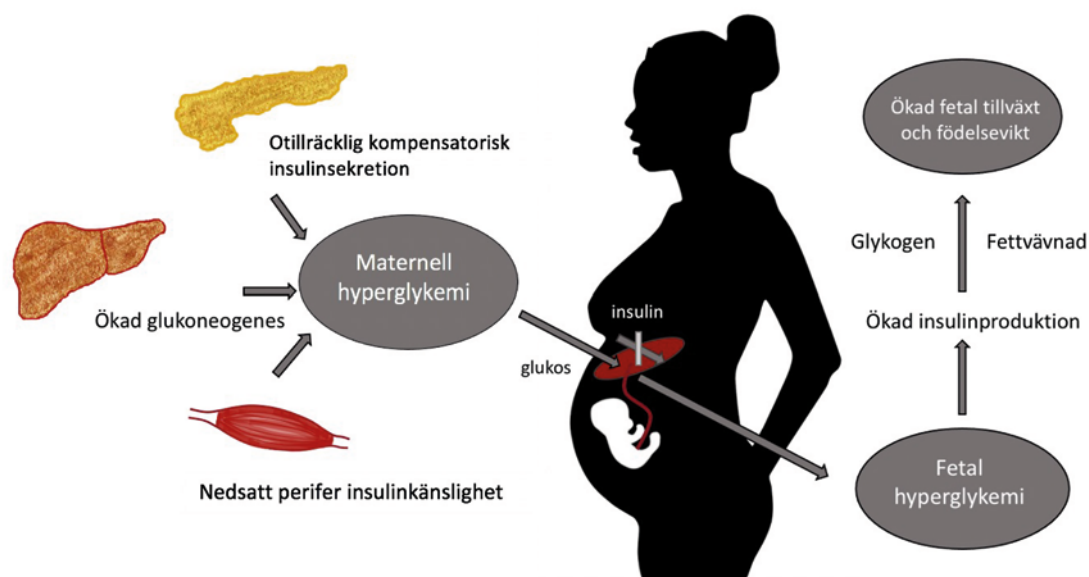
och köttprodukter med låg fetthalt. Syftet med kosten är bland annat att trygga tillräcklig energitillförsel för modern och fostret, sänka risken för makrosomi, upprätthålla normoglykemi och minska behovet av medicinering. Om kostbehandlingen är otillräcklig påbörjas medicinering med metformin eller insulin inom den specialiserade sjukvården, där den obstetriska uppföljningen och tidpunkten för förlossningen med hänsyn till moderns och fostrets hälsa läggs fast (13). Gravida kvinnor utan konstaterade obstetriska komplikationer ska uppmuntras att ägna sig åt måttlig motion som ett led i en hälsosam livsstil. Vidare ska viktökningen under graviditeten följa rekommendationerna utgående från BMI före graviditeten (13).

Konsekvenser av graviditetsdiabetes

Konsekvenser på kort sikt

År 2008 publicerades studien HAPO (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes), som omfattade 25 500 gravida kvinnor och undersökte de omedelbara obstetriska komplikationerna av hyperglykemi under graviditeten (21). Studien visade på en lineärt ökande risk utan ett specifikt tröskelvärde för flera av komplikationerna.

Till de mest kända kortsiktiga konsekvenserna av GDM för modern hör en ökad risk för blodtrycksproblematik och pre-eklampsi, operativa förlossningar, vaginala förloss-



Figur 1. Patofysiologin bakom graviditetsdiabetes och fetal makrosomi (11, 23).

ningsskador och igångsatta eller för tidiga förlossningar (<37 graviditetsveckor) (4, 21) (tabell 4). Dessutom har ett samband mellan GDM och depressiva symtom rapporterats i nyligen publicerade studier (22).

Av de peri- och neonatala konsekvenserna är förmodligen ökad risk för makrosomi den mest uttalade. Trots att man idag erkänner att patofysiologin bakom makrosomi påverkas av flera faktorer har glukosmetabolismen en avsevärd betydelse för fostrets tillväxt. Enligt en modifiering av den danska epidemiologen Jørgen Pedersens hypotes leder hyperglykemi hos en gravid kvinna till ökad transplacentalt tillförsel av glukos till fostret, vilket i sin tur ger upphov till hyperinsulinism hos fostret, likaså till ökat upptag och lagring av glukos,

vilket leder till markant tillväxt hos fostret eller makrosomi (23) (figur 1). Utöver makrosomi är risken för bland annat axeldystokier, nyckelbensfrakturer, skador på brakialplexus (Erbs förlamning) samt behov av neonatal intensiv- och avdelningsvård till följd av hypoglykemi, andningssvårigheter och hyperbilirubinemi vanligare bland nyfödda GDM-barn (4, 23) (tabell 4).

Konsekvenser på lång sikt

GDM ökar risken för framtida diabetes typ 2. I en metaanalys publicerad 2020 rapporteras en 10-faldig risk bland kvinnor med en historia av GDM jämfört med normoglykema kvinnor (24). En finsk studie rapporterar att hälften av kvinnorna med GDM insjuknade i diabetes

Tabell 4. Konsekvenser av graviditetsdiabetes (3, 4, 23).

På kort sikt:	Modern, ökad risk för – kejsarsnitt – operativa förlossningar – induktion av förlossning – preeklampsi.	Barnet, ökad risk för – makrosomi och LGA-barn – axeldystoki och Erbs förlamning – prematura födslar – neonatal avdelningsvård till följd av hypoglykemi, ikterus, andningssvårigheter – kongenitala anomalier.
På lång sikt:	ökad risk för – diabetes typ 2 – metabola syndromet – kardiovaskulära sjukdomar.	ökad risk för – avvikande glukosmetabolism – diabetes typ 2 – metabola syndromet – övervikt och fetma.

LGA (large for gestational age), stor för graviditetsåldern.

typ 2 under en uppföljningsperiod på 23 år (25). Risken att utveckla diabetes typ 2 ökar bland annat med stigande ålder och svårighetsgraden av GDM. Risken är högre hos kvinnor vars GDM krävt insulinbehandling (13, 25). Även risken för att senare i livet få metabola syndromet (3) och kardiovaskulära sjukdomar (3) är uttalad hos kvinnor med GDM (tabell 4).

Sedan 1980-talet har den intrauterina omgivningen konstaterats ha långsiktiga konsekvenser för individens framtida hälsa (26). I enlighet med DOHaD-hypotesen (developmental origins of health and disease) betonas den tidiga programmeringen och plasticiteten av fetala organ under kritiska perioder av utvecklingen, som kan påverkas av hormonella och näringsmässiga faktorer samt av epigenetiska mekanismer (26). GDM-mödrars barn har konstaterats ha ökad risk för onormal glukosmetabolism och diabetes typ 2 (27), eventuellt till följd av fetala pankreasmodifikationer och därav följande funktionsstörningar i senare ålder på grund av intrauterin hyperglykemi (27). Även risken för metabola störningar, övervikt och fetma har rapporterats vara förhöjd. (3, 27) (tabell 4). Under ett tidigare skede av forskning debatteras även eventuell påverkan på den neurokognitiva utvecklingen hos GDM-barn (27).

Prevention

Forskningsresultaten angående prevention av GDM har varit motstridiga under det senaste decenniet. Detta har delvis förklarats av varierande tidpunkt för intervention, då man kunnat konstatera att livsstilsinterventioner påbörjade i ett senare skede av graviditeten ofta varit otillräckliga (28). Med andra ord har vikten av god hälsa redan före en eventuell graviditet i hög grad lyfts fram, eftersom man kunnat påvisa att moderns hälsa före graviditeten även har långsiktiga och betydande effekter på barnets hälsa (29). I enlighet med rekommendationen för god medicinsk praxis betonas optimal vikt-kontroll före graviditeten som en väsentlig faktor för att minska risken för GDM (13). Likväl betonas det att en eventuell livsstilsbehandling som initieras omedelbart under tidig graviditet och består av måttlig fysisk aktivitet och hälsosam kost i syfte att motverka en kraftig viktuppgång kan minska risken för såväl GDM som makrosomi. På samma sätt ska kvinnor med en historia av GDM uppmuntras att satsa på vikt-nedgång

efter förlossningen och att bibehålla de hälsosamma levnadsvanorna för att förebygga framtida diabetes typ 2 (13).

Med hänsyn till den dramatiska ökningen av GDM, de omedelbara obstetriska, peri- och neonatala komplikationerna och de långsiktiga konsekvenserna för moderns och barnets hälsa är GDM ett stort problem för folkhälsan. Enligt en kostnadsberäkning publicerad av Institutet för hälsa och välfärd (THL) 2013 kunde 240 000 euro per person sparas in, om GDM kunde förebyggas (30). Att i ett så tidigt skede som möjligt finna de patienter som löper högst risk att utveckla GDM är därför av största vikt för en målinriktad livsstilsbehandling på individnivå med en samlad positiv effekt för såväl folkhälsan som framtida generationers metabola hälsa.

Senja Masalin

senja.masalin@fimnet.fi

Merja K. Laine

merja.k.laine@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Mestman J. Historical Notes on Diabetes and Pregnancy. *The Endocrinologist*. 2002;12:224-42.
2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-s31.
3. Malcolm J. Through the looking glass: gestational diabetes as a predictor of maternal and offspring long-term health. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(4):307-11.
4. Farrar D, Simmonds M, Bryant M, Sheldon TA, Tuffnell D, Golder S, et al. Hyperglycaemia and risk of adverse perinatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2016;354:i4694.
5. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos THL. Perinataaltilasto: synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2019. Tilastoriportti, SVT: 48/2020. Available online at: <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2020112092125>.
6. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):7.
7. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edition. Brussels, Belgium: 2021. Available online at: <https://www.diabetesatlas.org> (assessed 2/2022).
8. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009;14(2):66-71.
9. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP. Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine*. 2002;19(1):13-22.
10. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115(3):485-91.
11. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(11).
12. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovic L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-49.
13. Working group set up by the Finnish Medical Society Duodecim. [Update on current care guideline: gestational diabetes]. *Duodecim*. 2013;129(17):1798-9.
14. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(2):103-13.

-
15. Arafa A, Dong JY. Maternal height and risk of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol.* 2019;56(7):723-8.
 16. Rönö K, Masalin S, Kautiainen H, Gissler M, Raina M, Eriksson JG, et al. Impact of maternal income on the risk of gestational diabetes mellitus in primiparous women. *Diabet Med.* 2019;36(2):214-20.
 17. Wang JW, Cao SS, Hu RY, Wang M. Association between cigarette smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;1-10.
 18. Masalin S, Kautiainen H, Gissler M, Pennanen P, Eriksson JG, Laine MK. Impact of smoking on gestational diabetes mellitus and offspring birthweight in primiparous women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020.
 19. Caissutti C, Berghella V. Scientific Evidence for Different Options for GDM Screening and Management: Controversies and Review of the Literature. *BioMed research international.* 2017;2017:2746471.
 20. Pöyhönen-Alho MK, Teramo KA, Kaaja RJ, Hiilesmaa VK. 50gram oral glucose challenge test combined with risk factor-based screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(1):34-7.
 21. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
 22. Azami M, Badfar G, Soleymani A, Rahmati S. The association between gestational diabetes and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;149:147-55.
 23. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 2:14-20.
 24. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2020;369:m1361.
 25. Auvinen AM, Luiro K, Jokelainen J, Järvelä I, Knip M, Auvinen J, et al. Type 1 and type 2 diabetes after gestational diabetes: a 23 year cohort study. *Diabetologia.* 2020;63(10):2123-8.
 26. de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2006;46(1):4-14.
 27. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia.* 2016;59(7):1396-9.
 28. Zhang C, Rawal S, Chong YS. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia.* 2016;59(7):1385-90.
 29. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker D, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet.* 2018;391(10132):1830-41.
 30. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos THL. T Hakulinen-Viitanen (toim.). Äitiysneuvolaopas - suosituksia äitiysneuvolatoimintaan. Available online at: <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-972-5>.

Summary

Gestational diabetes mellitus – an increasing obstetrical dilemma with significant implications on public health

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as hyperglycemia detected for the first-time during pregnancy, excluding overt diabetes mellitus. During the past decade the prevalence of GDM has been dramatically increasing, at least partly due to an increase in childbearing age and obesity. Hence, GDM is a significant obstetrical dilemma and a serious public health concern with several adverse short- and long-term health consequences on both the mother and her offspring. Identifying risk factors and women at highest risk is essential for an effective prevention and more targeted treatment of GDM.

Primärvårdens roll i behandlingen av diabetes – med särskild tonvikt på äldre personer med diabetes

LENA THORN

Primärvården har en central roll i preventionen av såväl diabetes som dess riskfaktorer och ansvarar därutöver för majoriteten av diabetesvården. Behandlingen av diabetes är interprofessionell och sker både individuellt och i grupp med allt större ansvar lagt på patienten själv. Behandlingsmålen läggs upp individuellt med beaktande av patientens ålder, diabetestyp, övriga sjukdomsburda och psykosociala resurser för att förebygga senkomplikationer och upprätthålla god livskvalitet och funktionsförmåga. Över hälften av de med diabetes är i dag över 65 år och en fjärdedel över 75 år. För äldre personer med diabetes blir helhetsbedömningen allt viktigare eftersom multimorbiditet och polyfarmaci är mer regel än undantag. Fokus behöver läggas på den totala sjukdomsburdan, funktionsförmågan, kognitionen och den förväntade livslängden. När det finns behov överväger man reducering av läkemedelsbehandling, särskilt läkemedel som förorsakar hypoglykemier, till fördel för patienten.

Inledning

En halv miljon finländare beräknas lida av diabetes. Största delen har typ 2-diabetes men också andra former av diabetes, såsom typ 1-diabetes och graviditetsdiabetes, har blivit vanligare. Majoriteten av diabetesvården axlas av primärvården. Vården vid diabetes beräknas stå för cirka 15 procent av våra sjukvårdskostnader, varav merparten består av behandling av diabeteskomplikationer inom den specialiserade sjukvården. (1) En stor del av personer med diabetes har en lindrig sjukdom och är inte själva medvetna om sin diabetes (2). År 2020 hade totalt 377 000 personer rätt att få läkemedelsersättning för diabetes. För en medelstor kommun som Sibbo med 21 900 invånare, där undertecknad verkar, var siffran 1 215 personer med diabetes (5,5 procent). (3) Siffran har stigit 3,6-faldigt de senaste 20 åren (3) och medför stora utmaningar för organi-

seringen av vården. Diabetesvården har blivit alltmer patientorienterad och patienterna förväntas ta allt större ansvar för sin friskvård med stöd från hälsovårdspersonal (4).

Primärvårdens uppgifter och olika nivåer av prevention

Primärvården har en central roll i behandlingen av diabetes. Primärvården ansvarar nämligen för prevention av diabetes från fosterstadiet till livets slutskede (tabell 1). De preventiva åtgärderna startar på befolkningsnivå redan i barn- och ungdomen inom mödrarådgivningen, barnrådgivningen samt inom skol- och studerandehälsovården. Samarbete bedrivs med de övriga sektorerna i kommunerna för att främja hälsosamma levnadsvanor bland befolkningen. Målsättningen är att minska ojämlikheter i hälsa och att stoppa ökningen av diabetesincidensen (5). Det är också viktigt att identifiera personer i riskzonen för diabetes för att kunna fokusera resurser och preventiva åtgärder kostnadseffektivt. För ändamålet har ett användbart kliniskt verktyg utvecklats, diabetesrisktestet (6). Många personer med förhöjd risk för diabetes har ännu inte utvecklat diabetes utan har något vi kallar för prediabetes, det vill säga ett förstadium till diabetes som med tiden för en del kan utvecklas till diabetes. Prediabetes känneteck-

SKRIBENTEN

Lena Thorn, MD, specialist i allmänmedicin, biträdande professor i allmänmedicin och primärvård, Helsingfors universitet; överläkare vid enheten för primärvård inom HUS; hälsovårdscentralläkare, Sibbo kommun.

Tabell 1. Olika nivåer av prevention inom primärvården sett ur diabetesvårdens perspektiv.

Primordial prevention	Förebygga uppkomsten av riskfaktorer för diabetes, till exempel övervikt, fysisk inaktivitet och ohälsosamma kostvanor. Fokus på barn och unga. Exempel från primärvården: rådgivning som ges i samband och samarbete med mödrarådgivning, barnrådgivning samt skol- och studerandehälsovård.
Primär prevention	Förebygga uppkomsten av diabetes genom att inverka på dess riskfaktorer. Fokus är på att identifiera personer med förhöjd risk, eventuellt med hjälp av diabetesrisktestet, personer med många riskfaktorer och de som redan har prediabetes eller tidigare graviditetsdiabetes. Riskfaktorerna påverkas genom livsstilsändringar och vid behov med läkemedelsbehandling.
Sekundär prevention	Förebygga uppkomsten av såväl akuta som kroniska komplikationer för personer med diabetes via screening av tidiga stadier av komplikationer (till exempel ögonbottenscreening, mätning av albuminuri) och behandling av riskfaktorerna för komplikationer (till exempel blodsockerbalans, högt blodtryck, dyslipidemi, fetma och rökning).
Tertiär prevention	Reducera effekten av diabetes och diabeteskomplikationer genom att minska lidande samt upprätthålla livskvalitet och funktionsförmåga via behandling och rehabilitering.
Kvartär prevention (24)	Skydda personer för behandlingar som sannolikt medför mer skada än nytta. Detta gäller såväl behandling av riskfaktorer hos personer som upplever sig vara friska som behandling av sköra, multisjuka personer med kort förväntad livslängd.

nas av förhöjt fasteblodsocker eller försämrad glukostolerans (förhöjt tvåtimmarvärde i sockerbelastningstest) och förekommer hos cirka 25 procent av personer i åldrarna 45–74 år (2). För de med prediabetes är behandlingen i första hand stöd i livsstilsändringar, vilket visats vara effektivt för att förebygga diabetes. Redan med relativt små förändringar kan vi åstadkomma en betydande riskminskning (7).

När diabetesdiagnosen ställs är det primärvården som ansvarar för merparten av diabetesvården, oberoende av diabetestyp. De patientgrupper som i huvudsak sköts av inom den specialiserade sjukvården är barn under 16 år, gravida med insulinbehandling, personer med insulinpumpbehandling samt vissa med en anhopning av svårare komplikationer, men i vissa fall kvarstår även då det koordinerande helhetsansvaret i primärvården. Primärvården har ansvar för alla diabetesrelaterade hjälpmedel, till exempel för blodsockermätning och insulininjektioner.

Behandlingsprinciper och behandlingsverktyg på hälsovårdscentralen

Behandlingen av diabetes är interprofessionell och våra nuvarande nationella och internationella behandlingsrekommendationer framhäver vikten av att lägga upp individuella behandlingsmål och planera vården och behandlingen individuellt (1, 8, 9). Fokus har flyttats från blodsockret till patienten. Vi behöver beakta dels levnadsvanor, vikt, blodtryck, blodfetter, fötter, ögonbottnar, mun- och tandhälsa,

arbetshälsa och körförmåga, dels komorbiditeter såsom fettlever, sömnapné, depression, ätstörningar, kognitiva problem, cancer och osteoporos (9). Vi behöver också beakta övriga sjukdomar som belastar personens hälsa och se patienten som en helhet. Det är också viktigt att vi kommer ihåg att beakta patientens psykosociala resurser då vi planerar behandlingen tillsammans med patienten. Vårdpersonalens roll har blivit alltmer coachande och patienten förväntas bära huvudansvaret för sin friskvård. Diabetesvården utvecklas i rask takt och blir alltmer teknisk och ställer större krav på vårdpersonalens kunskande. Å andra sidan medför de tekniska lösningarna nya möjligheter och underlättar vården på många vis.

Det är många yrkesgrupper som deltar i vården av diabetespatienter på hälsovårdscentralen. De som bär huvudansvaret är diabetesskötare, sjukskötare, hälsovårdare och läkare. Vården organiseras väldigt olika i kommunerna enligt resurser, vårdmodell och samarbete med den specialiserade sjukvården. I många kommuner finns det diabetesteam bestående av diabetesskötare och diabetesläkare som ansvarar för vården av de mer utmanande fallen, som till exempel personer med insulinbristdiabetes. Andra yrkesutbildade personer som deltar i vården är bland annat fysioterapeuter, psykiatriska sjukskötare samt yrkesutbildade personer inom mun- och tandhälsa. Vården sker inte enbart i hälsovårdscentralens lokaler utan också inom hemvården och hemsjukvården, på serviceboenden och på akutavdelningar inom primärvården. Förutom individuell vård kan vården också ordnas i

grupp. Exempel på detta är grupper till stöd för livsstilsändringar såsom viktnedgång och tobaksavvänjning. Det är också vanligt att ordna grupper för nyinsjuknade för att möjliggöra mångsidig information varierat med kamrattstöd.

Målsättningen med behandlingen

När vi behandlar personer med diabetes är vårt fokus lagt på en säker och så jämn blodsockernivå som möjligt som kan uppnås för att undvika hypoglykémier och symtomgivande höga blodsockervärden. På lång sikt strävar vi efter att förebygga kroniska diabeteskomplikationer såsom diabetisk njursjukdom, ögonsjukdom och nervsjukdom samt hjärt- och kärlsjukdomar genom att förebygga, identifiera och behandla riskfaktorerna för dessa. En viktig målsättning är också att patienten ska ha god livskvalitet och god funktionsförmåga (1).

Trots att våra behandlingsmöjligheter blir allt bättre och säkrare är det en stor utmaning att nå de behandlingsmål vi sätter upp. Vi vet att en stor del av våra patienter inte når de önskade målen och här spelar många faktorer in. En del har att göra med patienten själv såsom svårigheter med följsamhet, psykosociala faktorer och övriga sjukdomar (10). Andra faktorer beror på vårt system, till exempel vårdkostnader såsom läkemedelskostnader (11, 12) samt brister i kontinuitet och tillgänglighet i vården. För det tredje står också läkaren för en del av problemet med det som kallas klinisk tröghet, det vill säga tröghet i att påbörja och intensifiera behandling när det finns behov för det (13).

För en del patienter kan det vara ändamålsenligt att sträva efter mindre stränga mål, särskilt om behandlingen medför biverkningar eller problem. Vi behöver beakta patientens

förväntade livslängd när vi bedömer risken för att utveckla diabeteskomplikationer. Diabeteskomplikationer utvecklas under en längre tidsperiod och för äldre personer kan det vara mer relevant att fokusera på mål såsom livskvalitet och upprätthållande av funktionsförmåga i stället för förebyggande av senkomplikationer (14).

Särskilda utmaningar i behandlingen av äldre personer med diabetes

Vår befolkning åldras och under de senaste 20 åren har andelen personer över 65 år ökat med cirka 50 procent. Eftersom diabetes ökar med åldern blir också antalet personer med diabetes fler. Om vi tar Sibbo som exempel är i dagens läge över hälften av personerna med diabetes över 65 år (678; 56 procent) och mer än en fjärdedel (338; 28 procent) över 75 år (3). Detta betyder att vi för en stor del av personerna med diabetes behöver beakta åldrandets inverkan på behandlingen. De nationella behandlingsrekommendationerna behandlar detta, om än rätt ytligt (1). Mer omfattande rekommendationer finns i den amerikanska behandlingsrekommendationen som ägnar ändamålet en hel sektion (14). Här bör det noteras att ingendera rekommendationen behandlar äldre personer med typ 1-diabetes, som även de blir allt fler och har helt egna utmaningar i vården och behandlingen. Huvudpunkterna i behandlingsrekommendationerna finns sammanställda i tabell 2. Det centrala är att inte koncentrera sig på ålder utan på patienten som helhet med fokus på sjukdomsbyrda, funktionsförmåga, kognition och förväntad livslängd. Om en äldre person inte har andra sjukdomar som inverkar på den förväntade livslängden och klarar sig

Tabell 2. Behandlingsmål för äldre personer med diabetes anpassade efter behandlingsrekommendationerna från American Diabetes Association (14) och våra nationella rekommendationer för god medicinsk praxis (1).

Patientgrupp	HbA1c	Fastebloodsocker	Blodtryck	Lipider
"Frisk", enstaka sjukdomar, god fysisk och kognitiv funktionsförmåga	< 53–58 mmol/mol	< 7 mmol/l	< 140/80 (< 130/80*) mmHg	Statin om lämplig
Multisjuk, utmaningar i dagliga funktioner, lindriga kognitiva problem	< 58–69 mmol/mol	5–8 mmol/l	< 140/90 mmHg	Statin om lämplig
Serviceboende, svåra kroniska sjukdomar, medelsvår demenssjukdom	Behandlingsbeslut baserar sig på att undvika låga och symtomatiska höga värden	5–10 mmol/l	< 150/90 mmHg	Bedöm om behovet är ändamålsenligt
* Strängare mål kan övervägas om de kan nås utan problem.				

självständigt, kan behandlingsmålen vara desamma som för yngre personer. Ju fler och ju svårare sjukdomar personer har samt ju sämre funktionsförmågan är, desto noggrannare behöver man överväga aspekter av tertiär och kvartär prevention (tabell 1 och 2). Finns det möjlighet att stödja patientens mående via rehabilitering? Mår patienten bättre om vi lättar på behandlingskraven, minskar medicinerings- och sänker behandlingsmålen? Är den samlade behandlingen av personen och personens alla sjukdomar vettig (15, 16)?

Se upp för hypoglykemier

Äldre personer har fler problem med överbehandling snarare än med underbehandling av diabetes. Särskilt hypoglykemier ger problem och äldre personer har försämrade förmåga att känna igen dem på grund av autonom dysreglering, fragilitet, kognitiva utmaningar, multimorbiditet och polyfarmaci (17, 18). För äldre personer orsakar hypoglykemier dessutom fler vårdperioder än hyperglykemier (19). Hypoglykemier kan vara svårare att identifiera hos äldre personer, eftersom de klassiska hypoglykemisymtomen ofta uteblir och hypoglykemierna i stället antingen är symptomfria eller följs av diffusare symptom som balanssvårigheter, koordinationssvårigheter, dubbelbilder och andra synrubbingar samt talsvårigheter och ofta kan misstolkas som något annat (18). De förorsakas främst av läkemedel, såsom insulin och sulfonylurea, i kombination med för strikt blodsockerbalans. Sulfonylurea används i dagens läge relativt lite (12) men insulin används frekvent också hos äldre personer, eftersom läkemedelsrepertoaren hos dem ofta begränsas av ålders-

Tabell 3. Dags att minska: minnesregel för när det är dags att överväga att sänka behandlingskraven för att stödja personens livskvalitet. Större lyhörighet ju fler punkter som uppfylls. Anpassad efter Abdelhafiz m.fl. (18).

Diabetesduration > 20 år
Alltför låga blodsockervärden
Gammal > 80 år
Serviceboende eller palliativ vård
att
Minnesproblem eller demenssjukdom
Insulinbehandling eller annan olämplig medicinerings
Njursvikt
Skörhet/fragilitet/viktminskning
Komorbiditeter/polyfarmaci
Alltför bra sockerbalans, särskilt om
HbA1c < 53 mmol/mol

relaterade problem såsom njursvikt. Njursvikt medför också ökad risk för hypoglykemier hos personer utan diabetes men särskilt hos personer med diabetes (20). Dessutom medför hypoglykemier ökad fallrisk och risk för frakturer, men också ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar samt dödlighet.

När finns det skäl att sänka behandlingskraven?

Att minska medicinerings- och sänka behandlingsmålen är ändamålsenligt när fokus i behandlingen inte längre ligger på att förebygga komplikationer utan på att upprätthålla funktionsförmågan och livskvaliteten samt minska skadan av överbehandling (tertiär och kvartär prevention, tabell 1). Studier visar att nyttan av att minska behandlingarna i sådana situationer är större än skadan av att överbehandla (21). I klinisk praxis kan det vara svårt att avgöra om en enskild patient drar nytta av en viss behandlingsform eller inte och när det är dags att tänka på att sänka behandlingsmålen och minska medicinerings- och sänka behandlingsmålen. Det kan också vara svårt för en läkare att fatta det beslutet, eftersom det oftast faller oss naturligare att påbörja nya snarare än avsluta gamla läkemedelsbehandlingar, särskilt om en kollega påbörjat behandlingen (22). För att identifiera personer som kan dra nytta av reducerad behandling kan vi ta minnesregeln "Dags att minska" till hjälp. Den presenteras i tabell 3 och baserar sig på en översiktsartikel om ämnet (18). Sänkta behandlingskrav kan aldrig vara beroende av en enskild faktor utan behöver alltid basera sig på en helhetsbedömning. Om behandlingen inte medför problem behöver den inte ändras bara för att det är fråga om en äldre person. Men ju flera alarmerande faktorer som förekommer samtidigt desto noggrannare behöver man utvärdera situationen till patientens fördel.

Framtida utmaningar och möjligheter

Vår social- och hälsovård kommer att genomgå stora förändringar under de kommande åren när ansvaret för organiseringen av vården överförs till välfärdsområdena. För diabetesvårdens del finns det möjligheter att utveckla vården och göra den mer jämlik, både gällande hur tjänsterna organiseras och vilka diabetesrelaterade hjälpmedel patienterna har tillgång till. Diabetesförbundet har redan en längre tid förespråkat centralisering av den mer krävande diabetesvården till specifika diabetescenter för att förbättra kvaliteten av vården (23). Å andra sidan har vi i dagens läge lite kunskap om

diabetesvårdens kvalitet eftersom vi saknar ett nationellt diabetesregister. För tillfället är ett nationellt kvalitetsregister för diabetes under utveckling på Institutet för hälsa och välfärd och registret kommer förhoppningsvis i fortsättningen att vara ett stöd för optimering av diabetesvården i välfärdsområdena.

Trots att befolkningen åldras och primärvårdens ansvar för vissa sjukdomsgrupper har ökat (till exempel typ 1-diabetes), ligger resursutvecklingen i primärvården klart efter. Det har beräknats att det behövs 1 000 nya hälsovårdscentralläkare för att befolkningsansvaret per hälsovårdscentralläkare ska vara på en rimlig nivå. Inom diabetesvården behöver vi också satsa på vårdkvaliteten och diabeteskompetensen hos vår personal. Personligen tänker jag att primärvården i sig har mycket att erbjuda personer med diabetes med sin mångsidiga expertis och sitt patientorienterade, varierade och holistiska arbetsgrepp.

Lena Thorn

lena.thorn@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Tyypin 2 diabetes. Rekommendation för god medicinsk praxis. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Allmänmedicinska föreningen i Finland rf. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2020 [hämtad 30.1.2022]. Tillgänglig på adressen www.kaypahoito.fi.
2. Peltonen M, Korpi-Hyövähti E, Oksa H, Puolijoki H, Saltevo J, Vanhala M, et al. Lihavuuden, diabeteksen ja muiden glukosiaineenvaihdunnan häiriöiden esiintyvyys suomalaisessa aikuisväestössä. Dehkon 2D-hanke (D2D). Suomen Lääkärilehti. 2006;61(3):163–70.
3. Finlands officiella statistik. Statistik över beviljade rätter till läkemedelsättning: gällande, inledda och avslutade 2019– [webben]. Helsingfors: Folkpensionsanstalten [hämtad 30.1.2022]. Tillgänglig på adressen www.fpa.fi/statistikdatabasen-kelasto.
4. Chatterjee S, Davies MJ, Heller S, Speight J, Snoek FJ, Khunti K. Diabetes structured self-management education programmes: a narrative review and current innovations. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(2):130–42.
5. Suomalainen Lääkärisseura Duodecim ja Suomen Akatemia. Konsensuslausuma tarttumattomien sairauksien ehkäisystä [internet]. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim; 2017. [hämtad 30.1.2022]. Tillgänglig på adressen www.duodecim.fi/tuotteet-ja-palvelut/koulutus/konsensuskokoukset/.
6. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003;26(3):725–31.
7. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet. 2006;368(9548):1673–9.
8. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Supplement_1):S46–S59.
9. Thorn L, Groop PH. Miten diabeteksen kokonaisvaltainen hoito huomioidaan avoterveydenhuollon vastaanotolla? Duodecim. 2018;134(22):2237–9.
10. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. Diabetes Care. 2006;29(3):725–31.
11. Taha MB, Valero-Elizondo J, Yahya T, Caraballo C, Khera R, Patel KV, et al. Cost-Related Medication Nonadherence in Adults with Diabetes in the United States: The National Health Interview Survey 2013–2018. Diabetes Care. Online ahead of print, 2022. doi: 10.2337/dc21-1757.
12. Lavikainen P, Aarnio E, Niskanen L, Mäntyselkä P, Martikainen J. Short-term impact of co-payment level increase on the use of medication and patient-reported outcomes in Finnish patients with type 2 diabetes. Health Policy. 2020;124(12):1310–6.
13. Powell RE, Zaccardi F, Beebe C, Chen XM, Crawford A, Cuddeback J, et al. Strategies for overcoming therapeutic inertia in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2021;23(9):2137–54.
14. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 13. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Supplement_1):S195–S207.
15. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37–43.
16. Multisjuk patient. Rekommendation för god medicinsk praxis. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Allmänmedicinska föreningen i Finland rf. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2021 [hämtad 30.1.2022]. Tillgänglig på adressen www.kaypahoito.fi/sv.
17. Wright SM, Hedin SC, McConnell M, Burke BV, Watts SA, Leslie DM, et al. Using Shared Decision-Making to Address Possible Overtreatment in Patients at High Risk for Hypoglycemia: The Veterans Health Administration's Choosing Wisely Hypoglycemia Safety Initiative. Clin Diabetes. 2018;36(2):120–27.
18. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications-use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2018;32(4):444–50.
19. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, Inzucchi SE, Minges K, Karter AJ, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. JAMA Intern Med. 2014;174(7):1116–24.
20. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(6):1121–7.
21. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcomes. Diabetes Obes Metab. 2019;21(7):1668–79.
22. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. J Am Geriatr Soc. 2008;56(10):1946–52.
23. Tuomi T, Saraheimo M. Tyypin 1 diabeteksen hoito pitää keskittää. Duodecim. 2014;130(12):1203–5.
24. Martins C, Godycki-Cwirko M, Heleno B, Brodersen J. Quaternary prevention: reviewing the concept. Eur J Gen Pract. 2018;24(1):106–11.

Summary

Diabetes care in primary health care – with special emphasis on elderly with diabetes

Primary health care has a central role in both prevention and treatment of diabetes. Diabetes care is inter-professional and patient-centred with individualised treatment and treatment targets. In Finland today, more than half of those with diabetes are above 65 and every fourth above 75. For elderly with diabetes a comprehensive evaluation, considering multimorbidity, physical and cognitive function, as well as life-expectancy, is needed to set reasonable treatment targets and to consider discontinuation of inappropriate therapies to support quality of life and physical well-being.

Farmakologisk behandling av typ 2-diabetes

JOHAN FAGERUDD OCH ROBERT BERGHOLM

Behandlingen av typ 2-diabetes har aldrig varit så intressant som den är nu. Den skräddarsys enligt patientens riskprofil, med multifaktoriell behandling av glukos, lipider och blodtryck för att minimera risken för diabetesrelaterade följsjukdomar. En förutsättning för en högkvalitativ vård är en kontinuerligt vårdrelation, där patientens individuella vårdplan utgör ryggraden i behandlingen. Modern behandling särskiljer typ 2-diabetespatienter med extra hög kardiovaskulär risk, definierad som diagnostiserad artärsjukdom eller tecken på hjärt- eller njursvikt. Dessa patienters prognos kan förbättras avsevärt med två olika läkemedelsgrupper, GLP-1-receptoranaloger och SGLT2-hämmare. Dessa läkemedel har en skyddande effekt, som är oberoende av glukosnivån, och bör utgöra stommen i läkemedelsbehandlingen i detta patientsegment. En annan avgörande förändring är betoningen på diabetesbehandlingens vikeffekt. Den typiska typ 2-diabetespatienten lider av övervikt och övervikten kan med fog betraktas som den underliggande patologin. Modern farmakologisk handläggning av en typ 2-diabetespatient med övervikt strävar efter att underlätta patientens viktnedgång med rätt val av läkemedel. Även i detta avseende spelar GLP-1-receptoranaloger och SGLT2-hämmare en nyckelroll. Insulinets roll vid behandling av typ 2-diabetes minskar i takt med de nya medicinernas frammarsch, men är fortfarande central hos patienter med markant nedsatt egen insulinproduktion eller otillräcklig respons på övrig behandling.

Inledning: Patientfall

En 59-årig man med typ 2-diabetes sedan åtta år tillbaka kommer för årskontroll av sin diabetes. Patienten har konstaterats ha en diffus kransartärsjukdom med moderata förträngningar i tre olika kärl, dock utan behov av invasiva behandlingsåtgärder. Patienten har

kroniskt förmaksflimmer och dessutom har man utrett förhöjda levervärden, med fettleverfynd i ultraljudsundersökning av buken.

Patientens albuminuri har varit lindrigt förhöjd under de fem senaste åren med den senaste albumin/kreatinin-kvoten i urinen på 4,7 mg/mmol (normalvärde < 3). Patienten har måttlig bakgrundsretinopati och nedsatt monofilamentkänslighet i båda fötterna, även om fötternas blodcirkulation är normal och huden hel.

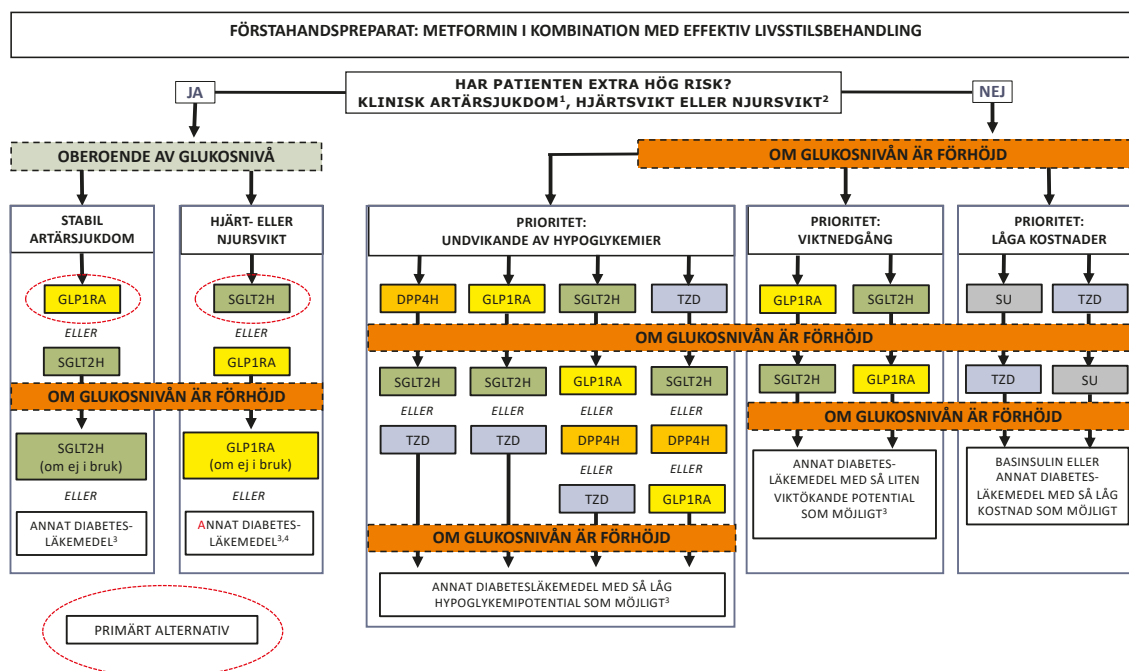
Patientens kroppsmasseindex (BMI) är 33 kg/m² och vikten har varit stabil. Njurfunktionen är normal (P-kreatinin 71 µmol/l, GFR 98 ml/min/1,73 m²). Medeltalet på fasteglukosnivån ligger kring 9 mmol/l utan värden under 5 mmol/l och patienten har inte heller symptom tydande på hypoglykemier. Medelblodtrycket är 130–135/80–90 mmHg. Valda laboratorieanalyser ger följande resultat: HbA1c 52 mmol/mol, LDL-kolesterol 2,1 mmol/l, ALAT 94 U/l.

Patientens medicinering är följande: insulin glargin 100 enheter 1 x 1 på morgonen, sitagliptin 100 mg 1 x 1, metformin 1000 mg 1 x 2, dabigatran 150 mg 1 x 2, bisoprolol 5 mg 1 + ½, lerkandipin 20 mg 1 x 1, kandesartan 16 mg 1 x 1, atorvastatin 40 mg 1 x 1.

SKRIBENTERNA

Johan Fagerudd är specialist i inre medicin, medicine doktor och docent i experimentell inre medicin. Han är ansvarig läkare för tjänsten eDiabetes på Pihlajalinnas distansmedicinska enhet. eDiabetes är en virtuell diabetesklinik, som sköter patienter på distans inom primärvården i sju olika städer eller kommuner i Finland och på en vårdcentral i Sverige.

Robert Bergholm är specialist i inre medicin och medicine doktor. Han är ansvarig läkare för tjänsten eCardio på Pihlajalinnas distansmedicinska enhet. eCardio är en virtuell klinik, som sköter patienter med kardiovaskulära sjukdomar på distans inom primärvården i två olika städer eller kommuner i Finland.



Figur 1: Anpassad efter behandlingsrekommendationen ADA/EASD 2019 för glukossänkande medicinering vid typ 2-diabetes (7). Förkortningar: DPP4H = DPP4-hämmare, GLP1RA = GLP-1-receptoranalog, SGLT2H = SGLT2-hämmare, SU = sulfonyleurea (glimepirid), TZD = tiazolidindion (pioglitazon). ¹Klinisk artärsjukdom eller annan högriskpatient (ålder ≥ 55 år och vänsterkammahypertrofi eller mera än 50 % stenosis i en kransartär, en karotisartär eller en nedre extremitetsartär). ²Hjärtsvikt (vänster kammars ejektionsfraktion < 45 %), njursvikt (glomerulär filtrationshastighet 30–60 ml/min/1,73 m²) eller förhöjd albuminuri (U-Albumin/Kreatinin > 3 mg/mmol). ³Ej DPP4-hämmare om GLP-1-receptoranalog används. ⁴Ej saxagliptin vid hjärtsvikt.

Hur ser patientens vårdplan ut? Är vi nöjda med situationen eller finns det skäl att göra förändringar i medicineringen?

Aktuella behandlingsrekommendationer

I samband med europeiska diabetesorganisationen (EASD) årsmöte i Stockholm 2015 publicerades EMPA-REG-studien (1). Resultaten var revolutionerande. För första gången kunde man påvisa en förbättrad prognos för typ 2-diabetespatienter som en följd av behandling med ett glukossänkande preparat. Diabetologin tog därmed äntligen steget in i finrummet med evidensbaserad behandling för typ 2-diabetes.

Visst fanns det bevis för förbättrad prognos som en följd av glukossänkande behandling redan före det. Framför allt UKPDS-studien hade visat att man kan minska risken för mikrovaskulära följsjukdomar (diabetesnefropati, diabetesretinopati och diabetesneuropati) med effektiv glukossänkande behandling direkt från diagnos av typ 2-diabetes (2). Nyttan av effektiv glukossänkande behandling på uppkomsten av makrovaskulära komplikationer

var däremot inte övertygande. Steno 2-studien kunde i en högriskpopulation av typ 2-diabetespatienter med förhöjd albuminuri demonstrera nyttan av multifaktoriell behandling av inte bara glukos, utan även av dyslipidemi och blodtryck (3). Men det fanns även väl utförda studier som påvisade antingen ingen nytta alls eller rentav skada av för effektiv behandling av glukosomsättningen vid typ 2-diabetes (4–6).

Efter 2015 har vi fått robusta bevis för en förbättrad prognos för typ 2-diabetespatienter som behandlas med två olika läkemedelsgrupper: SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoranaloger. Dessa två läkemedelsgrupper lyfts därför tydligt fram i de senaste internationella behandlingsrekommendationerna (7–9). Vår nationella rekommendation för God medicinsk praxis vid typ 2-diabetes väntar ännu i skrivande stund på att bli uppdaterad i enlighet med de färskaste rönen.

Det centrala budskapet i den senaste behandlingsrekommendationen gemensamt utgiven av amerikanska (ADA) och europeiska (EASD) diabetesföreningarna presenteras i figur 1. EASD/ADA 2019-rekommendationen ger vid handen att man bör överväga påbör-

jande av läkemedel med evidensbaserad nytta oberoende av glukosnivå hos patienter med hög kardiovaskulär risk (7). Detta är förvisso en av de största principiella förändringarna inom diabetologin under de senaste decennierna: om en typ 2-diabetespatient hör till högrisksegmentet, bör man alltså överväga påbörjande av SGLT2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog även om patientens glukosnivå är klanderfri. Poängteras bör att metformin fortfarande har behållit sin roll som förstahandspreparat för typ 2-diabetes enligt ADA/EASD 2019. Men samtidigt bör det tilläggas att bland andra europeiska kardiologföreningen har lyft fram SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoranaloger som förstahandspreparat hos högriskpatienter i stället för metformin (8). Det är uppenbart att metforminets roll som förstahandspreparat vid behandling av typ 2-diabetes kommer att utmanas alltmer framöver, då bevisen för dess nytta för patientens prognos är relativt svaga (10).

Förutom särbehandlingen av typ 2-diabetespatienter med hög kardiovaskulär risk, betonar EASD/ADA 2019-rekommendationen även vikten av att undvika hypoglykemier och betydelsen av viktsänkande farmakologisk behandling hos patienter med övervikt (figur 1).

Till diabetespatientens farmakologiska behandling hör också effektiv lipid- och blodtrycksbehandling. Kolesterolbehandlingens principer har nyligen behandlats i denna tidskrift (11) med färsk nationella och internationella behandlingsrekommendationer som bas. I korthet fokuserar behandlingen på LDL-kolesterol, med ett minimimål under 2,6 mmol för samtliga diabetespatienter, men med striktare behandlingsmål (under 1,8 respektive 1,4 mmol/l) för patienter med hög (t.ex. diabetesduration över 10 år eller minst en annan riskfaktor eller medelsvår njursvikt) eller mycket hög risk (diabetes med organskada eller med minst tre övriga riskfaktorer eller svår njursvikt). De senaste behandlingsrekommendationerna (12) för blodtryck rekommenderar ett minimimål under 140/80 mmHg (< 135/80 i hemmamätningar) för samtliga diabetespatienter, men gärna under 130/80 mmHg (< 125/80 hemma) om det kan nås utan biverkningar och speciellt om patienten har tecken på njurskada (förhöjd albuminuri och/eller nedsatt njurfunktion). Modern blodtrycksbehandling hos typ 2-diabetespatienten består av ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare (ARB) vid behov i kombination med kalciumblockerare och tiaziddiuretika,

följt av mineralkortikoidreceptoragonist (spironolakton). Betablockerarens roll är mera inskränkt till hjärtpatienter (hjärtsvikt samt symtomlindring vid förmaksflimmer och kransartärsjukdom). Kombinationsbehandling är att föredra framför höga monoterapidoser och alltmer lär vi oss utnyttja SGLT2-hämmarnas och GLP-1-receptoranalogernas blodtryckssänkande effekt.

Antitrombotisk behandling med acetylsalicylsyra är en del av sekundärpreventionen hos typ 2-diabetespatienter, men övervägs i primärpreventivt syfte enbart hos högriskpatienter. Diabetespatienter med förmaksflimmer behöver nästan utan undantag permanent antikoagulationsbehandling, då diabetes ökar risken för kardiogena tromboembolier.

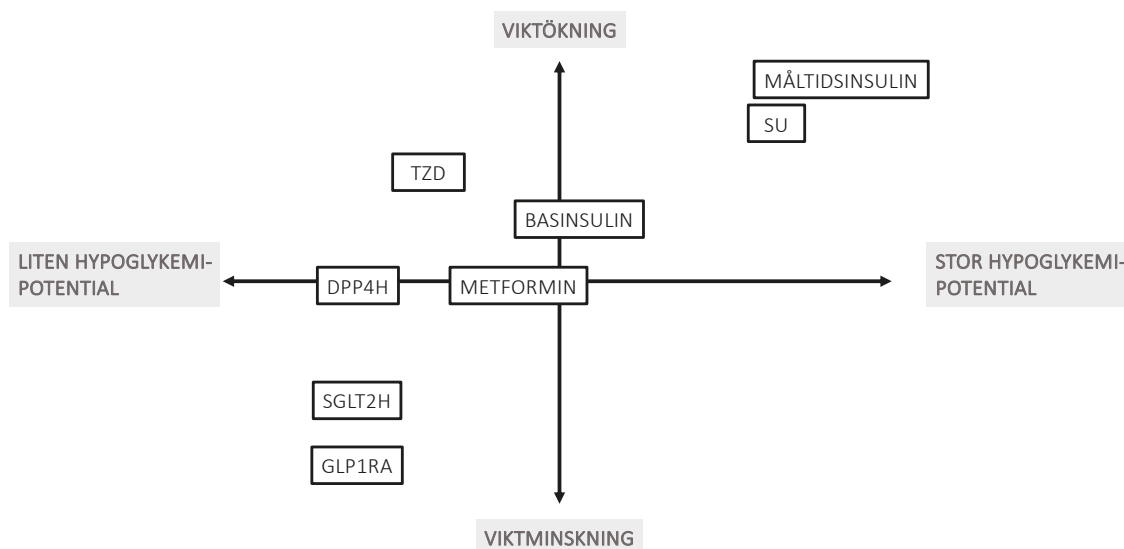
Olika diabetesläkemedel

De olika läkemedelsgrupperna för typ 2-diabetes presenteras i det följande ur ett kliniskt perspektiv. Figur 2 visualiserar de olika läkemedelsgrupperna enligt deras inbördes förhållande gällande viktpåverkan och hypoglykemipotential.

Diabetesläkemedel med viktsänkande potential

GLP-1-receptoranalogerna verkar via det gastrointestinala inkretinsystemet. Läkemedelsgruppen har nyligen förtjänstfullt behandlats i inhemska tidskrifter (13). GLP-1 står för glukagonlik peptid 1 (glucagon-like peptide 1), som produceras av de intestinala L-cellerna. GLP-1-receptoranalogen binder till GLP-1-receptorn, vilket resulterar i ökad insulinutsöndring och minskad glukagonutsöndring. Den ökade insulinproduktionen är dock glukosberoende – insulinhalten i blodet ökar enbart om glukoshalten är förhöjd, men inte vid normala eller sänkta glukosnivåer. GLP-1-receptoranalogernas hypoglykemirisk är närmast obefintlig och läkemedelsgruppen används nuförtiden i behandlingen av obesitas också hos personer utan diabetes.

GLP-1-receptoranalogerna har en markant vikt- och glukossänkande effekt (figur 2). Vikten minskar vanligen med 5 till 10 kilogram. Vikteffekten är dock individuell: en liten grupp patienter får nästan ingen viktnedgång alls, medan andras vikt kan minska betydligt mera. GLP-1-receptoranalogerna har en blodtryckssänkande effekt, medan pulsnivån, och därmed även arytmitendensen, kan öka. Dulaglutid, liraglutid och semaglutid har bevis för förbättrad prognos hos högriskpatienter.



Figur 2: Olika läkemedel för typ 2-diabetes enligt deras inbördes viktpåverkan och potential att orsaka hypoglykemi. Förkortningar: DPP4H = DPP4-hämmare, GLP1RA = GLP-1-receptoranalog, SGLT2H = SGLT2-hämmare, SU = sulfonylurea (glimepirid), TZD = tiazolidindion (pioglitazon).

Alla tre preparat kan användas utan dosreglering hos patienter med medelsvår eller svår njursvikt (GFR > 15 ml/min/1,73 m²). En kombination med alla övriga diabetesmediciner är möjlig, även om kombination DPP4-hämmare inte är vettig, då båda verkar via samma mekanism.

GLP-1-receptoranalogerna administreras som subkutan injektion en gång per dag (liraglutid) eller per vecka (dulaglutid och semaglutid). Dessutom finns semaglutid också i peroral form och doseras då dagligen, med samma effekt och biverkningspektrum som vid subkutan administrering. Semaglutid har vanligen den största potentialen för glukossänkning och vikttnedgång och är den GLP-1-receptoranalog som påbörjas mest för tillfället. FPA specialersätter dulaglutid och semaglutid om patienten har ett BMI över 30, använder ett diabetesläkemedel och glukoshalten det oaktat är förhöjd (i praktiken behövs ofta ett HbA1c-värde över 53 mmol/mol). Kostnaden för patienten själv efter FPA-ersättning ligger kring 40 till 45 euro per månad.

GLP-1-receptoranalogernas biverkningar är gastrointestinala. Illamående, nedsatt aptit, uppkastningar, dyspeptiska besvär, obstipation och ibland diarré förekommer relativt ofta. Aptiten kan försämrats till den grad att ett allsidigt näringsintag kan vara hotat. Vanligen är dock biverkningarna lindriga och övergående, men kan vara mera uttalade hos patienter med njursvikt. Tidigare genomliden pankreatit

eller betydande tarmsjukdom (gastropares, ileustendens) är relativa kontraindikationer.

SGLT2-hämmarna verkar i njurarna genom att blockera SGLT2-receptorerna (sodium-glucose linked transporter 2) i proximala tubuli. Glukosmolekylen filtreras fritt i primärurinen i glomerulus, men reabsorberas tillbaka till blodomloppet tillsammans med en natriumjon via SGLT2-receptorn. Blockad av receptorn leder följaktligen till glukosuri och natriures. När sensorcellerna i macula densa registrerar en ökad halt natrium i urinen i distala tubuli, leder detta till en vasokonstriktion av afferenta arteriolen och en minskad glomerulär filtration. SGLT2-hämmarna orsakar alltså en sänkning av blodglukoshalten via glukosuri, en sekundär osmotisk diures och en natriures resulterande i blodtryckssänkning samt en normalisering av den glomerulära hyperfiltration kännetecknande för det diabetiska tillståndet. Verkningsmekanismen är sålunda helt frikopplad från insulinproduktionen, vilket gör att hypoglykemiriskerna är försumbar.

SGLT2-hämmare förbättrar prognosen hos patienter med både systolisk och diastolisk hjärtsvikt oberoende av om patienten har diabetes eller inte, vilket nyligen har förtjänstfullt behandlats i denna tidskrift (14). SGLT2-hämmarna skyddar också njurarna genom minskning av albuminurin och inbromsning av försämring av njursvikten vid diabetisk njursjukdom. SGLT2-hämmarna verkar förbättra prognosen också vid njursjukdom

av annan etiologi än diabetes, vilket demonstrerats bland annat i den nyligen publicerade DAPA-CKD-studien (15). De ursprungliga diabetesläkemedlen har därmed som indikation både hjärt- eller njursvikt också hos icke-diabetiker.

Behandling med en SGLT2-hämmare leder till måttligt ökad diures samt negativ energibalans (cirka 250 kcal/dygn) som en följd av glukosuri. Viktnedgången är vanligen måttlig (2 till 3 kg), men även här är effekten individuell. Den glukossänkande effekten är beroende av njurfunktionen – ju lägre glomerulär filtration, desto mindre sjunker glukoshalten i blodet. Den blodtryckssänkande effekten är av samma storlek som av vilken som helst blodtryckssänkande medicin. Påbörjande av SGLT2-hämmare leder till en akut minskning av GFR eftersom hyperfiltrationen minskar, med stabilisering av njurfunktionen efter några veckors behandling. SGLT2-hämmarnas påverkan på njurfunktionen påminner alltså om den vid påbörjande av ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockare (ARB), med skillnaden att SGLT2-hämmare direkt påverkar plasmanivån på kalium eller övriga elektrolyter.

Fyra olika SGLT2-hämmare finns för närvarande att tillgå i Finland: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin och kanagliflozin. Överlägset mest används dapagliflozin (10 mg) och empagliflozin (10 och 25 mg). Efter FPA-ersättning kostar behandlingen cirka 20 euro per månad för en diabetespatient. Dapagliflozin kan nuförtiden påbörjas också i svår njursvikt ($GFR > 25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), liksom också empagliflozin ($GFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vid behandling av diabetes och $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vid hjärtsvikt). Den glukossänkande effekten är dock marginell vid medelsvår eller svår njursvikt ($GFR < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). SGLT2-hämmare kan kombineras fritt med alla övriga diabetesläkemedel. Däremot kräver påbörjande av behandling med SGLT2-hämmare på hjärt- och njursviktpatienter nästan utan undantag att man justerar doseringen av övriga läkemedel (diuretika, RAS-blockad, mineralkortikoidreceptorantagonister).

SGLT2-hämmarnas biverkningar är relaterade till glukosuri. Genitala svampinfektioner är den överlägset vanligaste orsaken till att behandlingen avslutas och patienten bör få rådgivning gällande noggrann intimhygien. Även allvarligare infektioner i underlivet kan förekomma, så urininkontinens och användning av blöjor är i praktiken oförenliga med SGLT2-hämmarbehandling. Risken för urinvägsinfektioner verkar däremot inte öka, även

om fortsatt behandling med SGLT2-hämmare kräver kritisk evaluering efter en pyelonefrit eller urosepsis. Speciellt inledningsvis kan patienten uppleva ökade urinmängder och törstkänsla som störande. Den diuretiska effekten ökar risken för hypovolemi, särskilt hos äldre patienter. Den kliniskt viktigaste aspekten vad gäller SGLT2-hämmare är att undvika gruppen hos patienter med en klinisk bild tydande på absolut insulinbrist. Även om glukoshalten i blodet kan sjunka med behandlingen, korrigerar SGLT2-hämmaren inte en absolut insulinbrist. Hos patienter med absolut insulinbrist kan SGLT2-hämmaren orsaka en normoglykem ketoacidosis, speciellt i samband med infektion eller annan allvarlig sjukdom. Typ 1-diabetes är en kontraindikation för behandling med SGLT2-hämmare. Liksom metformin bör SGLT2-hämmare sättas på paus vid allvarligare sjukdom som kräver sjukhusvård.

Viktneutrala diabetesläkemedel

Metformin är fortfarande förstahandspreparat vid behandling av typ 2-diabetes. Till fördelarna kan räknas långvarig erfarenhet, liten risk för hypoglykemier, avsaknad av interaktioner, neutral vikteffekt samt låga kostnader. Biverkningarna är vanligen lindriga, men kan potentiellt vara livshotande. Metformin ger ofta gastrointestinala biverkningar, framför allt diarré, illamående och gasbesvär. Om en patient med metforminmedicinering klagar över magbesvär, är det bäst att alltid först utvärdera effekten av en läkemedelsuppehåll innan man går in för vidare tarmundersökningar. Absorptionen av B12-vitamin kan försämrats hos användare av metformin. Metformin kan dessutom orsaka laktatacidosis, ett tillstånd med relativt hög mortalitet. Risken för laktatacidosis är förhöjd hos patienter med njursvikt eller annan allvarlig störning av kroppens homeostas orsakande hypoperfusion av vävnaderna (hjärtsvikt, allvarlig infektion, dehydrering och rikligt alkoholbruk).

Av metformin används 0,5 till 3 gram per dag vanligen delat på en till två doser och det kan kombineras med samtliga andra diabetesläkemedel. Njurfunktionen bör beaktas, så att en patient med medelsvår njursvikt ($GFR 30\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) använder högst 1 till 1,5 gram per dag och läkemedlet avslutas vid svår njursvikt ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Hos en labil patient med ökad risk för akut njursvikt, till exempel en äldre person med infektionstendens eller hjärtsvikt, finns det skäl att avsluta metforminbehandlingen redan

vid en lindrigare kronisk njursvikt. En god kliniker är lyhörd för patientens eventuella metforminorsakade gastrointestinala symtom, vilka kan vara nog så socialt invalidiserande. Metforminbehandling kostar under 5 euro per månad för patienten.

DPP4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4) är läkemedel i tablettform, som verkar via samma inkretinsystem som GLP-1-receptoranalogerna. DPP4-hämmarnas effekt är fysiologisk, medan GLP-1-receptoranalogernas är farmakologisk. DPP4-hämmarna har minst biverkningar av samtliga diabetesmediciner; de orsakar ytterst sällan hypoglykémier och de är viktneutrala (figur 2).

Det finns fem DPP4-hämmare tillgängliga i Finland: alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin och vildagliptin. Läkemedelsgruppen saknar bevis för förbättrad prognos vad gäller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, och användningen av dem har därför minskat under de senaste åren. De är ofarliga vid njursvikt, men för alla utom linagliptin bör dosen minskas vid njursvikt. DPP4-hämmare avslutas vid påbörjande av GLP-1-receptoranalog, men kan kombineras med samtliga övriga diabetesläkemedel. De är fortfarande ett gott alternativ hos typ 2-diabetespatienter utan övervikt samt hos patienter där symptomfrihet och säker användning är minst lika viktiga faktorer som förbättrad prognos, till exempel hos äldre människor. Med FPA-ersättning kostar behandlingen patienten cirka 20 euro per månad.

Diabetesläkemedel med viktöjande potential

Insuliner roll i behandlingen av typ 2-diabetes har minskat i takt med de nya diabetesläkemedlens frammarsch. Insulinbehandlingen vid typ 2-diabetes har nyligen behandlats i detalj (16). Insulinbehandling vid typ 2-diabetes är indicerad redan från diagnos, om patienten har symptomatisk hyperglykemi med till exempel trötthet, törst, viktneigung och infektionstendens. Ofta är insulinbehovet i sådana fall övergående, men patienter med markant nedsatt egen insulinproduktion bör dock alltid ha insulin som en del av sin mediciner. Övergående insulinbehov förekommer vid infektioner, i samband med kortisonbehandling och vid operationer och den bästa och säkraste behandlingen av hyperglykemi i samband med vård på sjukhus är insulin.

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom, och när effekten av övriga diabetesläkemedel inte längre är tillräcklig är permanent insulin-

behandling indicerad också vid avsaknad av absolut insulinbrist. Behandling med enbart långverkande basinsulin en gång per dag är att föredra av flera orsaker: behandlingen är enkel då man justerar dosen enligt fasteglukosnivån på morgonen utan behov av intensifierad glukosuppföljning, och risken för både hypoglykémier och viktuppgång (figur 2) är mindre än vid behandling med multipla insulininjektioner (långverkande basinsulin kombinerat med kortverkande insulin vid måltider). Detta gäller särskilt de nya ultralångverkande insulinanalogerna insulin glargin 300 IE/ml och insulin degludek. Behandling med dessa ger en ytterst jämn glukossänkande effekt mycket jämförbar med den normala fysiologiska insulinproduktionen från bukspottkörtelns betaceller i fastande tillstånd. I praktiken är risken för hypoglykémier väldigt låg vid behandling av en typ 2-diabetespatient med en ultralångverkande insulinanalog.

I enlighet med behandlingsrekommendationen ADA/EASD 2019 (7) påbörjas måltidsinsulin vid typ 2-diabetes nuförtiden först efter noggrant övervägande och efter att effekten av övriga läkemedel har utnyttjats maximalt. Dosen på det långverkande basinsulinet måste vara tillräckligt hög, med fasteglukos på 5 till 7 mmol/l om det bara är möjligt utan ökad hypoglykemitendens. Om så är fallet, men glukoshalten efter måltid trots det stiger oacceptabelt påbörjas måltidsinsulin primärt enbart vid den måltid som mest höjer glukosnivån. Fullskalig behandling med multipla insulininjektioner enligt den modell som används vid typ 1-diabetes behövs allt mera sällan vid typ 2-diabetes, men är den bästa behandlingsformen vid absolut insulinbrist. Detta gäller inte bara vid autoimmun diabetes, utan också till exempel vid sekundär diabetes efter pankreatit. Insulinbehandlingen är i praktiken gratis för patienten.

Glitazoner utgjorde tidigare en betydande behandlingsform vid typ 2-diabetes. Läkemedelsgruppen har dock visat sig ha stora biverkningar, med påföljden att flera preparat dragits bort från marknaden. Nuförtiden finns enbart pioglitazon tillgängligt i Finland. Pioglitazon har låg hypoglykemipotent, men orsakar relativt ofta en viktökning på grund av vätskeretention (figur 2). Ökad risk för hjärtsvikt samt ofördelaktiga effekter på skelettet är icke-önskvärda biverkningar. Patienter med svårbehandlad fettlever utgör dock fortfarande en specialgrupp, där pioglitazon kan övervägas speciellt i kombination

med SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoranaloger, som motverkar en del av pioglitazonets negativa effekter. Behandling med 15 mg pioglitazon kostar patienten cirka 6 euro per månad efter FPA-ersättning.

Sulfonylureapreparat utgör internationellt fortfarande en stor läkemedelsgrupp för behandling av typ 2-diabetes. Dess roll i modern läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes är dock alltmer marginell. Detta avspeglas också i den kraftigt minskade användningen i Finland. Enda preparatet är glimepirid, vars viktökande effekt kan vara betydande liksom även hypoglykemitendensen. Glimepirid påbörjas numera sällan som nytt läkemedel vid typ 2-diabetes. För en del patienter fungerar glimepirid problemfritt och då finns ingen orsak att avsluta behandlingen. Hos äldre patienter bör man dock beakta att glimepirid ackumuleras vid njursvikt och kan orsaka livsfarliga hypoglykemier vid akut njursvikt (t.ex. vid gastroenterit eller annan allvarlig infektion). Det sulfonylurealiknande preparatet **repaglinid** har en liknande verkningsmekanism, men är mera kortverkande och tas i samband med måltid på samma sätt som måltidsinsulin. Repaglinid ackumuleras inte vid njursvikt, men hypoglykemitendensen gör att behandlingen ofta kräver intensifierad glukosuppföljning liknande den vid behandling med måltidsinsulin. Glimepirid och repaglinid är förmånliga mediciner och kostar under 5 euro per månad för patienten.

Handläggning av patientfallet

Vår patient är en högriskpatient med kransartärsjukdom, förhöjd albuminuri samt med belägg även för övriga mikrovaskulära diabeteskomplikationer. Fettleverfyndet understryker behovet av vikttnedgång.

Patientens typ 2-diabetes behandlas alltså med en kombination av långverkande basinsulin, DPP4-hämmare och metformin, vars sammanlagda viktpåverkan kan betraktas som lindrigt viktökande. Glukosmetabolismen är relativt väl kontrollerad med ett HbA1c på 52 mmol/mol utan att det förekommer belägg för hypoglykemier. Enligt ADA/EASD 2019 bör dock den förhöjda albuminurin samt kransartärsjukdomen föranleda påbörjan av SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoranalog eller med båda dessa oberoende av glukosnivå. Båda dessa läkemedelsgrupper underlättar dessutom vikttnedgången. Blodtrycket behandlas med en kombination av betablockerare, kalciumblockerare och angi-

otensinreceptorblockerare. Blodtrycksnivån är nöjaktig, även om det idealiska blodtrycket hos en patient med albuminuri gärna får vara under 130/80 mmHg (125/80 mmHg i hemmamätningar). LDL-nivån (2,1 mmol/l) ligger över behandlingsmålet för en diabetespatient med artärsjukdom eller förhöjd albuminuri (under 1,4 mmol/l) trots behandling med atorvastatin.

En individuell vårdplan görs i samråd med patienten. Patientens behandlingsmål definieras som fasteglukos mellan 5 och 7 mmol/l utan hypoglykemier, HbA1c under 48 mmol/mol, LDL-kolesterol under 1,4 mmol/l och medelvärde för blodtryck i hemmamätningar under 125/80 mmHg. Vårdplanen inkluderar dessutom påbörjande av SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoranalog eller båda. Kolesterolmedicineringen intensifieras genom att atorvastatin kombineras med ezetimib med ett LDL på 1,4 mmol/l som följd.

Patientens läkemedelsförändringar och förändringar i kliniska nyckelparametrar presenteras i tabell 1. Påbörjande av SGLT2-hämmaren empagliflozin resulterar i förbättrad glukoskontroll, måttlig vikttnedgång samt en minskning av blodtryck, levervärden och albuminuri. Trots att glukoshalten är exemplarisk vid årskontrollen 2020 bedöms effektiviserad viktkontroll och ytterligare minskning av kardiovaskulär riskprofil vara så viktiga att behandlingen kompletteras med GLP-1-receptoranalogen semaglutid.

Effekten av semaglutidbehandlingen kan ses vid följande årskontroll (2021). Vikttnedgången är markant. Den ypperliga glukoskontrollen bibehålls med kraftigt reducerad insulindos. Blodtrycksnivån ligger kvar under behandlingsmålet. Här bör det noteras att den övriga blodtrycksmedicineringen hela tiden varit oförändrad. Levervärdena har normaliserats, vilket tyder på minskad fettansamling i levern. Albuminurin har normaliserats, och det är ett fynd som kan betecknas som den kanske viktigaste indikatorn på förbättrad kärllhälsa och därmed på bättre kardiovaskulär prognos hos en patient med diabetes.

Nytan av modern farmakologisk behandling av typ 2-diabetes är uppenbar i patientens fall. Resultatet är förvisso inte lika remarkabelt hos alla individer, men den effekt av kombinationen SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoranalog som sågs hos denna patient är inte heller på något sätt utöver det vanliga. Förutom en utmärkt glukoskontroll har dessa två läkemedel gett upphov till gynnsamma effekter på ett flertal hemodynamiska och

Tabell 1. Patientfallet: Förändringar i kliniska parametrar och läkemedelsförändringar.

År	Vikt (kg)	BMI (kg/m ²)	Insulindos (IE)	HbA1c (mmol/mol)	Blodtryck (mmHg)	ALAT (U/l)	U-Alb/ Krea (mg/mmol)	Påbörjade läkemedel	Avslutade läkemedel
2019	117	33	100	52	135/89	94	4,7	Empagliflozin, ezetimib	
2020	112	31	94	43	116/75	62	3,7	Semaglutid	Sitagliptin
2021	104	29	50	45	122/79	50	1,8		

metabola parametrar. Dessutom möts den behandlande läkaren av en tacksam patient som upplever sin allmänna livskvalitet klart bättre efter hjälp med viktneidgång.

Johan Fagerudd
johan.fagerudd@pihlajalinna.fi

Bindningar (2018–2022): Föreläsnings- och sakkunnigarvoden; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Farma och Sanofi. Kongressresor (EASD 2020 och 2021 virtuellt); AstraZeneca och Novo Nordisk Farma. Aktieinnehav: Pihlajalinna Abp.

Robert Bergholm
robert.bergholm@pihlajalinna.fi

Bindningar (2018–2022): Föreläsnings- och sakkunnigarvoden; AstraZeneca och Orion. Kongressresor (EASD 2021 virtuellt); Boehringer Ingelheim. Aktieinnehav: Pihlajalinna Abp.

Referenser

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 9131: 837–853.
3. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545–2559.
5. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al, for the VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in Veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139.
7. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al: 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487–493.
8. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41:255–323.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2020 clinical practice guidelines for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98:S1–S115.
10. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854–865.
11. Granér M: Behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärlssjukdom. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2021; 181:24–32.
12. Kohonnut verenpaine Käypä Hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineyhdistys ry:n asettama työryhmä. 2020.
13. Laine MK, Eriksson JG: GLP-1-reseptoriagonistit. *Duodecim* 2020;136:2153–2160.
14. Lassus J: Behandling av hjärtsvikt för bättre prognos och livskvalitet. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2021;181:35–40.
15. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436–1446.
16. Koistinen H: Tyypin 2 diabeteksen insuliinihoito. *Lääkärilehti* 2021; 42:2403–2407.

Summary

Pharmacological treatment of type 2 diabetes

Modern pharmacological treatment of type 2 diabetes underlines the use of agents with evidence-based potential of improved prognosis. A multifactorial approach, and a treatment plan tailored for the individual patient, are the cornerstones of the treatment. Agents with shown benefit, GLP-1 receptor analogues and SGLT2 receptor inhibitors, should be included in the treatment of the patients at extra high cardiovascular risk, irrespective of their glucose levels. These agents also have the potential of weight reduction in the overweight patient, resulting in a plethora of beneficial secondary effects to weight loss. The role of insulin treatment diminishes, although insulin is still the drug of choice in the insulin-deficient patient.

Moderna glukosövervaknings-system och hybrid closed loop-insulinpumpar

ANNA-KAISA TUOMAALA

Behandling av typ 1-diabetes är betungande för patienten och även medicinskt utmanande. Trots det bör rätt stränga glukosmål uppnås för att undvika kostsamma och invalidiserande organkomplikationer av diabetes. Med konventionella behandlingsmetoder (flerdosbehandling, insulinpump, fingersticksmätningar) har behandlingsmålen inte uppnåtts. Kontinuerlig glukosmätning förbättrar glukoskontrollen, men gör inte behandlingen mindre belastande. Vid behandling med självstyrande insulinpump styrs tillförseln av en regleringsalgoritm med hjälp av en glukossensor. Med nuvarande modeller måste användaren fortfarande själv dosera måltidsinsulinet med hjälp av en bolusguide. Vid studier med självstyrande insulinpumpar uppnås strikta behandlingsmål och behandlingsbördan minskar för både barn och vuxna, oavsett apparat. Behandlingen har också uppgetts vara kostnadseffektiv. I framtiden kommer självstyrande pumpar sannolikt att utvecklas i riktning mot att algoritmen också hanterar doseringen vid måltider. Varje patient med typ 1-diabetes som är beredd att satsa sin egenvård bör ha tillgång till bästa möjliga evidensbaserade individuella behandling.

Inledning

Omkring 50 000 finländare lider av typ 1-diabetes. Det är en mycket påfrestande sjukdom för patienterna, eftersom de många gånger måste fatta tiotals behandlingsbeslut om dagen för att hålla glukosnivåerna i balans. Människans glukosomsättning påverkas också av mycket annat än insulin och intagna kolhydrater, varför överraskningar ofta inträffar i vardagen oavsett hur noggrann behandlingen är. Det är i dag känt att nästan normala och stabila glukosnivåer, samtidigt som man undviker hypoglykemi, är nyckeln till att undvika organkomplikationer (1, 2). Faktum är att behandlingsmålen hela tiden har skärpts. Vid sidan av traditionellt glykosylerat hemoglobin (HbA1c) har nya parametrar för att följa upp behandlingen introducerats, såsom tid i målområdet (time in range, TIR, 3,9–10 mmol/l),

tid under målområdet (time below range, TBR), < 3,9 mmol/l), medelvärde och standardavvikelse för vävnadsglukos och varianskoefficienten (CV) beräknad utifrån dessa (3, 4). Målen för behandling av typ 1-diabetes hos barn och vuxna presenteras i tabell 1; gravida kvinnor och äldre har egna mål.

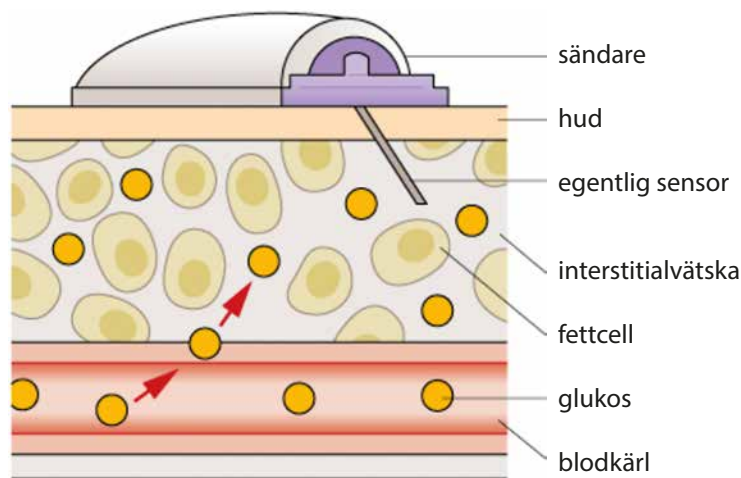
Betydande framsteg har gjorts under årens lopp med genomförande och egenkontroll av insulinbehandling, men trots det har behandlingsmålen fortfarande inte uppnåtts:

Tabell 1. Mål för behandling av insulinberoende diabetes hos barn och vuxna (Battelino, Danne, publiceras på nytt med tillstånd av Finlands Läkartidning, referens 5)

HbA1c	< 53 mmol/mol
Tid i målområde (3,9–10 mmol/l)	< 70 %
Andel hypoglykemier (< 3,9 mmol/l)	< 4 %
Variationskoefficient för glukos (SG ka ¹ /standarddeviation x 100 %)	< 36 %
¹ Sensorgenomsnitt för glukos	

SKRIBENTEN

Anna-Kaisa Tuomaala, MD, specialistläkare i pediatrik, barnendokrinolog och specialkompetens inom diabetesbehandling. Avdelningsläkare, HUS verksamhetsområdet Barn och ungdom.



Figur 1. Funktionsprinciper för kontinuerlig glukosmätning. Mätningen sker i subkutan vävnad och resultatet anger alltså glukoskoncentrationen i det interstitiella utrymmet. Förändringar i intravaskulär glukos återspeglas i interstitiell glukos med en fördröjning på cirka 10–15 minuter. Kustannus Oy Duodecim, Diabetes, återpublicerad med tillstånd av Duodecim (13).

i FinnDiane-studien var HbA1c för vuxna diabetespatienter 64 mmol/mol 2020 (Carol Forsblom, muntlig kommunikation), och i en förfrågan till behandlingsenheter för barn var motsvarande värde 60 mmol/mol (Anu Heikkilä, muntlig kommunikation).

Varför uppnås inte behandlingsmålen?

Insulinbehovet varierar stort från dag till dag och speciellt från natt till natt. Därför är till exempel mängden långverkande insulin i bästa fall bara en kvalificerad gissning (6, 7). Nuvarande måltidsinsuliner är långsamma med en lång efterverkan också när de är som snabbast, vilket predisponerar för postprandiell hyperglykemi och hypoglykemi mellan måltider.

Sedan kontinuerlig glukosmätning introducerats har man börjat förstå hur svårt det är att efterlikna den fysiologiska insulinutsöndringen och hur mycket andra faktorer som påverkar glukosbalansen inverkar på insulindoseringen. Vid insulinbrist utsöndras också glukagon inkonsekvent: höga koncentrationer observeras efter måltid, vilket leder till postprandiell hyperglykemi (8, 9). När blodsockret sedan sjunker stiger inte glukagonnivåerna, vilket leder till hypoglykemi (8).

Också flera andra hormonella faktorer påverkar insulinbehovet: gryningsfenomenet, uppstigningsfenomenet och skymningsfenomenet är vid det här laget rätt välkända. Vid gryningsfenomenet börjar patientens blodsockernivå stiga under morgonens tidiga timmar, och vid uppstigningsfenomenet stiger glukosnivån kraftigt så fort patienten stiger upp från sängen (10,

11). Vid skymningsfenomenet, som förekommer särskilt hos barn, stiger blodsockernivåerna kraftigt efter sänggående, trots bra glukosvärden efter en lätt kvällsmåltid och oberoende av måltidens innehåll (12). Orsakerna till dessa fenomen är inte helt klarlagda, men det finns indikationer på till exempel ökad utsöndring av tillväxthormon innan glukosnivån stiger.

Insulinbehandling är påfrestande. Patienten måste kunna uppskatta mängden intagna kolhydrater och kunna anpassa dosen måltidsinsulin också till protein- och fettintaget samt till fysisk aktivitet. Kontinuerlig framförhållning är alls inte enkelt i vardagen, och därför är det mycket förståeligt att patienterna tröttnar på behandlingen.

System för kontinuerlig glukosövervakning

En kontinuerlig glukosmätare mäter glukosen i den interstitiella vätskan med en sensor som appliceras genom huden med en nål. På huden finns en sändare som skickar data till en terminal, en smarttelefon eller en insulinpump via antingen radiofrekvens eller Bluetooth (figur 1). Glukosmätaren kan vara intermittent kontinuerlig, så kallad flash-teknik, där att terminalen eller telefonen förs nära sändaren för avläsning eller kontinuerlig, när sändaren automatiskt med fem minuters intervall sänder glukosdata till terminalen, telefonen eller insulinpumpen.

Den första kontinuerliga glukosmätaren lanserades 1999 (CGMS Gold, Medtronic) och sedan dess har kontinuerlig glukosmät-

ning blivit en etablerad del av behandlingen av insulinberoende diabetes. Metoden gör det möjligt att följa upp inte bara den aktuella glukosnivån utan också hur och i vilken riktning den förändras. En nyligen publicerad nationell behandlingsrekommendation i Storbritannien (NICE guideline) rekommenderar kontinuerlig eller intermittent glukosmätning för alla vuxna med insulinberoende diabetes och kontinuerlig glukosmätning för alla barn med insulinberoende diabetes (14).

Det finns för närvarande fem system för glukosmätning på marknaden i Finland: en intermittent kontinuerlig 14-dagssensor (FreeStyle Libre 1 och FreeStyle Libre 2, Abbott Diabetes Care Ltd), en kontinuerlig 14-dagssensor (FreeStyle Libre 3), en kontinuerlig 10-dagssensor (Dexcom G6®, Dexcom, Inc), en kontinuerlig 7-dagssensor (Medtronic Guardian™ Sensor 3 och Guardian™ Sensor 4, Medtronic) och en kontinuerlig kapselformad, 6 månaders utbytbar glukossensor (Eversense®, Senseonics Inc. som appliceras via ett hudsnitt). Sensorn från Eversense, som appliceras via ett hudsnitt, och Guardian™ 3, som används med Medtronics äldre sensorpumpar, ska kalibreras 2–3 gånger om dagen med fingersticksmätningar. Andra moderna system är kalibreringsfria.

I praktiken är alla de nuvarande mätsystemen lika exakta, även om inga jämförande studier har gjorts. Modellen bör väljas utifrån patientens önskemål och behov: en intermittent kontinuerlig glukosmätare är ett för besvärligt alternativ för en del, medan överkänslighet mot limmet i vissa sensorer kan vara ett hinder för andra. Blodsockermätning med fingerstick behövs knappast längre med kalibreringsfria sensorer så länge patienten har fått ingående vägledning i hur en sensor används. Om blodsockernivån snabbt stiger eller sjunker måste patienten beakta en 10–15 minuters fördröjning jämfört med glukoshalten i blodet. Vid låga värden visar sensorn ofta fortsatt lågt värde också när blodsockernivån har börjat stiga. Patienten bör därför instrueras att mäta värdet i fingertoppen vid extrema värden och för att se att en korrigering i en eller annan riktning har börjat fungera.

Kontinuerlig glukosmätning verkar vara mest effektiv för att förbättra glukoskontrollen oavsett behandlingsregim (flerdosbehandling kontra konventionell insulinpump) och bör sättas in så snart typ 1-diabetes diagnostiseras (15, 16). Trots det misslyckas kontinuerlig glukosmätning ofta med att nå TIR-målet över 70 procent och HbA1c-målet under 53 mmol/

mol (16, 17). Det finns alltså en efterfrågan på en avancerad insulindoseringsteknik och på en behandlingsform som är mindre påfrestande för individen.

Självstyrande pumpar

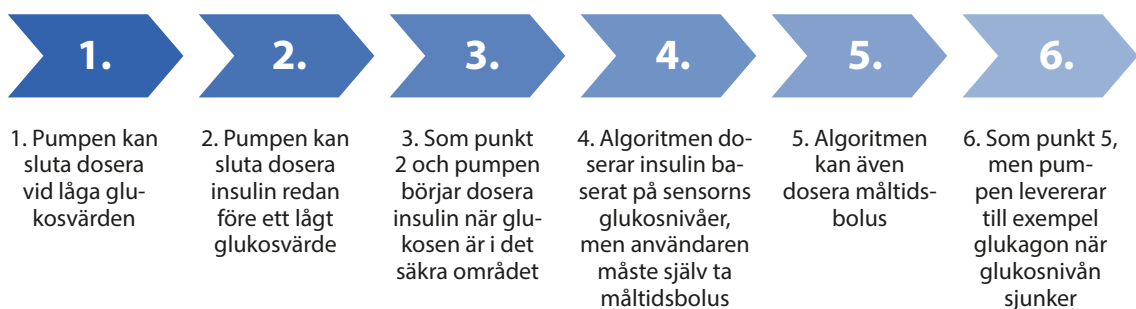
Utvecklingen av självstyrande pumpar (hybrid closed loop-pumpar) kan delas in i sex steg, som visas i figur 2. I en självstyrande pump använder en algoritm data från glukossensorn för att styra tillförseln från insulinpumpen var femte minut (figur 3). Beroende på modell justerar algoritmen basinsulindosen antingen självständigt utgående från den totala dygnsdosen insulin (total daily dose) eller utifrån en individuell basinsulinprofil som har ställts in för patienten.

Den kommersiella utvecklingen av självstyrande pumpar tog ett stort steg framåt, när en grupp diabetespatienter och deras föräldrar redan för drygt fem år sedan konstruerade den första algoritmen med öppen källkod för att styra insulinpumpar (Do-it-yourself artificial pancreas system, DIYAPS) (19). De tre mest använda DIYAPS-systemen är OpenAPS, AndroidAPS och Loop. Resultaten är goda med alla dessa algoritmer, men tillsynsmyndigheterna i olika länder har intagit en negativ ställning till apparaterna.

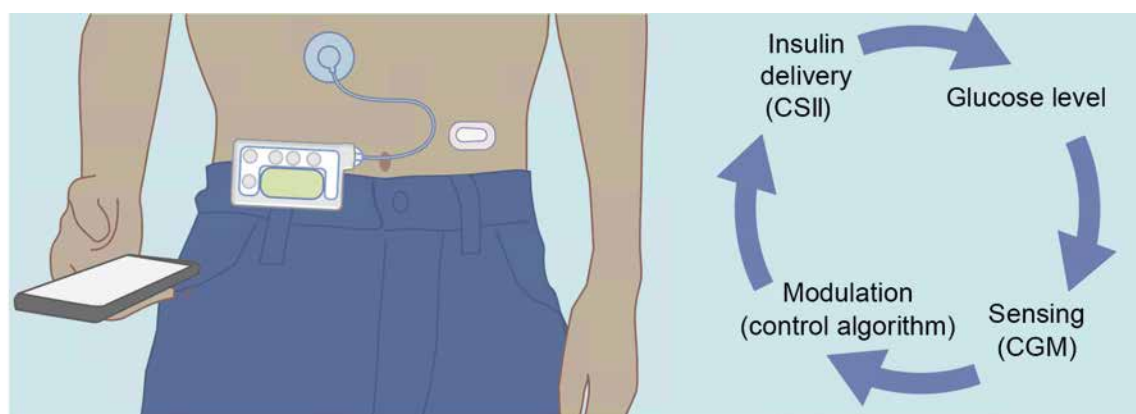
Den första kommersiella självstyrande pumpen lanserades på den finska marknaden 2018. För närvarande används självstyrande pumpar på nivå 4, av vilka några också kan leverera korrigeringsbolus. Det finns tre självstyrande pumpar på den finska marknaden: Minimed 670G (Medtronic), Tandem T: slim Control IQ och Minimed 780G (Medtronic). Av dessa håller Minimed 670G på att utgå och ersättas av Minimed 780G.

Regleringsalgoritmerna för självstyrande pumpar återfinns i tekniska system inom flera andra områden: Minimed 670G-pumpen har algoritmen PID (proportional derivative integral) som används bland annat i bilarnas farthållare. I en insulinpump justerar PID-algoritmen insulin baserat på hur långt glukosvärdet är från målet (proportional), hur länge det har varit utanför målet (integral) och hur snabbt det ändras (derivative) (18).

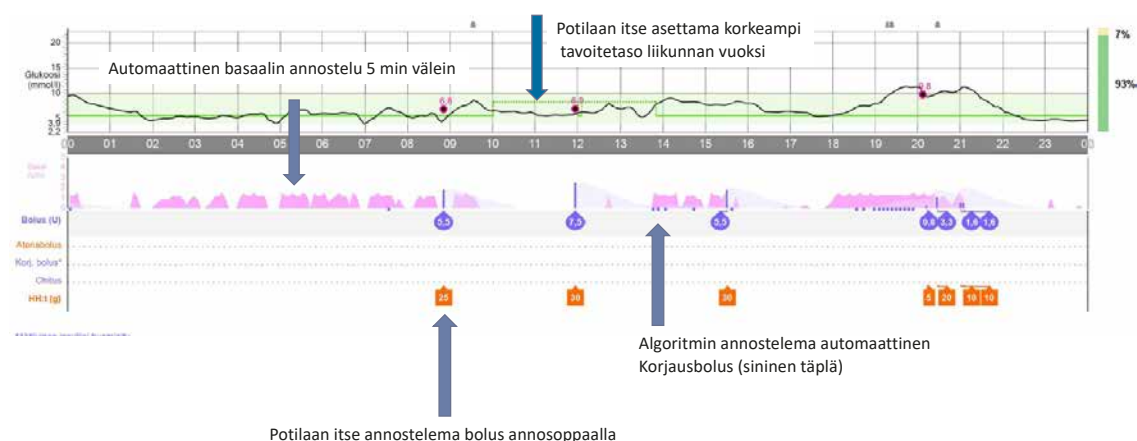
Insulinpumpen Tandem Control IQ och de flesta DIYAPS-systemen har algoritmen MPC (model predictive control), som förutsäger patientens vävnadsglukos under de närmaste timmarna och uppskattar den mängd insulin som krävs för att målområdet ska nås. Insulindosen tillförs sedan var femte minut. Som



Figur 2. Utvecklingen av självstyrande pumpar.



Figur 3. Funktionsprincip för självstyrande pumpar (bearbetad efter referens 18).



Figur 4. Ett dygns glukossensorkurva med bolushybridpump. Publicerad med patientens tillstånd.

grund för doseringen använder pumpen ett basinsulinprogram som har ställts in för patienten (18).

Algoritmen i pumpen Minimed 780G är en kombination av PID och oskarp logik och har också drag av MPC. I doseringsalgoritmen finns en algoritm för påminnelse om så kallad missad bolus inbyggd, som tillför en större korrigeringsbolus då glukosnivån stiger snabbt, om användaren inte på förhand har ställt in bolusen. Apparaten kan alltså misstänka att patienten har glömt att ta en måltids-

bolus (20, 21). Figur 4 visar ett exempel på en glukoskurva med en hybridpump med bolus.

Egenskaperna för de självstyrande pumparna på marknaden i Finland sammanfattas i tabell 2.

Forskningsevidensen för självstyrande pumpar på nivå 4 är mycket samstämmig: i både randomiserade kontrollerade studier och uppföljningsstudier i levande livet ökar patienternas tid i målområdet till 65–75 procent, andelen hypoglykemier minskar och HbA1c sjunker (18, 20, 21, 22). I vår egen

Tabell 2. Egenskaper för självstyrande pumpar på marknaden i Finland (bearbetad efter referens 20)			
Pumpmodell	Minimed 670G	Tandem T:slim	Minimed 780G
Sensor och kalibrering	Guardian 3 2–3 kalibreringar/dag	Dexcom G6 Ingen kalibrering	Guardian 3 eller 4 G4: en kalibrering fram till automatläge
Sensors livslängd	7 dagar	10 dagar	7 dagar
Algoritm	PID	MPC	PID, oskarp logik, drag av MPC
Lärande system?	Ja	Nej	Ja
Korrigeringsbolus?	Nej	Ja: inte så effektiv, max 1 gång/timme, max 60 % av den kalkylerade dosen	Ja: effektiv
SG-mål/går att ställa in?	6,7 mmol/l, nej	6,2–8,9 mmol/l Sömnläge: 6,2–6,7 mmol/l (inga korrigeringar)	5,5/6,1/6,7 mmol/l enligt eget behov
Motionsmål	Ja: 8,3 mmol/l inga korrigeringar	Ja: 7,8–8,9 mmol/mol, då också korrigeringsbolus	Ja: 8,3 mmol/l inga korrigeringar
Insulin	Sedvanliga direktverkande insuliner, inklusive Fiasp, fungerar	Apidra och Fiasp rekommenderas inte	Sedvanliga direktverkande insuliner, inklusive Fiasp, fungerar
Uppladdningsprogram	Carelink	Diasend (Clarity sensor)	Carelink
Automatisk lagring i molntjänst?	Nej	Pumpen nej, sensorn ja	Ja
App för smarttelefon?	Nej	Clarity för sensorn, i Finland ingen app för pumpen	Ja, kan också följa upp Pumpen kan inte styras med den
Fördelar	Lärande system I manuellt läge förvarning för stopp för lågt värde, pumpen 7 dagars infusionsset	Systemet Dexcom, vacker pump, passar den som gillar att ställa in funktioner, laddningsbar	Kolhydraträkning inte så exakt, 7 dagars infusionsset, individuellt mål, lämplig för den som inte vill använda många funktioner Lärande system I manuellt läge förvarning för stopp för lågt värde, pumpen
Nackdelar	Larm	Kanyler: inget 7-dagsalternativ, laddningsbar, måste göra många basmätningar för att få maximal nytta, korrigeringsbolus mycket liten, går inte att gå tillbaka till basal iq-modellen om inte CIQ fungerar	Algoritmen fungerar som den gör, det är svårt att ingripa i den och tolereras dåligt av vissa patienter
Hur ställer man in?	Aktiv insulintid reglerar basinsulinet, kolhydratkvoten reglerar måltidsinsulinet	Gör ändringar i basinsulinet i bakgrunden, alltså flera ändringar ger bäst resultat; känsligheten reglerar effektiviteten, kolhydratkvoten reglerar måltidsinsulinet	Aktiv insulintid reglerar den automatiska korrigeringen, SG-målet basinsulinet, kolhydratkvoten måltidsinsulinet
Vattentät	Ja	Nej: pumpen 0,87 m 30 min, sändaren 2,4 m	Ja

ettåriga retrospektiva studie ökade tiden i målområdet för 3–16-åriga patienter från 55 till 69 procent, medan hypoglykemierna och glukosvariabiliteten minskade. Resultatet bibehölls under hela året (23). Det finns också preliminära indikationer på att självstyrande pumpar förbättrar tillståndet hos patienter med dålig glukoskontroll: i en kort, tolv veckors randomiserad kontrollerad studie ($n = 86$) ökade tiden i målområdet med 13 procent i interventionsgruppen jämfört med 2 procent i kontrollgruppen. Andelen hypoglykemier minskade i interventionsgruppen medan den ökade i kontrollgruppen (24). Också vår egen kliniska erfarenhet stöder detta: glukoskontrollen förbättras särskilt med den senaste självstyrande pumpen med bolusfunktion, också för de som inte alltid orkar ta en bolus men som annars använder glukossensorn och pumpen.

Hybrid closed loop-pumparna verkar också minska den stress och ångest som diabetes för med sig (diabetes distress) och förbättra sömnkvaliteten (25, 26). Å andra sidan upplever vissa patienter de tekniska utmaningarna med insulinpumpar och glukossensorer, exempelvis byte av infusionsset och sensorer, som mycket påfrestande (26). I sådana fall kan åtminstone en del patienter ha nytta av sju dagars utbytbara infusionsset och kalibreringsfria glukossensorer som byts ut mer sällan. Det är också viktigt att vårdgivaren kan välja rätt sorts utrustning för rätt person. Och där finns en utmaning för framtidens alltmer tekniska insulinbehandling: vårdgivaren måste kunna använda och rekommendera olika slags apparater.

Att självstyrande pumpar har införts relativt långsamt motiveras ofta av ekonomiska skäl. När priset på pumpen delas upp på de fyra år garantin gäller är den totala kostnaden för behandlingen cirka 6 600 euro per år (Medtronic, muntlig kommunikation). Det är cirka två till tre gånger så dyrt som konventionell pump- eller flerdosbehandling, när glukosnivån följs upp med intermittent kontinuerlig glukosmätning. Enligt en studie från Sverige är behandling med självstyrande pump kostnadseffektivt jämfört med dessa behandlingsformer (27).

Framtidsutsikter

Fler självstyrande pumpar på nivå 4 kommer att komma ut på marknaden. Den trådlösa hybridpumpen Omnipod 5 väntas senare i år samt med den självstyrande pumpen Ypsomed (CamAPS), men tidpunkten är ännu oklar. Dessutom har franska Diabeloop en egen

algoritm, Åtminstone för närvarande finns ingen information om när och om den lanseras på den finska marknaden. För att hålla behandlingskostnaderna i styr i framtiden utvecklar Tidepool, en ideell organisation i USA, en algoritm som kan laddas ner till en smart enhet och som ska fungera med alla insulinpumpar och glukosövervakningssystem på marknaden. I fjol gjorde organisationen sina första preliminära ansökningar till Food and Drug Administration.

Det pågår också studier med självstyrande pumpar på nivå 5, både med och utan enbart insulin. Till exempel Beta Bionics självstyrande pump behöver bara veta patientens vikt, och kolhydrater behöver inte räknas. Om patienten vill kan hen meddela enheten om hen äter en liten, normal eller stor måltid, men det är inte obligatoriskt. I en preliminär studie med enbart insulin var resultaten goda. Tiden i målområdet var 71,9 procent och hypoglykemifrekvensen var 2,7 procent, även om uppföljningstiden fortfarande var mycket kort, bara tre veckor (28). En självstyrande pump som använder glukagon och insulin har vid studier hos samma tillverkare gett 78,4 procent för tiden i målområdet och 1,8 procent för hypoglykemifrekvensen (29). Problemen med glukagon är dock än så länge bland annat dålig hållbarhet i ampullen, illamående hos vissa patienter samt svårighet att ställa in dosen: det är inte alltid lätt att hitta rätt dos för att undvika dels hypoglykemi, dels hyperglykemi efter insulindosen.

Amylinanalogen pramlintid har också använts tillsammans med insulinpumpsbehandling. Hos patienter med typ 1-diabetes minskar produktionen av amylin i betacellerna i bukspottkörteln. Hos friska människor bromsar amylin absorptionen av mat från magsäcken och hämmar utsöndringen av glukagon, vilket minskar den postprandiella glukosstegringen. En liten studie på 28 patienter jämförde två självstyrande pumpar, den ena med enbart insulin och den andra med pramlintid och insulin. I pramlintidgruppen minskades den postprandiella hyperglykemin och förbättrades tiden i målområdet jämfört med enbart insulin (61,9 mot 78,4 procent). Andelen hypoglykemier minskade (4,5 mot 1,8 procent). Illamående var vanligare i pramlintidgruppen än i kontrollgruppen (30).

Avslutning

Behandlingen vid typ 1-diabetes är tung och krävande. God behandling är dock väsentligt för att undvika organkomplikationer och där-

med förknippade höga kostnader. Nuvarande, mycket strikta målglukosvärden uppnås oftast inte utan hjälp av glukossensorer med kontinuerliga kontrollalgoritmer. Dessa tekniker bör vara tillgängliga för alla diabetiker som är beredda att använda dem.

Anna-Kaisa Tuomaala
anna-kaisa.tuomaala@hus.fi

Bindningar: konsultation (Medtronic), stipendier (Medtronic), föreläsningssarvoden (Medtronic, Nordic Infucare, Abbott, Sanofi och Novo Nordisk), ersättning för produktion av utbildningsmaterial (Medtronic), advisory board-medlemskap (Abbott, Medtronic och Sanofi).

Referenser

1. The Diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
2. Zhang Z-Y, Miao L-F, Qian L-L et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 640.
3. Battelino T, Danne T, Bergenstal R et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593–603.
4. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631–40.
5. Saraheimo M, Tuomaala A. Tyypin 1 diabeteksen insulinihoito. *Finlands Läkartidning* 2021; 42: 2397–2402.
6. Ruan Y, Thabit H, Leelaratha L et al. Variability of insulin requirements over 12 weeks of closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: 830–9.
7. Dovc K, Boughton C, Tauschmann M et al. Young children have higher variability of insulin requirements: Observations during hybrid closed-loop insulin delivery. *Diabetes Care* 2019; 42: 1344–7.
8. Hughes DS, Narendran P. Alpha cell function in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2014; 14: 45–51.
9. Koistinen H. Glukagoni -uonohdettu haimahormoni. *Duodecim* 2018; 21: 2103–10.
10. Freckmann G, Jovanovic L, Baumstark A et al. The Circadian Study: the get-up phenomenon in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:e85.
11. Li W, Du SN, Shi MJ, Sun ZZ. Spontaneous and transient predinner hyperglycemia in some patients with diabetes: dusk phenomenon. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e5440.
12. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 589–94.
13. Rönnemaa T, Vehkavaara S. Jatkuva glukosiseuranta hoidon suunnittelussa. *Diabetes, Kustannus Oy Duodecim* 2019; 83–123.
14. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10265/documents/draft-guideline>.
15. Soupal J, Petruzelkov L, Grunberger G et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care* 2020; 43: 37–43.
16. Champakanath A, Akturk H, K, Alonso G, T, Snell-Bergeon J, K., Shah V. N. Continuous Glucose Monitoring Initiation Within First Year of Type 1 Diabetes Diagnosis Is Associated With Improved Glycemic Outcomes: 7-Year Follow-Up Study. *Diabetes Care* 2022. <https://doi.org/10.2337/dc21-2004>
17. Charleer S, Mathieu C, Nobels F et al. RESCUE Trial Investigators. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions, and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1224–1232.
18. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 2021; 64: 1007–15.
19. Tuomaala A-K, Sandini L, Haro S. Kohti keinohaimaa. *Finlands Läkartidning* 2018; 73: 773–8.
20. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmoth EG et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 655–660.
21. Ware J, Hovorka R. Recent advances in closed-loop insulin delivery. *Metabolism* 2022; 127: 154953.
22. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 31: 1707–1717.
23. Varimo T, Pulkkinen MA, Hakonen E et al. First year on commercial hybrid closed-loop system-experience on 111 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2021; 6: 909–915.
24. Tauschmann M, Thabit H, Bally L et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018; 392: 1321–1329.
25. Hood KK, Laffel LL, Danne T et al. the FLAIR Study Group. Lived Experience of Advanced Hybrid Closed-Loop Versus Hybrid Closed-Loop: Patient-Reported Outcomes and Perspectives. *Diabetes Technol Ther* 2021; 23: 857–861.
26. Farrington C. Psychosocial impacts of hybrid closed-loop systems in the management of diabetes: a review. *Diabet Med* 2018; 4: 436–449.
27. Jendle J, Buompiersiere MI, Holm AL et al. The Cost-Effectiveness of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in People with Type 1 Diabetes: a Health Economic Analysis in Sweden. *Diabetes Ther* 2022; 12: 2977–2991.
28. Ekhlaspour L, Nally LM, El-Khatib FH et al. Feasibility studies of an insulin-only bionic pancreas in a home-use setting. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13: 1001–7.
29. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA et al. Home use of a bi-hormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017; 389: 369–80.
30. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 2020; 43: 597–606.

Summary

Continuous glucose monitoring (CGM) and hybrid closed loop systems (HCL) in type 1 diabetes treatment.

Treatment of type 1 diabetes is challenging in a patient's everyday life. Despite of this, to avoid long term complications the goal for glycemic control is nowadays tight. Conventional treatments are not effective enough to reach glycemic targets. With CGM, glycemic control improves but the burden of the treatment persists. Hybrid closed loop pump is an algorithm-controlled insulin pump, where insulin is automatically dosed according to CGM value. The user still needs to dose a meal bolus with a bolus calculator. In the future, the goal is to develop full closed loop pumps, where the user doesn't need to take boluses at all.

Digitala lösningar och digitala mottagningar i behandlingen av diabetes

ROBERT BERGHOLM OCH JOHAN FAGERUDD

Diabetes är en folksjukdom och diabetesvården är en stor utmaning för vårt hälso- och sjukvårdssystem. Behandlingen av typ 1-diabetes sker i huvudsak inom den specialiserade sjukvården och uppskattas högt av både patienter och vårdpersonal. Patienter med typ 2-diabetes är hänvisade till primärvården, där vården är mycket varierande och en stor del av patienterna blir utan den diabetesvård de borde få. Bristfällig vård ökar risken för diabeteskomplikationer, vilket i sin tur ökar vårdkostnaderna och försämrar patienternas livskvalitet. Det har ställts stora förväntningar på att digitala lösningar och digitala mottagningar ska lösa problemet med diabetesvården, men erfarenheter och forskningsresultat saknas från Finland. Baserat på våra erfarenheter från tjänsten eDiabetes är det möjligt att ge högkvalitativ vård på distans. Tjänsten verkar röna uppskattning bland alla parter: patienter, diabetesskötare och läkare. Både diabetesskötarna och läkarna upplever att eDiabetes ger en mer högkvalitativ vård än den traditionella hälsocentralverksamheten och rekommenderar den både för sina patienter och för kolleger. Hörnstenen i verksamheten är en individuell vårdplan, som genereras av hela vårdteamet. Digitala lösningar och digitala mottagningar kommer att spela allt viktigare roll i behandlingen av diabetes och andra kroniska sjukdomar, med målet att säkerställa högkvalitativ och jämlik vård för alla oberoende av bostadsort.

Inledning

Terminologin inom områdena digitala vårdlösningar och digital mottagning har under årens lopp varierat mycket och man har i litteraturen använt ord som e-hälsa (eHealth)

SKRIBENTERNA

Robert Bergholm är specialist i inre medicin och medicine doktor. Han är ansvarig läkare för tjänsten eCardio på Pihlajalinnas enhet för vård på distans. eCardio är en virtuell klinik, som sköter patienter med kardiovaskulära sjukdomar på distans inom primärvården i två olika städer i Finland.

Johan Fagerudd är specialist i inre medicin, medicine doktor och docent i experimentell inre medicin. Han är ansvarig läkare för tjänsten eDiabetes på Pihlajalinnas enhet för vård på distans. eDiabetes är en virtuell diabetesklinik med inriktning på primärvården som sköter patienter på distans i sju olika städer eller kommuner i Finland och på en vårdcentral i Sverige.

och telemedicin som heltäckande termer. Nya termer uppstår på löpande band och det råder ingen konsensus om vilken term som bör användas. Inom den vetenskapliga litteraturen är telemedicin ett vedertaget uttryck, även om det i dagligt bruk börjar låta föråldrat. Nu för tiden talar man allmänt om digitala lösningar. Telemedicin har nyligen definierats som en vårdtjänst som kombinerar 1) informations- och kommunikationsteknik, 2) vård på distans 3) aktiv medverkan av vårdpersonalen i vården och behandlingen av patienten (1).

Tusentals studier har publicerats om telemedicin och de flesta studierna är korta (3 till 12 månader). Resultaten har varit varierande och kvaliteten på studierna har ifrågasatts. I en översiktsanalys från 2020 kunde man visa att telemedicin gav en måttlig förbättring av blodsockerbalansen (HbA1c) hos diabetespatienter, medan blodtrycket och LDL-kolesterolnivån var oförändrade (1). En annan översiktsstudie fann små, men signifikanta förbättringar i HbA1c-nivån och trender mot förbättrad LDL-kolesterolnivå och lägre blodtryck (2). Andra studier har pekat på minskade vårdkostnader med hjälp av telemedicin (3).

Sammanfattningsvis saknas det kunskap om hur telemedicin fungerar på längre sikt i jämförelse med traditionell vård. Utvecklingen av digitala vårdtjänster är mycket snabb och behovet av forskning på området är stort.

Digitala lösningar

Information

Egenvård och självstudier intar i en central roll i behandlingen av diabetes. En stor del av patienterna är mycket aktiva och letar information på webben, på sociala medier och i nätdiskussioner (4). Behovet av tillförlitlig och korrekt information är stort. För närvarande är Hälsobyn (halsobyn.fi) den mest utvecklade webbplatsen för information. Den har tagits fram av experter inom den specialiserade sjukvården tillsammans med patientorganisationer. Hälsobyn finns vid våra fem universitetssjukhus. Diabeteshuset (<https://www.terveyskyla.fi/diabetestalo/sv>) är en del av Hälsobyn och erbjuder omfattande information, stöd och tjänster för patienter med diabetes och deras anhöriga. Tjänsten erbjuder en kanal för icke-brådskande kommunikation mellan patient och vårdpersonal.

Diabetesförbundet i Finland (diabetes.fi) erbjuder information och stödtjänster via olika digitala kanaler på sin webbplats och på sociala medier. Förbundet tillhandahåller även en chat för rådgivning. I själva verket använder vårdpersonalen i mycket stor utsträckning digitala kanaler för sökning av information. Terveysportti (terveysportti.fi) är Finlands mest använda hälsovårdsportal med 50 miljoner sökningar per år.

Behandling av diabetes och fetma med digitala lösningar

I Diabeteshuset finns tjänsten Min vårdväg (<https://www.terveyskyla.fi/diabetestalo/sv>) som erbjuder individuell digital vård vid diabetes och möjlighet till mottagning på distans. Patienten behöver en remiss från sin vårdenhets för att få använda tjänsten. Det finns än så länge inga undersökningar eller resultat om hur behandlingsresultaten påverkas av Diabeteshusets tjänster.

Behandling av fetma spelar en central roll vid behandling av typ 2-diabetes. Mycket resurser har lagts ner på att utveckla digitala lösningar för behandling av fetma. Hälsoviktshuset (<https://www.terveyskyla.fi/painonhallinta/sv>) erbjuder digital information om fetma, bantning och viktkontroll; dels i form av kostnadsfria självstudier, dels som ett 12

månaders hälsobantningsprogram. Hälsobantningsprogrammet kräver remiss från den behandlande enheten. Enligt de första resultaten från det digitala hälsobantningsprogrammet minskade vikten hos deltagarna med 4,3 procent på ett år. En kliniskt relevant vikttnedgång på över 5 procent uppnåddes av 43 procent av deltagarna (5).

Det har utvecklats många kommersiella mobilapplikationer för att främja vikttnedgång. Applikationerna är mycket populära och har laddats ner över 10 miljoner gånger globalt. En del av applikationerna (LooseIt, MyFitnessPal, FatSecret och Noom coach) har studerats i korta tre till sex månaders uppföljningar. Data saknas dock om huruvida användningen av applikationerna ger hälsnytta på lång sikt (6).

Personliga digitala apparater

Olika typer av smartklockor, aktivitetsarmband, aktivitetsringar, mobilapplikationer och andra tekniska lösningar är vanliga bland diabetiker. Den information som patienterna får via sina applikationer och apparater om aktivitet, sömn, puls, hjärtrytm och stressnivåer kan sällan användas som grund för behandlingsbeslut, men den kan fungera som vägledning till hälsosammare levnadsvanor och leda till noggrannare medicinska undersökningar av till exempel sömnapné och rytmstörningar (7).

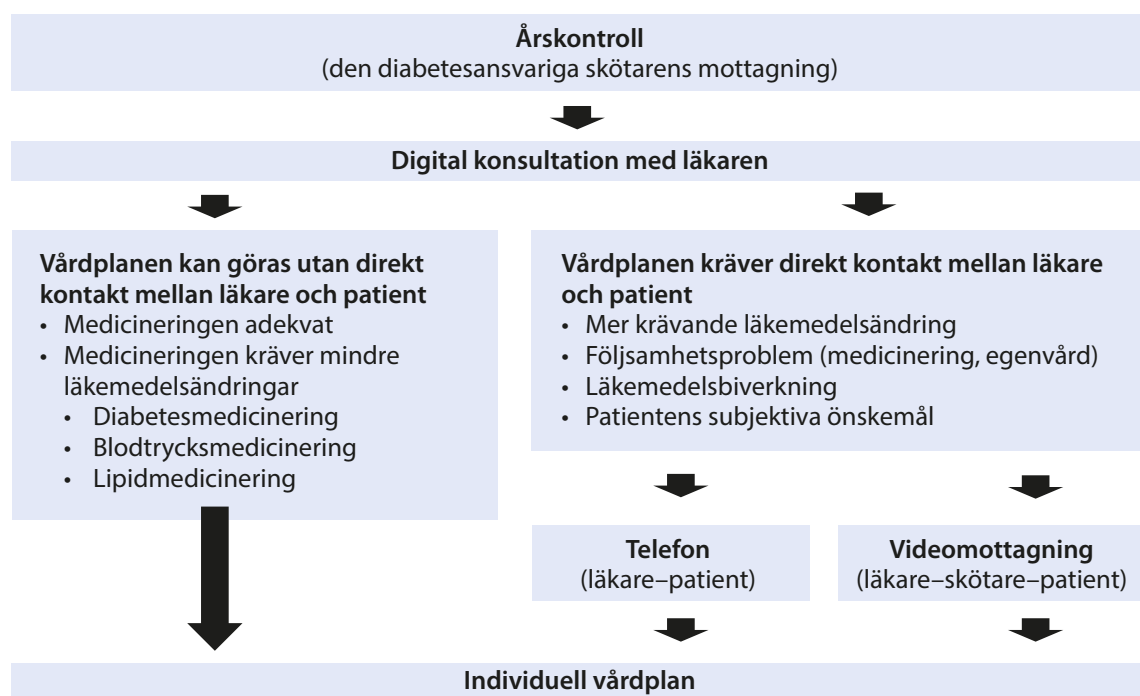
Kommunikation

Digitala lösningar har förbättrat kommunikationen mellan patient och vårdpersonal.

Via tjänsten Mina Kanta-sidor (<https://www.kanta.fi/sv/mina-kanta-sidor>) kommer patienterna åt sina egna uppgifter och resultat och får tillgång till utlåtanden och annan information från hälso- och sjukvården. Tjänsten uppskattas i regel av patienterna och många läser utlåtanden och annan information från läkaren och tar del av vårdplanen och behandlingsmålen, vilket kan förbättra följsamheten. Maisa, som är en del av patientjournalprogrammet Apotti inom Helsingfors och Nylands sjukvårdsdistrikt, har blivit en uppskattad digital kommunikationskanal. Många privata vårdföretag har utvecklat sina egna vårdapplikationer och de används i stor utsträckning för kommunikation mellan patient och vårdpersonal.

E-konsultationer

Med e-konsultation avses elektronisk konsultation som sker synkroniserat eller osynkroniserat, det vill säga i realtid eller inte i realtid. Osynkroniserade e-konsultationer



Figur 1. Flödesschema för upprättande av individuell vårdplan i tjänsten eDiabetes.

används i stor utsträckning inom primär- och specialistvården. Internationella studier har visat att e-konsultationer är uppskattade bland vårdpersonalen (8). Från Finland saknas forskningsresultat om e-konsultationer.

Digital mottagning

Redan i början av 2000-talet visade läkaren Olavi Timonen i sin doktorsavhandling att mottagning på distans lämpar sig bra som komplement till vanlig mottagning på hälsocentral och extra bra för behandling av kroniska sjukdomar (9). På 20 år har utvecklingen gått framåt och idag ingår digitala mottagningar via mobilapparater, pekplattor och bärbara datorer i vardagen. Digitala mottagningar har slagit igenom speciellt inom företagshälsovården och privata vårdföretag, och särskilt populära är de bland barnfamiljer och yngre människor. Covid-19 har ytterligare ökat efterfrågan och utbudet av digitala mottagningar, men det saknas långsiktiga resultat om hur digitala mottagningar påverkar behandlingsresultaten vid kroniska sjukdomar.

Pihlajalinnas eDiabetes

eDiabetes är en virtuell diabetesklinik för den offentliga primärvården, som utvecklats sedan 2018 på Pihlajalinnas enhet för vård på distans. I eDiabetes arbetar läkaren enbart på

distans, men tjänsten är tätt integrerad i den lokala hälsocentralens övriga verksamhet. Vården av patienten handhas av ett team med en eller flera diabetesansvariga skötare på plats på hälsocentralen, tillsammans med den behandlande eDiabetes-läkaren på distans.

eDiabetes verkar för tillfället på sju olika orter i Finland (Jämsä, Karlö, Kristinestad, Mänttä, Mäntyharju, Parkano och Raseborg) samt i Östersund i Sverige. Den 31 januari 2022 hade eDiabetes nio läkare, varav åtta är specialistläkare i internmedicin eller allmänmedicin, medan en av dem är en erfaren allmänläkare. Läkarna arbetar tillsammans med cirka 25 diabetesansvariga skötare på plats på hälsocentralerna. En mindre andel av de diabetesansvariga skötarna är diabetesskötare med formell kompetens, medan majoriteten är sjukskötare eller hälsovårdare. eDiabetes sköter för närvarande uppskattningsvis 5 000 diabetespatienter årligen. Majoriteten av patienterna har typ 2-diabetes, men även patienter med typ 1-diabetes får vård inom ramen för tjänsten. Stommen i vården utgörs av en individuell vårdplan enligt de senaste vårdrekommendationerna (se Fagerudd och Bergholm i detta nummer), som upprättas i samband med patientens årliga uppföljningsbesök. Patientflödet genom systemet beskrivs i figur 1. Ett förberedande besök hos den diabetesansvariga skötaren enligt en standardiserad modell fysiskt

på plats på den lokala hälsocentralen genererar, tillsammans med laboratorieprov, den data som behövs för läkarens ställningstagande. Utgående från kvalitetsuppföljningsdata från 2021 har läkaren vanligen god tillgång till uppdaterade uppgifter på patientens mikrovaskulära komplikationsstatus (färska ögonbottenbilder: 91 procent; fötternas nervfunktion undersökt med monofilament: 95 procent; data på grad av albuminuri: 95 procent). Vårdplanen kan i många fall upprättas utan direktkontakt mellan patient och läkare. I stället kommunicerar den diabetesansvariga skötaren innehållet i planen inklusive läkemedelsändringar med patienten. Mera komplexa fall kräver dock direkt kommunikation mellan behandlande läkare och patient, antingen per telefon eller via videokontakt.

Vården inom ramen för eDiabetes bygger på frivillighet från patientens sida. Som alternativ till tjänsten kan patienten välja behandling hos en läkare på plats på hälsocentralen enligt traditionell modell. En patient som får vård via eDiabetes har alltid subjektiv rätt att få till direktkontakt med sin behandlande diabetesläkare om han eller hon så önskar. eDiabetes är integrerad i den lokala hälsocentralens verksamhet. En patient i behov av en klinisk läkarundersökning kan därför hänvisas vidare till en lokal läkares fysiska mottagning. I praktiken har det dock sällan behövts. eDiabetes-läkaren dokumenterar sin behandling i det lokala sjukjournalssystemet.

De tekniska lösningar som tjänsten kräver är en uppkoppling till det lokala sjukjournalssystemet och ett datasäkert program för videomöten. eDiabetes använder sig av Visiba Care (<https://www.visibacare.com/fi/>), som är en nätbaserad videomottagningsportal anpassad för användning inom hälso- och sjukvården. Den diabetesansvariga skötarens mottagningsrum bör vara utrustat med en dator med kamera och högtalare för adekvat kommunikation. eDiabetes använder sig primärt av skötarsisterade videomöten, där patienten kallas till sjukskötarens alternativt hälsovårdarens mottagningsrum för möte, men it-orienterade patienter kan delta i mötet också hemifrån.

Läkarkollegiet inom eDiabetes samlas till regelbundna virtuella möten för interna konsultationer, utbildningar samt diskussioner kring nya forskningsrön med relevans för verksamheten. De sjukskötare och hälsovårdare som deltar i verksamheten får utbildning i sin roll som personal i eDiabetes, med särskild betoning på fysisk undersökning av patienten samt på kommunikationen med pa-

tienten. Även introduktionen sköts på distans. Gemensamma virtuella utbildningsdagar för läkarna och de diabetesansvariga skötarna ordnas två gånger per år med syftet att ge hela vårdteamet fördjupade kunskaper i modern diabetesvård.

Patienternas erfarenheter

Patienternas subjektiva upplevelse av tjänsten eDiabetes följs upp fortlöpande med Net Promoter Score (NPS) (https://sv.wikipedia.org/wiki/Net_promoter_score). Tjänstens NPS-tal för perioden 1.1.2020–31.12.2021 är +57 (figur 2). Till dags dato har inga patientklagomål inkommit till den ansvariga läkarn.

De diabetesansvariga skötarnas erfarenheter

De diabetesansvariga skötarnas erfarenheter av eDiabetes undersöktes med identiska frågeformulär i november 2020 (antal svarande 12/18) och i januari 2022 (antal svarande 16/21). En större andel av de svarande vid den senare tidpunkten hade längre erfarenhet av tjänsten (andelen som använt tjänsten i över sex månader är 88 procent 2022 jämfört med 75 procent 2020).

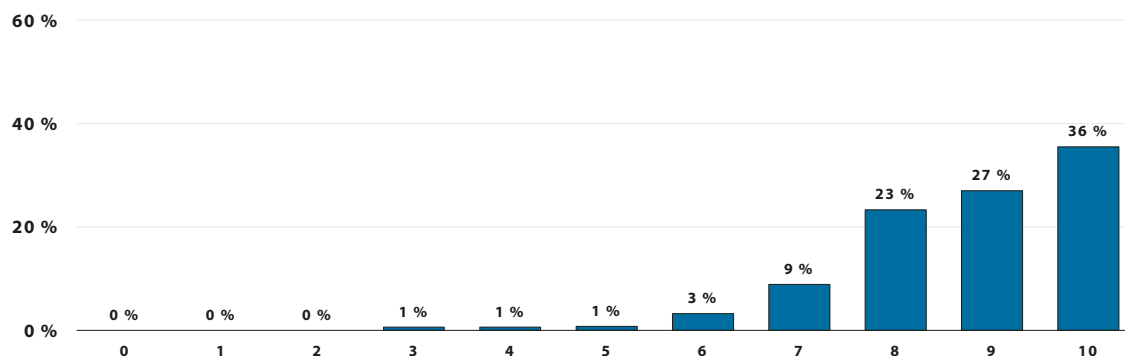
De diabetesansvariga skötarna inom eDiabetes rekommenderar starkt tjänsten både till sina egna kolleger (figur 3) och till diabetespatienter på hälsocentraler (figur 4). Deras benägenhet att rekommendera tjänsten tenderade att öka mellan 2020 och 2022.

Läkarnas erfarenheter

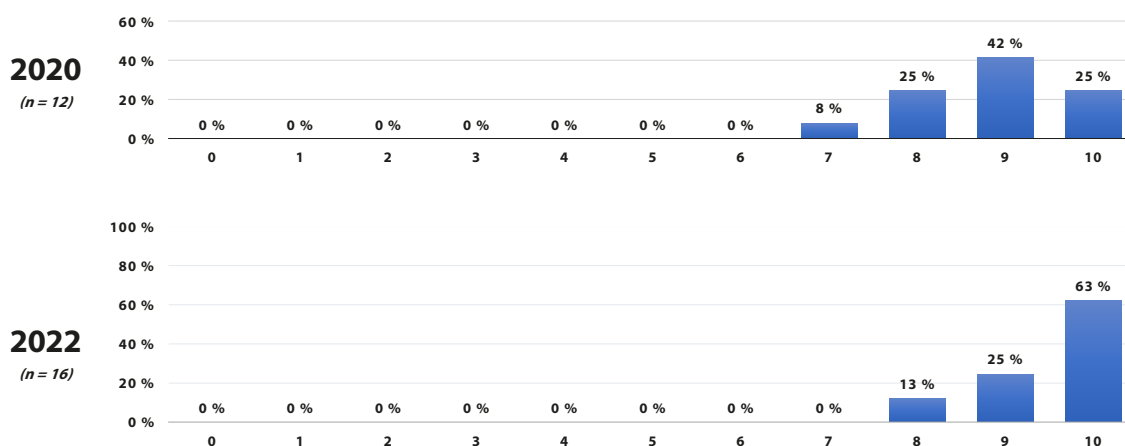
Läkarnas erfarenheter av tjänsten eDiabetes har likaså utvärderats med ett frågeformulär. Läkarna upplever läkararbetet i eDiabetes som mer högkvalitativt, effektivt, mer meningsfullt och mindre belastande än traditionellt mottagningsjobb med fysisk närvaro på hälsocentralen (figur 5).

Diskussion

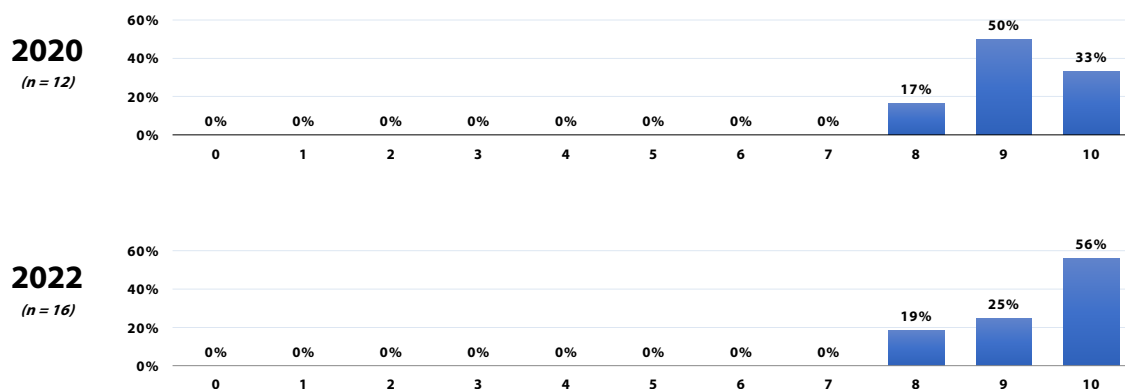
Diabetes är en stor folksjukdom. Nästan var tionde finländare har diabetes och var femte ett förstadium till diabetes. Årligen diagnosticeras 20 000 personer med diabetes, varav 1 500 med typ 1-diabetes. (10). Man har beräknat att cirka 9 procent av Finlands sjukvårdsutgifter förorsakas av diabetes (11). Kostnaderna för vården av en patient med typ 2-diabetes utan diabeteskomplikationer beräknas till 1 300 euro per år, och kostnaderna stiger till 5 300 euro per år om diabetes-



Figur 2: Fördelning av patienternas svar på frågan "Skulle du rekommendera tjänsten eDiabetes till en bekant (en annan patient med diabetes)?". Svarsskalan var 0–10, där 0 = instämmer inte alls och 10 = instämmer helt och hållet. Resultatet baserar sig på 493 patienters svar under tiden 1.1.2020–31.12.2021.

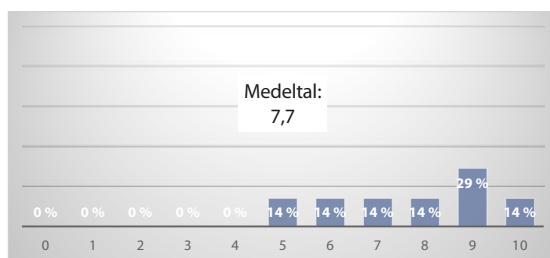


Figur 3: Fördelning av de diabetesansvariga skötarnas svar på frågan "Skulle du rekommendera tjänsten eDiabetes till en annan diabetesansvarig skötare på en hälsocentral?". Svarsskalan var 0–10, där 0 = instämmer inte alls och 10 = instämmer helt och hållet. NPS-talet 2020: +64 och NPS-talet 2022: +88.

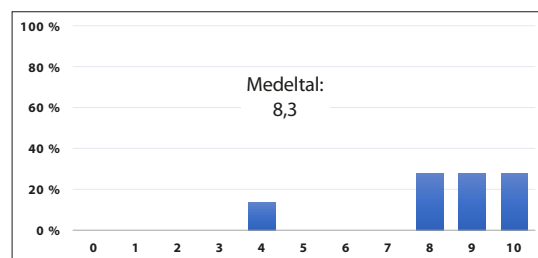


Figur 4: Fördelning av de diabetesansvariga skötarnas svar på frågan "Skulle du rekommendera tjänsten eDiabetes till en diabetespatient på en hälsocentral?". Svarsskalan var 0–10, där 0 = instämmer inte alls och 10 = instämmer helt och hållet. NPS-talet 2020: +83 och NPS-talet 2022: +81.

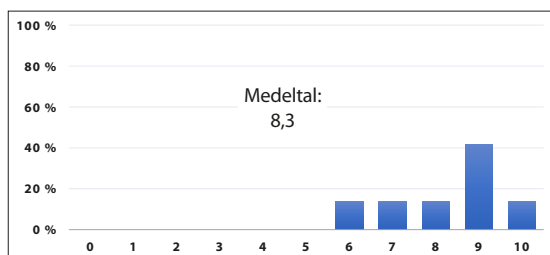
5A: Vårdens kvalitet



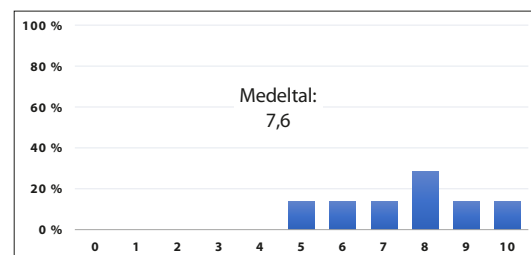
5B: Vårdens effektivitet



5C: Hur meningsfullt arbetet upplevs



5D: Hur belastande arbetet upplevs



Figur 5: Fördelning av läkarnas svar (n = 7) på frågan "Bedöm behandlingen på din fysiska läkarmottagning jämfört med den behandling du ger i tjänsten eDiabetes på en skala 0–10, där 0 = vården på den fysiska mottagningen är bättre, 5 = ingen skillnad, 10 = behandlingen i tjänsten eDiabetes är bättre.

komplikationer uppstår (nefropati, retinopati, neuropati, artärsjukdom) (11). Behandlingen av diabetes är en utmaning för vårt hälso- och sjukvårdssystem och av stor samhällsekonomisk betydelse. Nya metoder behövs för att säkerställa högkvalitativ och jämlik vård för patienterna med målet att förhindra organskada orsakad av diabetes.

De regionala skillnaderna i behandlingen av diabetes varierar mycket i Finland, vilket framgår tydligt av Diabetesbarometern, som senast utkom i november 2021 (10). Enligt Diabetesbarometern är patienterna, anhöriga och vårdpersonalen i regel mycket nöjda med behandlingen av typ 1-diabetes, medan behandlingen av typ 2-diabetes av många upplevs som bristfällig. Endast hälften av de tillfrågade typ 2-diabetikerna hade fått träffa diabetes-skötaren eller hälsocentralläkaren när de så önskat. Endast 16 procent hade fått träffa en läkare som har specialkompetens i behandling av diabetes. En del rapporterade att de inte fått träffa någon diabetesskötare eller läkare på flera år (10).

Enligt Diabetesbarometern är vårdpersonalen inom den specialiserade sjukvården i regel nöjd med resurserna och sin kompetens. Däremot upplevs situationen inom primärvården ofta som bristfällig, främst på grund av brist på diabetesskötare och diabetesläkare och eftersom fungerande vårdkedjor saknas. Vårdpersonalen är orolig för att allt fler diabe-

tiker tappar kontakten med vården. Enkäten avslöjar att digitala lösningar och digitala mottagningar används bara i liten skala och främst för konsultation med den specialiserade sjukvården. Vårdpersonalen önskar mer resurser och större satsning på digitala lösningar och digitala mottagningar (10).

De regionala skillnaderna i diabetesvården är alltså stora och endast en del av patienterna får den vård som rekommenderas (12, 13). Det finns inga färskare uppgifter om hur bra diabetespatienter uppnår sina behandlingsmål (HbA1c, LDL-kolesterol och blodtryck) i Finland. Sverige har haft ett fungerande diabetesregister (Nationella Diabetesregistret, ndr.nu) redan i många år. Ett motsvarande finländskt diabetesregister håller på att införas på försök av THL. Man får en antydning om hur behandlingen av hypertoni lyckas i Finland via utredningen FinHälsa från 2017, där färre än hälften av patienterna med medicinerad hypertoni uppnådde behandlingsmålen (14). I en nyligen publicerad kohortstudie (15) från Finland kunde man visa att patienter som hade haft en hjärn- eller hjärtinfarkt åren 2012–2016, hade en mycket hög risk att drabbas av en ny hjärn- eller hjärtinfarkt inom fem år från den första händelsen. Endast 10 procent uppnådde behandlingsmålet för LDL-kolesterol (LDL < 1,8 mmol/l) och behandlingen av andra riskfaktorer var mycket bristfällig. Patienter med diabetes hade

speciellt hög risk för att drabbas av återfall i hjärt- och hjärninfarkt.

Det är alltså uppenbart att diabetesvården, särskilt inom primärvården, är i behov av mer resurser och nya lösningar för att förbättra behandlingsresultaten. Digitala lösningar har lyfts fram som en viktig del av vården i framtiden (16). Baserat på våra erfarenheter från eDiabetes är det tydligt att patienter med diabetes, liksom patienter med en lång rad andra kroniska folksjukdomar, kan få en högkvalitativ vård på distans. Tjänsten verkar röna uppskattning bland alla parter: patienter, diabetesskötare och läkare. Både diabetesskötarna och läkarna upplever att eDiabetes ger en mer högkvalitativ vård än den traditionella hälsocentralverksamheten och rekommenderar den både till sina patienter och till kolleger. Hörnstenen i verksamheten är en individuell vårdplan som genereras av hela vårdteamet. Läkarna får koncentrera sig på det som är deras kärnkompetens: medicinering som skräddarsys för patientens individuella riskprofil. De diabetesansvariga skötarna får det stöd de behöver och kan inta en större roll i vården som patientens primära case manager.

Diabetesvården står inför stora frågor. Läke-medelsbehandlingen har allt större potential att ge patienter med diabetes ett liv av normal längd och kvalitet. En stor del av patienterna med typ 2-diabetes får dock i dagens läge inte den vård och uppföljning de behöver. Digitala lösningar och digitala mottagningar kommer att ha en allt viktigare roll i behandlingen av diabetes och andra kroniska sjukdomar, med målet att säkerställa högkvalitativ och jämlik vård till alla oberoende av bostadsort.

Robert Bergholm

robert.bergholm@pihlajalinna.fi

Bindningar (2018–2022): Föreläsnings- och sakkunnigarvoden; Astra Zeneca och Orion. Kongressresor: (EASD 2021, virtuellt); Boehringer Ingelheim. Aktieinnehav: Pihlajalinna Abp.

Johan Fagerudd

johan.fagerudd@pihlajalinna.fi

Bindningar (2018–2022): Föreläsnings- och sakkunnigarvoden; Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Farma, Sanofi och Orion. Kongressresor (EASD, virtuellt 2020 och 2021); Astra Zeneca och Novo Nordisk Farma. Aktieinnehav: Pihlajalinna Abp.

Referenser

1. Timpel P, Oswald S, Schwarz P, Harst L: Mapping the Evidence on the Effectiveness of Telemedicine Interventions in Diabetes, Dyslipidemia, and Hypertension: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Med Internet Res* 2020 Mar 18;22(3):e16791.
2. Eberle C, Stichling S: Clinical Improvements by Telemedicine Interventions Managing Type 1 and Type 2 Diabetes: Systematic Meta-review. *J Med Internet Res* 2021 Feb 19;23(2):e23244.
3. Lee JY, Lee SW: Telemedicine Cost-Effectiveness for Diabetes Management: A Systematic Review. *Diabetes Technol Ther* 2018 Jul;20(7):492–500.
4. Pyörälä E: Potilaan näkökulmia terveydenhuollon digitaalisiin palveluihin: Finlands Läkartidning, 46/2021, s. 2713–16.
5. Kupila S, Venäläinen M, Suojanen L-L, Rosengård-Bärlund M, Ahola A, Elo L, Pietiläinen K: Weight Loss Trajectories in Healthy Weight Coaching: Cohort Study. *PhDMIR Form Res* 2022 Mar 9;6(3):e26374.
6. Oikarinen N, Hukkanen J, Oinas-Kukkonen H, Savolainen: Digihoitojen mahdollisuudet lihavuuden hoidossa. *Finlands Läkartidning* 50–52/2021 s. 3037–48.
7. Perez MV, Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T et al: Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1909–17.
8. Liddy C, Moroz I, Mihan A, Nawar N, Keely E. A systematic review of asynchronous, provider-to-provider, electronic consultation services to improve access to specialty care available worldwide. *Telemed J E Health* 2019;25:184–189.
9. Timonen O, Lääkärin etävastaanotto perusterveydenhuollossa: satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus videoneuvottelulaitteiston avulla toteutetusta etävastaanottokokeilusta, Uleåborgs universitet 2004, <http://herkules oulu.fi/isbn9514274075/>.
10. Diabetesbarometri 2021 www.diabetes.fi/diabetesbarometri, Diabetesförbundet i Finland.
11. THL (<https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/diabetes/diabeteksen-kustannukset>).
12. Yki-Järvinen H. Tyypin 2 diabeteksen kokonaisvaltainen hoito ja seuranta. Lääkärin tietokannat / Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim.
13. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255–323.
14. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S (red.). Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. Undersökningen FinHälsa 2017. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>.
15. Toppila I, Ukkola-Vuoti L, Perttilä J, Törnwall O, Sinisalo J, Hartikainen J, Lehto S: Cardiovascular event rate and death in high-risk secondary prevention patient cohort in Finland: A registry study. *Clin Cardiol* 2022 Mar 15 Online ahead of print.
16. Koskelo T, Kunnamo I: Digitaaliset työkalut yleislääkärin työkaluna. *Finlands Läkartidning* 46/2021 vsk 76, s. 2708–12.

Summary

Digital solutions and telemedicine in diabetes care

In Finland almost 10 per cent out of the population has diabetes, and our healthcare is struggling under the burden of diabetes care. Digital solutions and telemedicine have been studied extensively, but long-term results are lacking. Our experience from eDiabetes is highly positive. The patients, diabetes nurses and diabetologists give eDiabetes high grades and recommend it to patients and colleagues. Digital solutions and telemedicine will have an important role in the care of diabetes in the future and will ensure high-quality care independent of location.

Stroke vid diabetes – särdrag, riskfaktorer och prognos

STEFANIE HÄGG-HOLMBERG OCH LENA THORN

Stroke definieras som en plötslig förlust av hjärnfunktionen orsakad av störningar i hjärnans blodcirkulation och indelas grovt i hjärninfarkt och hjärnblödning. Diabetes är en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke: Typ 2-diabetes medför en 2–5-faldigt ökad risk och typ 1-diabetes en 4–20-faldigt ökad risk. Stroke anses traditionellt vara en makrovaskulär komplikation men vid diabetes är en mikrovaskulär etiologi vanlig, särskilt hos yngre personer och personer med typ 1-diabetes. Riskfaktorerna för stroke vid diabetes är delvis desamma som i den allmänna befolkningen, men försämrad blodsockerbalans och diabeteskomplikationer medför också en ökad risk. Särskilt diabetisk njursjukdom och försämrad njurfunktion hänger ihop med en hög risk för stroke. Trots att behandlingsmöjligheterna har förbättrats och därmed dödligheten i stroke sjunkit under de senaste årtiondena är prognosen fortfarande rätt dålig. En fjärdedel av alla som drabbas av stroke dör inom ett år. De faktorer som hänger ihop med försämrad prognos är hyperglykemi och diabetes samt försämrad njurfunktion. Därtill förknippas hjärnblödningar med sämre prognos än hjärninfarkter.

Inledning

Diabetes är en av de vanligaste kroniska autoimmuna sjukdomarna i världen. Förutom allvarliga effekter på blodsockerbalansen orsakar diabetes även kroniska senkomplikationer, som kan delas in i mikrovaskulära och makrovaskulära komplikationer. Till de mikrovaskulära komplikationerna hör diabetisk njursjukdom, diabetisk ögonsjukdom och diabetisk nervsjukdom. Till de makrovaskulära komplikationerna hör ischemisk hjärt- och kärlsjukdom, perifer kärlsjukdom och stroke. Fastän stroke är en av de allvarligaste komplikationerna uppmärksammas den tyvärr i mindre grad än akut ischemisk

hjärtsjukdom. Stroke är den näst vanligaste dödsorsaken i världen efter ischemisk hjärtsjukdom, och diabetes anses vara en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke (1).

Indelning av stroke

Stroke definieras enligt Världshälsoorganisationen som en plötslig förlust av hjärnfunktionen orsakad av störningar i hjärnans blodcirkulation. Stroke kan indelas i olika undertyper, varav den enklaste indelningen är hjärninfarkt och hjärnblödning. Hjärninfarkt utgör cirka 75 procent av alla strokefall och uppstår när hjärnans blodkärl täpps till och förhindrar blodflödet i hjärnan. Hjärnblödning omfattar cirka 25 procent av alla strokefall och uppstår när blodkärl eller aneurysmer i hjärnan brister. Hjärninfarkter kan vidare grovt indelas i sjukdom i hjärnans stora blodkärl, vilket ofta förorsakar större hjärnskada, samt i sjukdom i hjärnans mindre blodkärl eller så kallade lakunära infarkter, där hjärnskadan ofta är mindre och därmed även symtomen lindrigare. Hjärninfarkter kan också indelas i fem undertyper enligt etiologi: ateroskleros i de stora blodkärlen (cirka 20 procent av alla fall), kardioembolier (30–35 procent), småkärlssjukdom (10 procent), hjärninfarkt av annan klar orsak (10 procent) och hjärninfarkt av annan oklar orsak (30–35 procent) (2).

SKRIBENTERNA

Stefanie Hägg-Holmberg, MD, läkare under specialistutbildning inom allmänmedicin, Helsingfors universitet, och ställföreträdande överläkare för öppenvården och ansvarig läkare för diabetesvården, Sibbo kommun.

Lena Thorn, MD, specialist i allmänmedicin, biträdande professor i allmänmedicin och primärvård, Helsingfors universitet, överläkare vid enheten för primärvård inom HUS samt hälsovårdscentralläkare, Sibbo kommun.

Förekomst av stroke och särdrag vid diabetes

Den globala förekomsten av stroke är 60–689 per 100 000 personår beroende på var i världen man befinner sig. I Finland är den ålderskorrigerade förekomsten 135–236 per 100 000 personår (3). Studier gällande förekomsten av stroke vid typ 2-diabetes i Finland saknas, men förekomsten av stroke vid typ 1-diabetes i Finland är 406 per 100 000 personår (4). Förekomsten av stroke vid typ 1-diabetes ökar klart vid samtidig förekomst av diabetisk njursjukdom eller diabetisk ögonsjukdom eller båda. Som exempel kan nämnas att förekomsten av stroke vid diabetisk njursjukdom i slutstadiet är nästan 2 000 per 100 000 personår. (4)

Diabetes är en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke. Personer med typ 2-diabetes har 2–5 gånger större risk att insjukna i stroke än personer utan diabetes, medan risken för stroke hos unga personer under 50 år med typ 1-diabetes kan vara upp till 20-faldig (5, 6). För personer utan diabetes är medelåldern för att insjukna i stroke 70 år, medan personer med typ 2-diabetes insjuknar i stroke i medeltal ungefär tre år tidigare (7). Personer med typ 1-diabetes insjuknar i stroke upp till tjugo år tidigare än personer utan diabetes (4, 8). Könet verkar spela en viktig roll vid stroke vid typ 1-diabetes, eftersom risken att insjukna i stroke ökar 10–15 år tidigare för män med typ 1-diabetes än för personer utan diabetes. För kvinnor med typ 1-diabetes ökar risken för stroke ännu tidigare. (8) Traditionellt sett har stroke ansetts vara en makrovaskulär diabetisk komplikation, men modern forskning har visat att stroke vid diabetes innefattar många mikrovaskulära särdrag, och dessa mikrovaskulära särdrag verkar vara allt vanligare ju yngre personen är. Också typen av diabetes påverkar detta: Hos personer utan diabetes står småkärlssjukdom för 10 procent av alla strokefall, vid typ 2-diabetes är andelen 40 procent, och vid typ 1-diabetes kan andelen vara upp till 60 procent (9). Vid typ 1-diabetes verkar även hjärnblödningarna ha en starkare mikrovaskulär etiologi. Majoriteten av subaraknoidalblödningarna är icke-aneurysmala (10) och därutöver förekommer asymtomatiska mikrobildningar i hjärnan mer vid typ 1-diabetes än hos icke-diabetiker (11). (Tabell 1)

Riskfaktorer för stroke vid diabetes

De traditionella riskfaktorerna för stroke i den allmänna befolkningen är ålder, manligt

kön, högt blodtryck, förmaksflimmer och rökning. Metabola faktorer såsom övervikt, insulinresistens, metabola syndromet och diabetes medför också en ökad risk. (1, 12) Sambandet mellan dyslipidemi och stroke är oklarare och låga LDL-kolesterolvärden har till och med förknippats med en ökad risk för hjärnblödning (13). Statinbehandling medför dock en minskad risk för både hjärninfarkt och hjärnblödning.

Vid både typ 1- och typ 2-diabetes medför försämrad blodsockerbalans också ökad risk för stroke (14, 15). Därtill inverkar diabeteskomplikationerna på strokerisken. Särskilt vid typ 1-diabetes hänger strokerisken kraftigt ihop med diabetisk njursjukdom och försämrad njurfunktion (14, 16, 17), men också diabetisk ögonsjukdom är en självständig riskfaktor (14). Vid typ 2-diabetes påverkar också de makrovaskulära komplikationerna, såsom kranskärlssjukdom, risken för stroke (15). Förhöjt blodtryck är vanligt hos personer med diabetes och har ett starkt samband med svårighetsgraden av njursjukdom. Hos personer med typ 2-diabetes har man påvisat ett J-format samband mellan blodtryck och stroke, det vill säga att både lågt och högt blodtryck medför ökad risk (18). Hos personer med typ 1-diabetes kunde vi påvisa ett självständigt samband mellan högt blodtryck och risken för stroke, oberoende av samtidig njursjukdom. Därtill visade sig risken mellan systoliskt blodtryck och förekomsten av stroke vara linjär hos personer med typ 1-diabetes (19). Av de traditionella riskfaktorerna är förmaksflimmer sällan orsaken bakom en stroke vid typ 1-diabetes (14). (Tabell 1)

Prognos efter stroke

Stroke orsakar i allmänhet förhöjd dödlighet, nedsatt funktionsförmåga och försämrad livskvalitet. På grund av den ökade förekomsten av hjärnblödningar insjuknar även allt fler personer i arbetsför ålder i stroke. Trots att behandlingsmöjligheterna har förbättrats och därmed dödligheten i stroke sjunkit under de senaste årtiondena är dödligheten fortfarande hög: Mer än 25 procent av de som insjuknar i en stroke dör inom ett år efter stroke (20). Efter detta är den årliga dödligheten 5–10 procent, och endast 20 procent lever tio år efter stroke (21). Prognosen påverkas inte enbart av åldern, utan också av typen av stroke, eftersom hjärnblödning är förknippad med en högre dödlighet än hjärninfarkt. Av de som får en hjärnblödning dör 20 procent

Tabell 1. Stroke och dess särdrag i den allmänna befolkningen, vid typ 2-diabetes och vid typ 1-diabetes (3–9, 14–19). Adapterad från Hägg-Holmberg och Thorn i Yleislääkäri (26).

	Allmän befolkning	Typ 2-diabetes	Typ 1-diabetes
Risk att insjukna	1	2–5-faldig	4–20-faldig
Förekomst/100 000 personår	60–689	550–1190	310–450
Medelålder vid insjuknande	70 år	67 år	50–65 år
Andel med småkärls-sjukdom	10 %	40 %	60 %
Riskfaktorer	ålder manligt kön högt blodtryck rökning förmaksflimmer övervikt tidigare TIA/stroke	ålder manligt kön högt blodtryck rökning förmaksflimmer tidigare TIA/stroke dålig blodsockerbalans dålig njurfunktion	lång sjukdomstid högt blodtryck rökning diabetisk njursjukdom diabetisk ögonsjukdom dålig blodsockerbalans

TIA = transitorisk ischemisk attack.

inom en månad, medan motsvarande siffra är 5 procent vid hjärninfarkt. Denna skillnad i dödlighet syns dock bara under de första månaderna efter en stroke, varefter skillnaden minskar och slutligen försvinner. (22)

Diabetes och hyperglykemi ökar dödligheten i stroke flerfaldigt, och detta framträder speciellt hos unga personer under 50 år med typ 1-diabetes (23). Även vid diabetes är dödligheten efter en hjärnblödning högre än vid hjärninfarkt. Till skillnad från den allmänna befolkningen kvarstår denna ökade dödlighet vid hjärnblödning vid typ 1-diabetes i åtminstone fem år efter stroke (24), medan den vid typ 2-diabetes försvinner med tiden. Andra faktorer som ökar dödligheten i stroke vid diabetes är hög ålder eller lång sjukdomstid med diabetes, högt blodtryck och försämrad njurfunktion (24, 25). Vid typ 1-diabetes är även dålig blodsockerbalans förknippad med ökad dödlighet (17). Njurarnas funktion är speciellt viktig vid prognosen efter en stroke vid typ 1-diabetes, eftersom 5-årsdödligheten efter en stroke är 13 procent vid normal njurfunktion, jämfört med 70 procent vid svår njursvikt (24).

Sammanfattningsvis förekommer stroke i hög utsträckning vid diabetes, och särskilt unga personer med antingen typ 1- eller typ 2-diabetes drabbas. Stroke vid diabetes har också fler mikrovaskulära drag än stroke i allmänhet, och detta är särskilt tydligt vid typ 1-diabetes. Riskfaktorerna för stroke vid diabetes skiljer sig även delvis från den allmänna befolkningen, eftersom dålig blodsockerba-

lans och förekomsten av kroniska diabetiska följdsjukdomar ökar risken för stroke betydligt. Prognosen efter en stroke är också klart sämre vid diabetes och speciellt njurfunktionen påverkar prognosen avsevärt. Det är därmed viktigt att försöka förhindra, eller i alla fall att bromsa upp, uppkomsten av övriga diabetiska komplikationer om man vill förebygga stroke vid diabetes. Orsakerna till följdsjukdomarna är många och alla kan tyvärr inte påverkas. Det kan dock vara värt att ägna uppmärksamhet åt riskfaktorerna för dessa följdsjukdomar, exempelvis blodsockerbalans, förhöjt blodtryck och dyslipidemi samt levnadsvanor såsom rökning. För att kunna förebygga stroke vid diabetes är ett multiprofessionellt diabetesteam bestående av patienten själv, diabetesskötare och läkare en ytterst värdefull tillgång.

Stefanie Hägg-Holmberg
stefanie.hagg@helsinki.fi

Lena Thorn
lena.thorn@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795–820.
2. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993;24(1):35–41.

3. Immonen-Räihä P, Sarti C, Tuomilehto J, Torppa J, Lehtonen A, Sivenius J, et al. Eleven-year trends of stroke in Turku, Finland. *Neuroepidemiology*. 2003;22(3):196–203.
4. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4140–6.
5. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1730–5.
6. Sundquist K, Li X. Type 1 diabetes as a risk factor for stroke in men and women aged 15–49: a nationwide study from Sweden. *Diabet Med*. 2006;23(11):1261–7.
7. Jørgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 1994;25(10):1977–84.
8. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the general practice research database. *Diabetes Care*. 2006;29(4):798–804.
9. Putaala J, Liebkind R, Gordin D, Thorn LM, Haapaniemi E, Forsblom C, et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. *Neurology*. 2011;76(21):1831–7.
10. Korja M, Thorn LM, Hägg S, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, et al. Subarachnoid hemorrhage in type 1 diabetes: a prospective cohort study of 4,083 patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3754–8.
11. Thorn LM, Shams S, Gordin D, Liebkind R, Forsblom C, Summanen P, et al. Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(2):327–30.
12. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–832.
13. Ma C, Gurol ME, Huang Z, Lichtenstein AH, Wang X, Wang Y, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. *Neurology*. 2019;93(5):e445–e57.
14. Hägg S, Thorn LM, Forsblom CM, Gordin D, Saraheimo M, Tolonen N, et al. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus. *Stroke*. 2014;45(9):2558–62.
15. Hankey GJ, Anderson NE, Ting RD, Veillard AS, Romo M, Wosik M, et al. Rates and predictors of risk of stroke and its subtypes in diabetes: a prospective observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(3):281–7.
16. Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia*. 1998;41(7):784–90.
17. Secrest AM, Prince CT, Costacou T, Miller RG, Orchard TJ. Predictors of and survival after incident stroke in type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res*. 2013;10(1):3–10.
18. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Cefalu WT, et al. Blood pressure and stroke risk among diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3653–62.
19. Hägg-Holmberg S, Dahlström EH, Forsblom CM, Harjutsalo V, Liebkind R, Putaala J, et al. The role of blood pressure in risk of ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):88.
20. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48.
21. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke*. 2003;34(8):1842–46.
22. Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Maaijwee NA, Schoonderwaldt HC, Dorresteijn LD, van Dijk EJ, et al. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309(11):1136–44.
23. Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, Kaste M, Tatlisumak T, Putaala J. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults. *Stroke*. 2014;45(9):2670–76.
24. Hägg-Holmberg S, Thorn LM, Forsblom CM, Gordin D, Elonen N, Harjutsalo V, et al. Prognosis and its predictors after incident stroke in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1394–400.
25. Icks A, Claessen H, Morbach S, Glaeske G, Hoffmann F. Time-dependent impact of diabetes on mortality in patients with stroke: survival up to 5 years in a health insurance population cohort in Germany. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1868–75.
26. Hägg-Holmberg S, Thorn L. Diabetes ja aivohalvaus. *Yleislääkäri*. 2020;35(6):14–7.

Summary

Stroke in diabetes – clinical features, risk factors, and prognosis

Diabetes is one of the strongest risk factors for stroke, and the risk of suffering a stroke is 2–5 fold in type 2 diabetes, and 4–20-fold in type 1 diabetes. Stroke in diabetes have more microvascular features compared to the general population, especially when it comes to younger persons, and type 1 diabetes. Poor glycemic control, high blood pressure, smoking, decreased kidney function, and chronic diabetic complications increase the risk for a stroke in diabetes. The prognosis after a stroke in diabetes is poor, since approximately 25 percent dies within a year after the stroke.

Diabetesnefropati – diabetisk njursjukdom

I detta nummer av Handlingarna förekommer två synonyma sjukdomsbeteckningar: diabetesnefropati och diabetisk njursjukdom. I engelskan rekommenderas numera starkt termen diabetic kidney disease i stället för diabetic nephropathy i medicinsk text. Den främsta motiveringen är att patienter bättre förstår ordet kidney än sammansättningar med nephro. Inom projektet Käypä hoito har man gått över från diabeettinen nefropatia till diabeettinen munuaissairaus och följaktligen används termen diabetisk njursjukdom i God medicinsk praxis. Diabetesnefropati är dock fortfarande den överlägset vanligaste termen i Sverige. *Red.*

Diabetes och covid-19

LEO NISKANEN

Det blev redan i början av pandemin klart att diabetiker är starkt överrepresenterade bland dem som behöver sjukhusvård och har en allvarlig form av covid-19. Märkvärdiga och oroande observationer är för det första en överrepresentation av nydebuterad diabetes. För det andra har försämrad glukoskontroll observerats hos patienter med covid-19; men i detta nu kan vi inte med säkerhet säga om det är fråga om övergående stresshyperglykemi eller nydebuterad diabetes. Dessutom har man kunnat visa ett tydligt samband mellan glukoskontroll och covid-19-utfall – ju sämre glukoskontroll före infektion, desto sämre prognos. Typiskt för allvarlig covid-19 är en kraftig inflammatorisk reaktion, även kallad cytokinstorm. Det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19 inducerar insulinresistens, betacellsdysfunktion och försämrad glukostolerans hos icke-diabetiker, vilket bidrar till manifest diabetes eller försämring av redan etablerad diabetes. Blodglukosnivåerna ska övervakas noggrant hos alla akuta covid-19-patienter. Särskild uppmärksamhet bör ägnas dexametasonbehandling och man bör vara beredd att öka eller minska insulindoserna. Förebyggande åtgärder är oerhört viktiga för högriskgrupper, och hit kan man också räkna optimal glukoskontroll av diabetes, övervikt och kardiovaskulära riskfaktorer.

Inledning

Pandemin har överhopat medierna och belastat hälso- och sjukvården och dess resurser de senaste två åren. Fastän den kliniska huvudproblematiken kring covid-19 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) med all rätt rör sig om allvarliga respiratoriska aspekter och behov av intensivvård, har också metabola konsekvenser av infektionen varit på tapeten och antalet publikationer överlag om diabetes och covid-19 är enormt. I skuggan av paniken har man glömt att kroniska sjukdomar måste behandlas och att framgångsrik behandling av diabetes (här betraktad som exempel-sjukdom) är ett effektivt och humant sätt att förebygga resurskrävande allvarliga former av covid-19-infektion.

Redan tidigt under pandemin blev det klart att diabetiker är starkt överrepresenterade bland dem som behöver sjukhusvård och har

en allvarlig form av covid-19 (1–6). Inlagda covid-19-patienter med diabetes har högre sannolikhet att utveckla akut andnödssyndrom (ARDS), ett tillstånd som är specifikt för allvarliga covid-19-fall och som kan leda till andningssvikt och död och kräver behandling med mekanisk ventilation. Flera studier rapporterade att dödligheten är högre hos diabetiker som har en allvarlig form av covid-19 och varierar från 22 till 31 procent av alla covid-19-patienter (5–8). Både diabetiker och graden av hyperglykemi tycks ha samband med både svårighetsgraden av covid-19 och mortaliteten. Typiska komplikationer av diabetes såsom fetma, kardiovaskulära sjukdomar, kronisk hjärt- och njursvikt ökar dödligheten (9). Däremot finns det inga bevis för att diabetiker i allmänhet skulle insjukna i covid-19 lättare än andra (9).

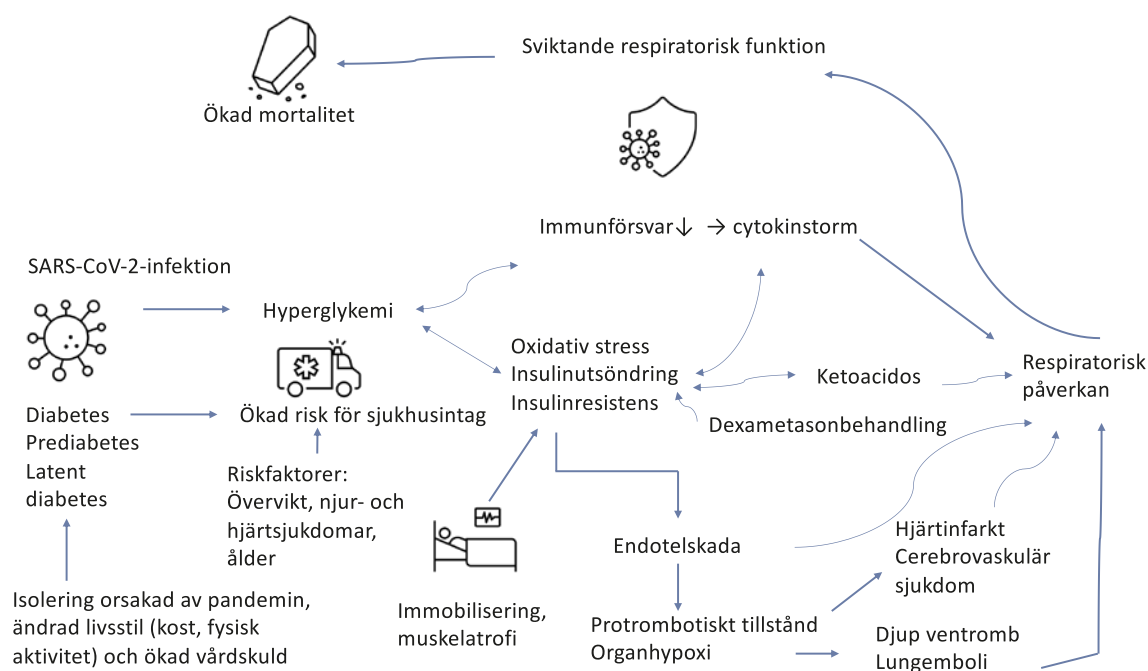
Ett anmärkningsvärt fynd är en överrepresentation av nydebuterad diabetes och urspårad glukoskontroll som observerats hos patienter med covid-19 (1–4). Därtill har ovanligt många patienter med typ 1-diabetes, eller också typ 2-diabetes, drabbats av synnerligen grav diabetesketoacidosis (DKA) (10).

Hur stör covid-19 glukoshomeostasen?

Potentiella samband mellan rubbningar i glukoshomeostasen och covid-19-infektion illustreras i figur 1. För att komma in i målcellen krävs det att spikproteinet i SARS-CoV-2

SKRIBENTEN

Leo Niskanen, MD, docent, specialist i endokrinologi och inre medicin; avdelningsöverläkare vid Päijänne-Tavastlands centralsjukhus samt verksam vid Eira sjukhus, Mehiläinen och Nyslotts centralsjukhus.



Figur 1. Samband mellan rubbningar i glukoshomeostasen och covid-19-infektion.

binds till receptorn för angiotensinkonvertas 2 (ACE2) (1–2). Inträdet underlättas dessutom av efterföljande modifiering och klyvning av spikproteinet genom proteaser såsom transmembrant serinproteas 2 (TMPRSS2) och furin. ACE2-receptorn uttrycks huvudsakligen i hjärta, lungor, endotelceller, njure och mag-tarmkanalen, men också i bukspottkörteln. Bukspottkörteln är av intresse eftersom initiala rapporter har beskrivit en ökning av nyuppkomna fall av hyperglykemi och ketoacidosis (1–2, 5–7). Det väckte en viss oro för att covid-19 skulle kunna inducera akut typ 1-diabetes genom betacellsfel. Senare har man undersökt icke-diabetisk, diabetisk och covid-19-relaterad bukspottkörtelvävnad för uttryck av dessa inträdesfaktorer och för bedömning av deras diabetogena potential. De flesta studier är överens om att ACE2- och TMPRSS2-protein finns i bukspottkörtelkanaler och endotelceller i mikrovaskulaturen, vilket indirekt kan orsaka försämring av bukspottkörtelöarnas funktion vid covid-19 (11). Men data om ACE2- och TMPRSS2-uttryck i exokrina betaceller förblir motstridiga. Även om data än så länge är ofullständiga och vi väntar på ytterligare studier, är den omfattande betacellsförstörelse som observerats vid direkt infektion med SARS-CoV-2 (11) oförenlig med ett flertal obduktionsrapporter, som vanligtvis visar normal morfologi i obduktionsprov i bukspottkörteln, även bland donatorer med typ 1- eller typ 2-diabetes, utom i sällsynta fall

(5). Därtill visar flera epidemiologiska studier inte någon ökning av incidensen av typ 1-diabetes 2020 och tidigare år (5). Sammantaget kan infektion och förstörelse av exokrina betaceller av SARS-CoV-2 förekomma i några fall, men det verkar osannolikt att de skulle ligga bakom den rapporterade frekvensen av nyuppkommen hyperglykemi eller diabetes. Men den här synen kan förändras med tiden till följd av den långsammare debuten av autoimmun typ 1-diabetes (5).

I en process när SARS-CoV-2 inträder i celler kan ACE2 nedregleras och ACE-aktiviteten höjas. Det resulterar i överackumulering av angiotensin II, som i sin tur stimulerar angiotensin II-receptorerna AT1R och AT2R (1–2). Detta kan hos patienterna leda till komplikationer, såsom aldosteronism, cytokinstorm, betacellsdysfunktion, vasokonstriktion, fibros, hypertrofi, inflammation, lungskada, trombos och DKA. Denna mekanism föreslås också vara involverad i uppkomsten av nyttillkommen diabetes hos covid-19-patienter (5).

Kliniska rapporter om inlagda patienter med infektioner, inklusive virusinfektioner, visar att akut hyperglykemi och insulinresistens är kända följsjukdomar under infektionsperioder, vilket kan spegla normala antivirala svar. Covid-19 utmärks av en kraftig inflammatorisk reaktion, även kallad cytokinstorm. Det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19 inducerar insulinresistens, betacellsdysfunktion och försämrad glukostolerans hos icke-

diabetiker, vilket bidrar till manifest diabetes eller försämring av känd diabetes (1–2). I vissa fall kan den här konstellationen leda till uppkomst av DKA eller hyperosmolärt syndrom.

Fettvävnad är ett annat metaboliskt organ med höga ACE2-nivåer som kan uppvisa SARS-CoV-2-tropism. Fetma och hög ålder karakteriserar typ 2-diabetes och insulinresistens. De är riskfaktorer för allvarlig covid-19 och resulterar i hypertrofi av fettceller som inducerar inflammation och insulinresistens (2,13–15). Fettvävnad är en stor källa till inflammatoriska adipokiner och cytokiner som modulerar glykemi och insulinresistens. Inflammatoriska cytokiner som TNF- α , IL-6, MCP-1 och angiotensin är förhöjda hos kritiskt sjuka covid-19-patienter (1–2,16). SARS-CoV-2-infektioner kan stressa adipocyter och stärka en kronisk inflammation, vilket förvärrar insulinresistens, hyperglykemi och covid-19-utfall hos personer med diabetes (13). Covid-19-patienter med okontrollerad glykemi uppvisar högre koncentrationer av inflammatoriska biomarkörer, såsom CRP, ferritin och IL-6, än patienter utan diabetes (1–2). IL-6 är en prognostisk markör för svårighetsgraden av covid-19 (16) samt främjar neutrofilproduktion, hyperaktiverar proinflammatoriska CD4⁺ Th1-celler och undertrycker differentieringen av immunsuppressiva T-celler i samband med cytokinstormar (1–2). Kronisk IL-6-exponering bidrar till insulinresistens i levern och hos covid-19-patienter med diabetes kan detta leda till hyperglykemi och ketos (1–2,16).

På grund av att syntetiska glukokortikoider har kraftfulla antiinflammatoriska egenskaper var det ganska logiskt att undersöka deras terapeutiska effekt för bromsning av det hyperinflammatoriska tillståndet vid covid-19. I studien RECOVERY visades det att dexametason kunde minska korttidsmortaliteten hos covid-19-patienter, och omfattande användning av dexametason vid svår covid-19-infektion blev klinisk rutin (17). Eftersom glukokortikoider kraftigt påverkar insulinresistens och betacellsfunktion drabbades många patienter, både med och utan känd diabetes, av försämrad glukostolerans vid behandling med dexametason.

Nydebuterad diabetes vid covid-19-infektion – ny entitet eller övergående stresshyperglykemi?

Den sammantagna andelen nydiagnostiserade diabetesfall hos alla inlagda sjukhuspatienter

med covid-19 är 14,4 procent (95 procents konfidensintervall 5,9–25,8 procent) enligt en metaanalys, men data var mycket heterogena (15). Detta område kan också vara särskilt utsatt för publikationsbias, eftersom det kan finnas en benägenhet att publicera rapporter med nivåer av nydiagnostiserad diabetes som är högre än förväntat. För närvarande finns det inga starka bevis för att SARS-CoV-2 direkt inducerar diabetes. Akut infektion, stress och steroider kan alla bidra till högt blodsocker. Således är det ännu för tidigt att bedöma om det mestadels rör sig om övergående stresshyperglykemi som ofta ses vid andra svåra infektioner eller om tillståndet framskrider till permanent diabetes. Framtida studier får utvisa detta.

Ett internationellt nätverk och en databas för rapportering av nya fall av diabetes hos covid-positiva patienter (CoviDiab Global Live Registry) har etablerats och kommer förhoppningsvis inom en nära framtid att kunna besvara den här frågan (18).

Farmakologisk behandling av glukoshomeostas

Ju högre blodglukosnivåer, desto allvarligare covid-19-utfall, men det är svårt att veta om hyperglykemi under vård på sjukhus är resultat av en allvarlig infektion eller steroider eller av båda. Däremot har de nationella hälsotjänsternas databaser med HbA1c mätt före covid-19-infektion visat ett tydligt samband mellan glukoskontroll och covid-19-utfall – högre HbA1c före sjukdom ökar risken för sämre prognos (9). Alltså bör diabetiker eftersträva optimala glukosnivåer för att förebygga svårare utfall innan de insjuknar i covid-19.

Vilken roll spelar diabetesläkemedel i denna konstellation? Användning av metformin före behov av vård på sjukhus på grund av covid-19 har associerats med en signifikant minskning av risken för dödsfall till följd av covid-19. Detta baseras på tre metaanalyser, men de har sina svagheter och ingen kausalitet har kunnat fastställas (8). Användning av metformin bör undvikas medan patienterna är inlagda på sjukhus med allvarlig sjukdom eftersom det finns risk för att inducera laktat-acidos (1–2). DPP-4-hämmare tolereras väl och kan fortsatt ges till covid-19-patienter. De är förknippade med låg risk för hypoglykemi. DPP-4 kan fungera som receptor för vissa coronavirus. Därför kan DPP-4-hämmare hämma sådan bindning och lindra en covid-19-infektion, men denna teoretiska fördel har inte kunnat bevisas i praktiken (1–2, 9,19).

Pioglitazon uppreglerar ACE2 i råttvävnader, vilket har lett till oro för att medlet kan öka svårighetsgraden av covid-19. Å andra sidan kan pioglitazon hämma sekretionen av proinflammatoriska cytokiner och på så sätt dämpa cytokinstormen. SGLT2-hämmare kan ha en potent antiviral effekt genom att de ökar laktatkoncentrationen och samtidigt sänker det intracellulära pH-värdet, vilket potentiellt minskar virusmängden. Behandling med SGLT2-hämmare kan också sänka IL-6-nivåerna. Potentiell risk för dehydrering finns på grund av ökad utsöndring av natrium och glukos via urinen, vilket leder till osmotisk diures. Dessutom kan SGLT2-hämmare orsaka euglykemisk ketoacidosis. SGLT2-hämmare ska inte ges till kritiskt sjuka patienter med svår covid-19. Det finns dock ingen anledning att begränsa deras användning hos patienter med en lindrig form av sjukdomen (2, 19–20). Studien DARE-19 syftade till att utvärdera SGLT2-hämmarnas roll hos icke-kritiskt sjuka patienter inlagda på sjukhus på grund av covid-19-infektion (21). Den var en dubbelblindad, placebokontrollerad studie, där man undersökte effekten av dapagliflozin på förekomsten av komplikationer och dödlighet hos covid-19-infekterade patienter med andningssvikt. Patienter med och utan diabetes inkluderades i studien. Resultaten visade inte någon signifikant minskning av vare sig organ dysfunktion eller död eller förbättring av tillståndet hos patienter som behandlades med dapagliflozin jämfört med placebo.

Om GLP-1-agonister administreras till covid-19-patienter måste patienterna övervakas noggrant, och vätskeintaget måste vara tillräckligt. GLP-1-agonister kan ha en antiinflammatorisk effekt och de kan därför dämpa lunginflammation hos råttor med infektion orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) och experimentell lungskada (1–2, 19–20). Frågan om huruvida GLP-1-agonister kan ha en antiinflammatorisk effekt hos patienter med covid-19 eller inte behöver undersökas ytterligare.

Blodglukosnivåerna måste övervakas noggrant hos alla covid-19-patienter. Särskild uppmärksamhet bör ägnas dexametasonbehandling och man bör vara beredd att höja alla insulindoser. Enbart infektionen kan öka insulinbehovet markant och dexametasonbehandlingen kan leda till att ännu mer insulin behövs. Blodglukosmålet ligger mellan 6,7 och 11,1 mmol/l inom intensivvården, men det är viktigt att undvika hypoglykemi. Målet kräver administrering av betydande doser

insulin, särskilt till kritiskt sjuka patienter med covid-19. När infektionen avtar och behandlingen med dexametason avbryts ska dosen minskas i motsvarande grad (1–2, 19–20).

Om kritiskt sjuka patienter har insulinbehandlad diabetes redan före infektionen, ska de fortsätta att ta insulin. Täta mätningar av blodsockret och övervakning av förekomsten av ketonkroppar är obligatoriska åtgärder hos patienter med covid-19 och hyperglykemi. Övervakningen av vätske- och elektrolytbalansen hos patienter med covid-19 och nedsatt andningsfunktion bör följa allmänna rekommendationer. Det finns ingen specifik vägledning för vätske- och elektrolytbehandling hos patienter med diabetes mellitus och covid-19. Ökad tromboembolisk risk hos diabetiker innebär att antitrombocythämmande eller antikoagulerande läkemedel ska användas aktivt för att förhindra dessa händelser och komplikationer under covid-19-pandemin (1–2, 19–20).

Sålunda bör målet vara att patienten har så bra glukoshomeostas som möjligt och optimerade diabetesbehandlingen innan patienten insjuknar i covid-19. Om patienten har en lindrig infektion, kan hen äta och dricka relativt normalt och om hemodynamiken är stabil kan hen alltså fortsätta med tidigare läkemedelsbehandling. Men man ska vara beredd att reagera snabbt om allmäntillståndet försämras och hyperglykemin blir värre. Allvarliga former av infektion i kombination med hyperglykemi behandlas med intravenöst insulin (2).

Postcovid och diabetes

Hälso- och sjukvårdspersonal har också framför sig en sekundär pandemi relaterad till SARS-CoV-2, som kallas postcovid. Begreppet syftar på människor som upplever symptom efter den akuta fasen (postcovidsymtom) mycket längre än förväntat. Postcovid efter sjukhusvård skiljer sig dock från postintensivvårdssyndrom. De vanligaste symptomen vid postcovid är trötthet, dyspné vid ansträngning och smärta. En färsk metaanalys fann att nästan 80 procent av covid-19-överlevande uppvisar symptom efter covid, men de flesta studier har inte tagit hänsyn till vilken roll samsjuklighet spelar i detta sammanhang (22). I en färsk fall-kontrollstudie konstateras det att diabetes i sig inte är en riskfaktor för postcovid (23).

Vårdskuld och diabetes

Nedstängningen av samhället under covid-19-pandemin har inverkat uppenbart negativt på blodsockernivåerna på grund av social

isolering, sämre matvanor, minskad fysisk aktivitet och bristfällig uppföljning av diabetes (2, 24). Å andra sidan har telemedicinen fått ett rejält lyft av pandemin (5, 25) och större satsningar på digitala kontakter skulle kunna hjälpa till att lindra effekterna av nedstängningen genom att kontakterna med vården kan upprätthållas och läkemedelsbehandlingen uppdateras samtidigt som risken för onödig direkt exponering och överföring av sjukdomen minskar. Vi har ännu ingen kunskap om pandemins betydelse för uppkomsten av kroniska sjukdomar, men det är oroväckande att antalet B-intyg för läkemedelsersättningar vid diabetes sjönk under pandemiåren. Det betyder troligen att många hälsokontroller uteblev och att många blev exponerade för asymtomatisk men inte ofarlig hyperglykemi på obestämd tid. Den skulden får vi sannolikt betala av på under de kommande åren.

Till slut

Diabetiker löper otvivelaktigt större risk för att få en allvarlig form av covid-19, men det är osäkert om de smittas lättare än andra. Normalt har diabetiker andra riskfaktorer som ökar risken för allvarlig covid-19, bland annat hög ålder, fetma och hjärt- och njursvikt. I detta nu vet vi inte hur omikronvarianten påverkar risken för att diabetiker ska få en sådan form av coronainfektion som innebär att de behöver få vård på sjukhus. Men förebyggande åtgärder såsom undvikande av nära kontakter med andra människor, munskydd, god handhygien och vaccinationer är oerhört viktiga för oss alla, och i synnerhet för högriskgrupper som diabetiker. Risken att insjukna påverkas av glukoskontrollen och god glukoskontroll bör därför eftersträvas i förebyggande syfte. En intressant fråga är om covid-19 också kan bidra till uppkomsten av nydebuterad diabetes eller om det mestadels är fråga om övergående stresshyperglykemi. – Det får framtida studier utvisa. Men enligt min åsikt är den största skadan som covid-19 har åsamkat diabetiker att den sedvanliga diabetesbehandlingen har drabbats hårt och att vårdskulden kommer att kräva stora resurser när vårt hälso- och sjukvårdssystem i sinom tid inte längre påverkas i lika hög grad som nu av covid-19-pandemin.

Leo Niskanen
leo.niskanen@fimnet.fi

Bindningar: föreläsnings- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, MSD, Astra Zeneca, Sanofi och Amgen.

Referenser

1. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364; PMCID: PMC7664589.
2. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, et al. eCOVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov;9(11):786-798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34619105; PMCID: PMC8489878.
3. Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, Rohrer TR, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):801-804. doi: 10.1001/jama.2020.13445. PMID: 32702751; PMCID: PMC7372511.
4. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870-874. doi:10.1111/dom.14269.
5. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, et al. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2645-2655. doi: 10.2337/dc21-1518. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34625431; PMCID: PMC8669536.
6. Schlesinger S, Neuenschwander M, Lang A, et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2021;64:1480-91. Tillgänglig på adressen <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05458-8>.
7. Shi Q, Zhang X, Jiang F, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center, retrospective study. *Diabetes Care* 2020;43:1382-91.
8. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:303-10.
9. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, Kerneis SA, Morris EM, et al. Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2790-2811. doi: 10.2337/dc21-0930. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34711637; PMCID: PMC8669527.
10. de Sá-Ferreira CO, da Costa CHM, Guimarães JCW, Sampaio NS, et al. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022 Jan 1;322(1):E44-E53. doi: 10.1152/ajpendo.00244.2021. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34779657.
11. Kusmartseva I, Wu W, Syed F, Van Der Heide V, et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Factors in the Pancreas of Normal Organ Donors and Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020 Dec 1;32(6):1041-1051.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.005. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33207244; PMCID: PMC7664515.
12. Jelena Soldo, Martin Heni, Alfred Königsrainer, Hans-Ulrich Häring, et al. Increased Hepatic ACE2 Expression in NAFL and Diabetes – A Risk for COVID-19 Patients?. *Diabetes Care* 1 October 2020; 43 (10): e134-e136. Tillgänglig på adressen <https://doi.org/10.2337/dc20-1458>.
13. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-74.
14. Müller JA, Groß R, Conzelmann C, Krüger J, et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*. 2021 Feb;3(2):149-165. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33536639.
15. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870-874. doi: 10.1111/dom.14269. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33245182; PMCID: PMC7753574.
16. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1937-42. doi: 10.1093/cid/ciaa449. PMID: 32301997; PMCID: PMC7184354.
17. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

-
18. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):789-790. doi: 10.1056/NEJMc2018688. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530585; PMCID: PMC7304415.
 19. Drucker DJ. Coronavirus Infections and Type 2 Diabetes-Shared Pathways with Therapeutic Implications. *Endocr Rev*. 2020 Jun 1;41(3):bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011. PMID: 32294179; PMCID: PMC7184382.
 20. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab*. 2021 Mar 2;33(3):479-498. doi: 10.1016/j.cmet.2021.01.016. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33529600; PMCID: PMC7825982.
 21. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, Oscarsson J, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34302745; PMCID: PMC8294807.
 22. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540; PMCID: PMC8352980.
 23. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, et al. Diabetes and the Risk of Long-term Post-COVID Symptoms. *Diabetes*. 2021 Dec;70(12):2917-2921. doi: 10.2337/db21-0329. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34580087.
 24. Moradian, S., Teufel, M., Jahre, L. et al. Mental health burden of patients with diabetes before and after the initial outbreak of COVID-19: predictors of mental health impairment. *BMC Public Health* 21, 2068 (2021). Tillgänglig på adressen <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12101-z>.
 25. Wahezi SE, Kohan LR, Spektor B, Brancolini S, et al. Telemedicine and current clinical practice trends in the COVID-19 pandemic. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):307-319. doi: 10.1016/j.bpa.2020.11.005. Epub 2020 Nov 16. PMID: 34511221; PMCID: PMC7667401.

Summary

Diabetes and COVID-19

Diabetes is a risk factor for severe COVID-19. Moreover, there is an over-representation of newly-onset diabetes in hospitalised patients with COVID-19. A connection between prehospital glucose control and COVID-19 outcome has been shown. A typical feature of COVID-19 is a vigorous inflammatory reaction, a cytokine storm. The hyperinflammatory condition induces insulin resistance, beta-cell dysfunction and impaired glucose tolerance contributing to manifest diabetes or worsening of established diabetes. Blood glucose levels should be closely monitored in all acute COVID-19 patients. Preventive measures are extremely important and here one must add optimal metabolic control of diabetes, obesity, and cardiovascular risk factors.

Leif Groop misstänkte tidigt heterogenitet och hittade fem undergrupper av diabetes

När Leif Groop märkte vilket problem diabetes var i Närpes på 1970-talet och hur illa typ 2-patienter sköttes insåg han hur negligerad vuxendiabetes var. Det ledde till nytänkande och forskning som han varit uppslukad av sedan dess.

Och som burit frukt. År 2018 hade hans forskarnätverk identifierat fem undergrupper och kunde visa att indelningen i typ 1- och typ 2-diabetes var föråldrad. Rönen omfattas redan internationellt och öppnar för individanpassad behandling, vilket hela tiden varit målet.

- När jag doktorerade på heterogenitet vid typ 2-diabetes 1982 kunde jag aldrig ana hur långt det skulle bära, säger han.

Själv trodde han aldrig att diabetes bara har två former och möten med patienter stärkte tidigt misstanken att det handlade om en mycket heterogen sjukdom. Dessutom insåg han att många diabetiker har diabetes i släkten.

- Heterogeniteten har hela tiden varit mitt absolut största intresse, förklarar han. Jag har alltid hoppats kunna bryta ner sjukdomen i undergrupper.

Det var i födelsekommunen Närpes han fick sin första läkartjänst efter medicinstudier i Bern. Men när den nya folkhälsolagen trädde i kraft 1972, bara ett halvår efter att han börjat arbeta där, sade fyra äldre kollegor upp sig.

- En morgon var jag ensam läkare på Närpes hälsovårdscentral. Lyckligtvis kunde jag konsultera Michael Nissén vid Vasa centralsjukhus, då en av Finlands främsta diabetologer.

Groops tidiga ansträngningar att utveckla vården stötte på motstånd. Redan att dela ut blodsockermätare fick Groop kritik för: det ansågs oetiskt att ge patienter mera eget ansvar! Han införde ett också flera laboratorieprover. Närpes fick dessutom Finlands första diabetessköterska, Monika Söderback, efter svensk modell.

Med fem års erfarenhet att diabetes-patienter på hälsocentralen ombads han föreläsa på ett regionalt diabetesmöte i

Vasa. En central gestalt där var professor Risto Pelkonen, som efter anförandet undrade vad Leif egentligen siktade på att bli.

- Hälsocentralläkare i Närpes, svarade jag. Då frågade Pelkonen om inte diabetesforskning och arbete på tredje medicinska kliniken i Helsingfors kunde vara ett alternativ.

Några dagar senare fick Groop meddelande att en tjänst väntade i Helsingfors och det blev nuvarande arkiatern som sedan handledde hans arbete med doktorsavhandlingen.

- Helsingfors universitet blev en bra arbetsmiljö för mig, säger Groop och nämner bland annat samarbetet med Marja-Riitta Taskinen, som stöttat honom under hela karriären. Jag har genomgående haft lyckan att omges av de rätta människorna. Redan i Bern var Marco Mumenthaler min handledare, en av Schweiz mest framstående professorer på den tiden.

Bilden klarnar

Att hitta relevanta mätvärden har varit avgörande.

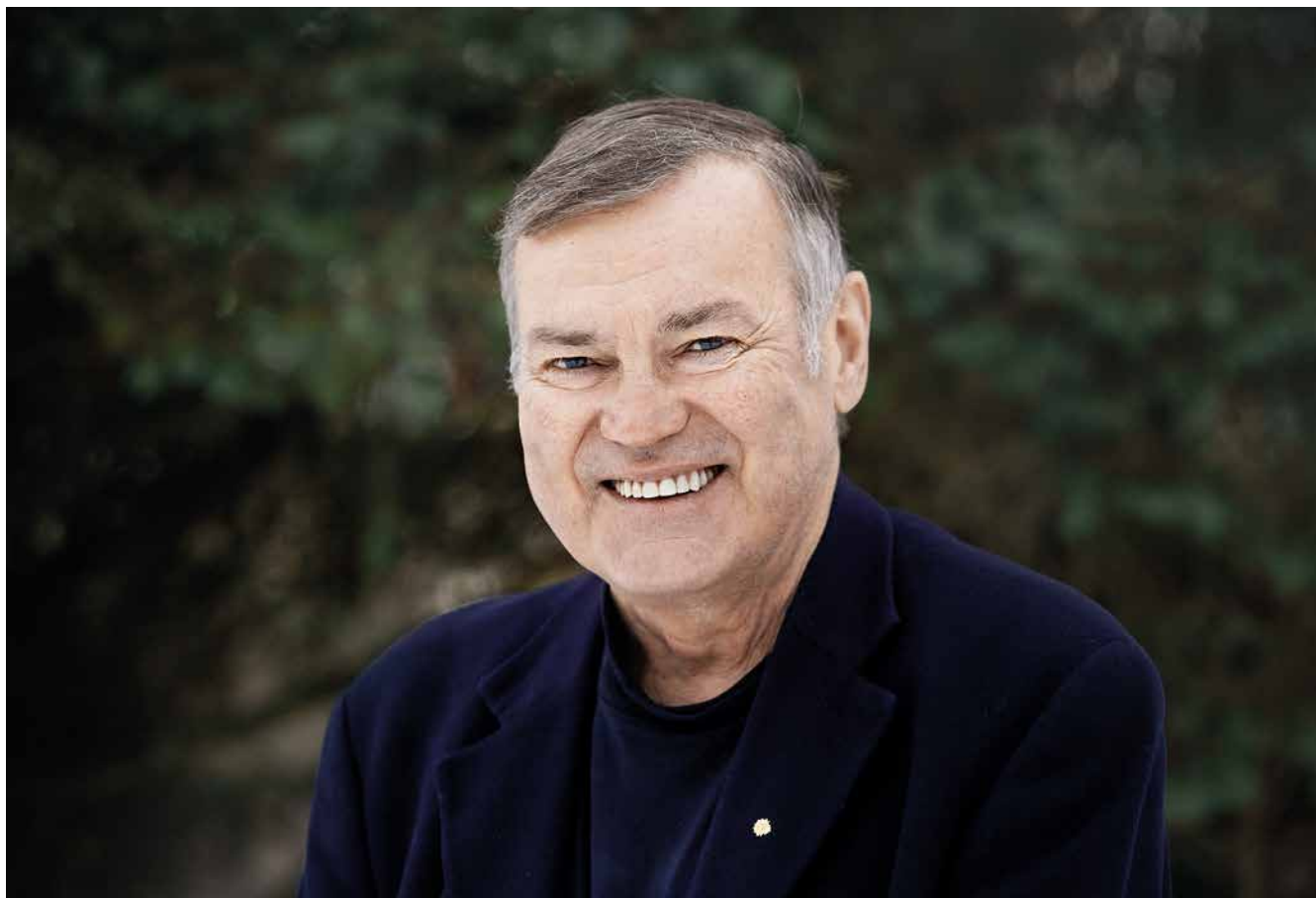
Ett första steg mot bättre förståelse av diabetesproblematiken gav Groops introduktion av C-peptidmätning för diabetiker.

- Insulinmolekylen har en A- och en B-kedja plus en sammanbindande "connecting peptide". C-peptiden är stabil och ett bra mått på insulinsekretion. Mätningen blev tidigt rutin på alla diabetescenter i Finland.

När man också började mäta autoantikroppar omprövades den tidigare uppfattningen att typ 1-diabetes drabbar yngre personer medan typ 2 är de äldres sjukdom, för även många av de äldre patienterna med typ 2-diabetes hade autoantikroppar mot insulin.

Det resulterade i att Leif Groop tillsammans med Tiinamaija Tuomi år 1986 kunde lansera begreppet LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults, vilket var ett avgörande steg mot en djupare förståelse av att typ 2-diabetes inte är en enhetlig grupp. LADA-varianten utvecklas senare i livet, men även den kräver insulinbehandling småningom.

- Tiinamaija Tuomi blev en nyckelperson. Henne rekryterade jag i ett tidigt skede. Nu leder hon väldigt mycket av vår diabetesforskning. En annan central person i nätverket är ukrainska Valeria Lysenko, i dag professor i Bergen. Henne träffade jag på en föreläsningsresa i Kiev och kastade fram idén att hon kanske kunde forska vid Lunds universitet, där jag var professor. Det nappade hon på och hennes roll har varit avgörande för



Leif Groop

den nya indelningen av diabetiker i fem undergrupper.

Men den person som kanske haft den största betydelsen för Groops forskning är professor Eric Lander i Boston.

– Han är min genetiska läromästare och har stöttat mig hela vägen.

Leif Groop har ofta berättat historien om hur samarbetet började. En dag när han rensade fisk på sommarstället i Nämnäs ringde Lander. Groop kände inte Lander, så samtalet kom som en fullständig överraskning och särskilt oväntat var förslaget om gemensamt genfiske. Lander var redan då världskänd för sina omfattande försök att identifiera sjukdomsgener och med tiden blev han president Barack Obamas närmaste vetenskapliga rådgivare.

Det var antagligen Groops misstanke att diabetes är en heterogen sjukdom som fick Landers att ta kontakt och resultatet blev vistelse i Boston 1991–1992. De spårade också småningom genen Tcf7l2, som spelar den största rollen vid typ 2-diabetes.

– Inte var vi kanske de enda som gjorde upptäckten. Däremot hittade vi fler gener, tre med koppling till insulin och en med betydelse för blodfetterna.

Kontakten med Lander blev livsavgörande. Bostonvistelsen gav visserligen inte stor omedelbar utdelning, för genfiske är teknologidrivet och i början på 1990-talet var datorernas kapacitet fortfarande begränsad. Många tyckte rentav att Groops tidiga ansträngningar var bortkastade.

– Typ 2-diabetes ansågs länge ointressant, en sjukdom för gamla tanter ...

Ett eget diabetescenter

Att han småningom lämnade Helsingfors för en professur i endokrinologi vid Lunds universitet var något av en slump.

– Jag tillhörde en arbetsgrupp med ett trettiotal av världens främsta diabetologer. I den satt också Arne Melander, professor i farmakologi vid Lunds universitet och småningom nära vän och samarbetspartner. Han tipsade om en ledig Lundprofessur i endokrinologi.

Företrädaren var allmän endokrinolog, men själv fick Leif Groop fria händer att styra in verksamheten mot diabetes. När han installerades som

professor 1993 kunde han ta med sig åtta medarbetare från Finland och tillsammans byggde de från grunden upp universitetets diabetescenter, som fick säte i Malmö och med tiden utvecklades till en toppenhet.

– Utan att skryta kan jag säga att Lunds universitet blev ett av världens mest framstående diabetescenter. I början var det inte pengar som var nyckeln till framgång utan att vi hade tillgång till ett stort, fint patientmaterial.

Botniaprojektet som Leif Groop hade startat 1990 gjorde det nämligen möjligt att bryta ner diabetesproblematiken. Redan i Närpes hade han lagt grunden för alltmer systematisk analys. Småningom samlades patientdata inte bara in även i övriga Österbotten utan i hela Finland och när Leif Groop blivit överläkare och professor vid Lunds universitet inkluderades också södra Sverige.

I det livslånga nätverksbygget kom Leif Groops sociala färdigheter väl till pass.

Han har förmågan att entusiasmera och engagera samarbetspartner och det behövdes inte minst när han åkte runt i Finland och föreläste om Botniaprojektet.

– Det gällde ju att hitta nyckelpersoner vid så många hälsovårdscentraler som möjligt. När man föreläser ser man direkt vem som verkar mest intresserad, vem det lönar sig att kontakta. Jag har varit bra på att hitta de rätta människorna och att få med engagerade personer på fältet har varit helt avgörande. Det har kanske varit en av mina största styrkor.

Botniaprojektet fortsätter än i dag och går i korthet ut på att inte bara spåra ärftliga faktorer och livsmönster som ökar sannolikheten för diabetes med följsjukdomar utan att dessutom hitta verktyg för individuell preventiv vård och behandling.

Prover från tusentals patienter har vid det här laget analyserats i omgångar i det växande nätverket, som hittills genererat uppgifter om över 20 000 patienter från omkring 1 400 familjer.

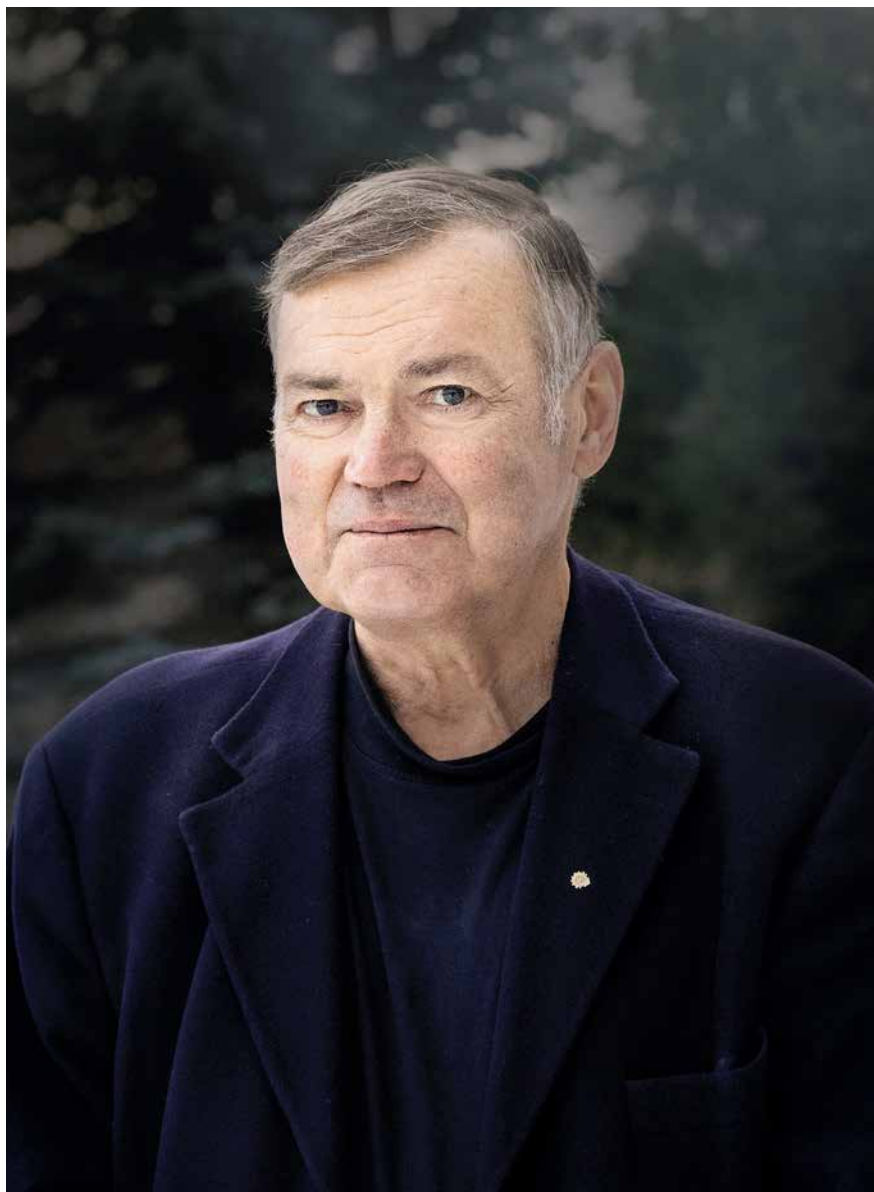
– Problemet med de flesta tidigare forskningsprojekt kring diabetes var, att man studerade väldigt få patienter och hade en massa förutfattade meningar. Så kommer man inte vidare.

Botniaprojektets fokus har legat på analys av sex variabler: blodsocker, ålder, BMI, långtidssocker uttryckt i HbA1c, GAD-antikroppar, alltså antikroppar mot glutaminsyradekarboxylas som riktar sig mot bukspottkörtelns hormonproducerande betaceller så att insulinproduktionen skadas eller helt upphör, samt insulinresistens.

– När vi började ha en tillräcklig mängd mätningar gjorde vi de första klusteranalyserna där materialet bröts ned i undergrupper med hjälp av datorn. Vi litade på de mönster som framträdde och styrde inte gruppindelningen.

Insulinbrist och resistens

Bilden har klarnat år för år och 2018 kunde Groop med medarbetare alltså presentera fem tidigare okända undergrupper av diabetiker.



Än vet man kanske inte allt, men Groop säger att forskarna för cirka fem år sedan urskiljde två tydliga skiljelinjer, en grupp som främst lider av insulinbrist och medan huvudproblemet i den andra är insulinresistens. Nu har materialet alltså brutits ner ytterligare. Insulinbrist dominerar i två, medan det finns mera insulinresistens och fetma i de tre övriga.

– Visst kunde man bryta ner kategorierna ytterligare, men det viktiga är att de fem grupperna kunnat bekräftas och replikeras, vilket sker över hela världen – inte bara i Europa och Amerika utan också bland annat i Kina, Japan och Indien.

Själv tror Leif Groop inte att det upptäcks någon helt ny undergrupp, snarare rör man sig på en kvantitativ skala, där till exempel graden av autoantikroppar varierar.

– Men genetiska faktorer ligger bakom all diabetes. Utan genetisk bakgrund ska man nog leva otroligt dåligt för att utveckla sjukdomen även om betydelsen av omgivningsfaktorer och gener är flytande.

Kostens betydelse har länge betonats, men nu vet man i vilka av de fem undergrupperna en livsstilsomläggning med hälsosammare kost och mera motion verkligen är central.

Individuell behandling

Med ökad kunskap om olika diabetesformers etiologi växer möjligheterna till individanpassad behandling, för grupperna skiljer sig mycket från varandra.

Till den första av gruppen, SAID eller severe autoimmune diabetes, hör både det som tidigare kallades typ 1-diabetiker och LADA-patienter, alltså vuxna med latent autoimmun diabetes.

I grupp 2, SIDD eller severe insulin-deficient diabetes, har patienterna inte autoantikroppar, men däremot försämrad insulinproduktion och måttlig insulinresistens.

Patienter i grupp 3, SIRD, severe insulin-resistant diabetes, har kraftig övervikt och svår insulinresistens.

Grupp 4, MOD, mild obesity-related diabetes, består av överviktiga personer som insjuknar relativt tidigt.

Grupp 5, MARD eller mild age-related diabetes är den största gruppen, med nästan 40 procent av alla diabetiker och här finns de äldsta patienterna.

Ett framtidsscenario är att läkare småningom ska kunna mata in diabetespatienters data i ett program och enkelt få förslag till individanpassad medicinering och behandling.

– Jag upplever att jag verkligen varit med om att forma vår kunskap om diabetes och det är fascinerande att alltsammans började med några patienter i Närpes som jag tyckte var dåligt skötta! Hur snabbt hela världen har omfamnat och accepterat de nya undergrupperna har tagit mig med överraskning.

Den ökade kunskapen om de genetiska faktorernas betydelse öppnar radikalt nya behandlingsperspektiv. Leif Groop tipsar till exempel att det redan inom 5–10 år kan bli möjligt att blockera autoimmunitet och den vägen dämpa antikropparnas negativa effekt på insulinproducerande betaceller, men det borde göras i ett tidigt skede, innan högst 30 av de insulinproducerande betacellerna är förstörda.

– Jag är kanske överoptimistisk, men nu görs så stora framsteg att genombrott kan komma snabbare än vi tror. Än har man inte till 100 procent lyckats identifiera antikropparnas specificitet, så att man kan skjuta dem i sank, men här blir man hela tiden bättre.

I mera livsstilsberoende former av diabetes är huvudproblemet genetisk benägenhet som gör patienterna extra känsliga för dåligt leverne och det gäller cirka 40 procent av alla diabetiker. Om man i ett tillräckligt tidigt skede kunde hitta dem och erbjuda relevant rådgivning kunde sjukdomen hållas under kontroll mycket längre. Samtidigt skulle det minska risken för komplikationer och följsjukdomar, vilket är viktigt då diabetes är en folksjukdom. Cirka 50 000 finländare har typ 1-diabetes och 400 000 typ 2. Dessutom uppskattas 50 000–100 000 gå omkring med odiagnostiserad typ 2-diabetes.

Mindre äregirig än nyfiken

Leif Groop anser sig lyckligt lottad. Han har fått vara med om att öka kunskapen om diabetes och gläds över den positiva feedback han fått. Nyfikenhet har varit hans främsta drivkraft, den tidiga misstanken att det saknades pusselbitar i kunskapen om diabetes.

– Du måste kunna förstå diabetes. Jag har hela tiden skött patienter och följt vissa av dem i över 30 år. Där har jag haft en fördel jämfört med många konkurrenter. Sysslar man med diabetesforskning måste man också vara kliniker.

Visst har det inneburit väldigt mycket jobb, medger han.

– Men inte har jag tvingats försaka så mycket. Och som min fru brukar säga: Han är ju ändå så engagerad och entusiastisk över resultaten som han berättar om vid matbordet.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

Vem och vad?

Född 1947.

Familj: Hustrun Birgitta, två sönder och fyra barnbarn.

Började som hvc-läkare i Närpes 1972–1977 efter studier i Bern.

Professor i endokrinologi och överläkare vid Lunds universitet 1993–2006.

Är en av Finlands mest citerade forskare med långt över 700 vetenskapliga publikationer.

Har tilldelats otaliga medicinpriser bland annat Anders Jahres pris 2012, Fernströmpriset 2013, Matti Äyräpää-priset 2014, Söderbergpriset 2014 och J.W. Runebergs pris 2019.

Fritidsintressen: Daglig motion, fiske på sommarstället i Närpes. Litteratur.

Ville bli journalist i ungdomen och vann även en novelltävling.

Beskriver sig själv som nyfiken, positiv och enviss.

Gösta Gahrton – föregångare inom leukemi-behandling och stamcellstransplantation i Sverige och ordförande i Karolinska Institutets Nobelkommitté

Med hematologen, professor emeritus Gösta Gahrtons memoarer *I Nobelprisets skugga* i bagaget och inspirerad av två finländska kollegor hälsar jag på hos författaren på hans kontor på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge en dag i februari 2022. Gösta Gahrton var inbjuden högtidstalare när Veritautien tutkimussäätiö¹ firade sitt 30-årsjubileum i Helsingfors hösten 2021. Under ett långt yrkesliv som läkare, forskare, lärare och professor har han sett den moderna hematologin växa fram. Hans expertis har anlitats av ett flertal nationella och internationella organisationer och han har tack vare sitt ledamotskap i Karolinska Institutets Nobelkommitté och Nobelförsamling fått en ovanligt djup inblick i medicinsk vetenskap över ett brett fält.

Uppväxt i Kristianstad och tidiga kontakter med medicinen

– Jag föddes i Kristianstad den 20 december 1932. Min pappa Arnold Gahrton var läkare. Han hade utbildat sig i invärtes medicin i Lund under professorn i praktisk medicin Karl Petré. När min pappa hade fått sin specialitet hjälpte Petré honom att få en överläkartjänst på Epidemisjukhuset i Kristianstad. Som enda läkare på sjukhuset basade han över sjuksköterskor, undersköterskor och sekreterare. Han var också verksläkare för anställda vid järnvägen och regementsläkare, hade privatpraktik och gjorde sjukbesök på kvällen. Ibland deltog han i stadens jourläkarsystem. Trots min pappas digra arbetsbörda träffade mina syskon och jag honom flera gånger om dagen. Vår skola låg på promenadavstånd från hemmet. Markservicen i hemmet fungerade och familjen åt dagligen lunch och middag tillsammans.

– Min mamma Asta, född de Shàreng-rad, hade en brokig bakgrund. Hennes pappa var en betydelsefull industriledare i Lomma och Malmö och hennes mor var tyska från en journalistfamilj. Hon hade fått en fin uppfostran, gått i fransk skola i Stockholm och utbildat sig till gymnastikdirektör och sjukgymnast i Lund. Bland annat talade hon flytande tyska och franska. Efter att ha arbetat som gymnastiklärare i ungdomen blev hon hemmafru i Kristianstad, bilkårist under kriget och ordförande i Alliance Française.



Professor emeritus Gösta Gahrton.

¹Veritautien tutkimussäätiö är en stiftelse som understöder hematologisk forskning och utbildningsverksamhet. Stiftelsen bildades 1991 på initiativ av professor Tapani Ruutu. Ordförande är sedan 2017 professor Riitta Lassila.

– Min pappa ville inte alls att jag skulle bli läkare. Han hade en beundran för ingenjörskonsten och ansåg att särskilt bergsingenjörerna utvecklade världen. Jag höll i den här idén ända till några månader innan jag skulle ta studenten. Men en god vän i Lund inspirerade mig att börja studera medicin. Och min pappa accepterade mitt val. Det var svårt att komma in vid fakulteten, men jag hade goda betyg och blev antagen direkt.

Medicinstudier i Lund

Många av mina lärare i Lund hade namn om sig att vara goda forskare. Bland lärarna i medicinsk kemi märks Sune Bergström och Arvid Carlsson, båda sedermera Nobelpristagare, något som man föga hade anat under kursen. Sune Bergström tilldelades priset tillsammans med Bengt Samuelsson för deras upptäckter rörande prostaglandiner och därmed besläktade substanser. Båda blev professorer och under olika perioder rektorer vid Karolinska Institutet. Arvid Carlsson flyttade som professor till Göteborg och belönades med Nobelpriset för sina arbeten med neurotransmittorsubstansen dopamin.

– Efter att ha tenderat patologi för professor C.G. Ahlström blev jag erbjuden en amanuens tjänst på patologen. Jag lärde mig obducera och övade upp min färdighet att hitta dödsorsaken, men insåg snart att jag var mer intresserad av att arbeta med levande patienter. Det var på kursen i invärtes medicin 1954 som mitt intresse för hematologin väcktes. Vid den tiden fanns det ingen effektiv behandling för leukemier utan sjukdomen hade nästan alltid dödlig utgång. Det var inte läkarna som diagnostiserade leukemi utan diagnosen ställdes av en sjuksköterska eller laboratoriesköterska, som analyserade och tolkade blodutstryk och benmärgspreparat. Jag tyckte att jag måste lära mig detta och blev helt fascinerad av blod- och benmärgsmorfologin. När jag 1959 blev färdig läkare visste jag att det var hematologin jag skulle ägna mig åt.

Specialisering i Lund

– När jag hade fått min läkarlegitimation började jag specialisera mig i invärtes medicin på professor Haqvin Malmros klinik i Lund. Min närmaste chef var

kardiologen Inge Edler, en mästare i den kardiologiska fysikaliska diagnostiken.

– Inge Edler är ett världsnamn. Tillsammans med fysikern Helmut Hertz utvecklade han ekokardiografen. Man kan betrakta dem som ekokardiografins fäder. De hade prövat de första ultraljudsapparaterna redan 1953, men bilderna av hjärtats inre hade varit osäkra och svårtolkade.

– Jag var med när Inge Edler vidareutvecklade ekokardiografen så att man skulle kunna se hjärtklaffarna. Han hade monterat ett kalvhjärta så att det med hjälp av en vattenkran kunde fyllas och tömmas. Genom att öppna och stänga kranen kunde man få klaffarna att röra sig. Min uppgift var att från baksidan av hjärtat sticka in en mandräng mot ultraljudsapparaten. Klaffrörelserna registrerades löpande på en skrivare. När hjärtat med nålen analyserades visade det sig att nålen gått rätt igenom mitralisklaffen, vars rörelser alltså hade registrerats med ultraljudsapparaten. Vi lyckades sålunda bevisa att klaffarna rörde sig och gav ekot. Jag kan fortfarande se hela händelsen framför mig, även om jag kanske då inte till fullo insåg betydelsen av iakttagelserna.

För sina insatser inom ekokardiografen tilldelades Edler och Hertz Laskerpriset, det näst mest prestigefyllda internationella medicinska priset.

Jan Waldenström och min resa till Freiburg

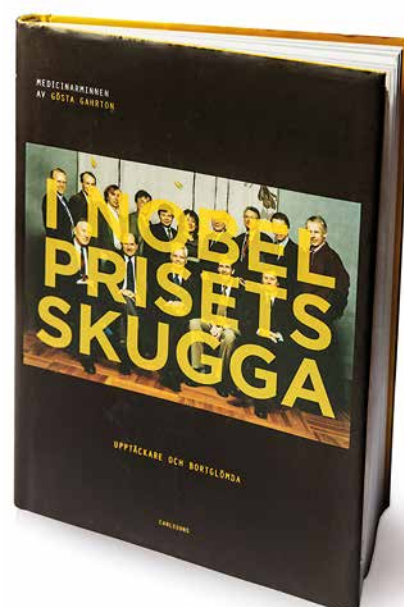
– Jag hade börjat forska om PAS-reaktionen² i leukocyter med Åke Nordén som handledare. Men hade kört fast. När jag läste att en framstående hematolog i Freiburg i Tyskland, Ludwig Heilmeyer, hade intressanta resultat inom samma område frågade jag Haqvin Malmros om jag kunde få göra ett studiebesök hos Heilmeyer. Malmros såg tveksam ut men tog kontakt med sin professorskollega Jan Waldenström, som kände Heilmeyer. Inom kort hade jag i min hand ett rekommendationsbrev tillställt Heilmeyer och undertecknat av Jan Waldenström. Jan hade aldrig träffat mig, men det var en självklarhet för honom att stödja en ung forskare som ville framåt på sin bana. Anekdoten berättar också att Waldenström och Malmros var goda vänner

och hade förtroende för varandra, vilket var ovanligt professorer emellan.

Torbjörn Caspersson och Karolinska Institutets Nobelinstitut

– Den semikvantitativa metod för PAS-färgning som jag hade använt mig av i Lund hade många svagheter. Jag var därför besluten att lämna Lund och i stället söka mig till Karolinska Institutet där Torbjörn Caspersson hade utvecklat en mikrospektrofotometrisk metod, som kunde användas för att mäta glykogen i neutrofila leukocyter. Jag hoppades kunna utveckla metodiken för diagnostiskt bruk. Med ett doktorandstipendium från Lund kunde jag börja hos Caspersson hösten 1961.

– Vi ska dröja ett tag vid Caspersson. Han hade redan på 1930-talet studerat nukleinsyror och visat att enskilda celler innehöll stora mängder ribonukleinsyra (RNA). Hans mätningar tydde på att RNA var det ämne som styrde proteinsyntesen, en på sin tid revolutionerande upptäckt. Detta var alltså långt innan Watson och Crick bestämde deoxiribonukleinsyrans (DNA) struktur och betydelse för bildningen av RNA. Efter Watsons och Cricks epokgörande upptäckter blev Casperssons arbeten delvis inaktuella.



Gahrton G. / Nobelpriset i skugga – upptäckare och bortglömda. Carlsson Bokförlag, Stockholm 2019. ISBN 978-91-7331-970-6. Bokens omslagsbild visar Nobelkommittén för fysiologi eller medicin 1997.

²Perjodsyra-Schiffreaktionen, en cytochemisk färgningsmetod för påvisande av glykogen och andra kolhydrater.

Han hade därför ändrat inriktning och utvecklat en mikrospektrofotometrisk metod för encellsmätningar i diagnostiskt syfte. Caspersson var den borsexperimentatorn och minst lika fascinerad och intresserad av att konstruera och utveckla maskiner som av att ge sig i kast med de biologiska frågeställningarna.

– På Karolinska Institutet gick mitt avhandlingsarbete snabbt framåt. Jag fick fina absorptionskurvor av PAS-positiv substans (glykogen) i neutrofila leukocyter och jag kunde visa att neutrofiler vid kronisk myeloid leukemi (KML) innehöll betydligt lägre koncentrationer av glykogen än normala neutrofiler eller neutrofiler vid den närbesläktade sjukdomen polycytemia vera, som hade högre koncentrationer än normalt. Metoden kom ändå aldrig att få diagnostisk användning.

– Vi kan i det här sammanhanget erinra oss att två amerikanska cancerforskare, Peter Nowell och David Hungerford, i Philadelphia vid samma tid hade upptäckt en ovanligt liten kromosom hos patienter som hade KML. Denna lilla kromosom 22 benämndes Philadelphia-kromosomen (Ph).

Sidney Farber och Harvard Medical School

– Tack vare Caspersson fick jag besöka en av USA:s mest framträdande profiler inom klinisk cancerforskning, professor Sidney Farber vid Children's Cancer Research Foundation och Children's Hospital vid Harvard Medical School i Boston. Jag arbetade vid Children's i två repriser, 1963–1964 och 1968–1969. Alla dörrar öppnade sig på Children's om man var Casperssons "pojke".

– Sidney Farber var den första som lyckades få en cancersjukdom, akut leukemi, att gå i remission efter behandling med cytostatika. Han behandlade barn med akut leukemi med folsyraantagonisten aminopterin och många av dem uppnådde remission, som dock var övergående.

Caspersson och bandningstekniken

– Under min senare vistelse i Boston kom Casperssons nästa vetenskapliga genombrott: bandningstekniken. Han hade fått idén att undersöka hur cytostatika bands till kromosomerna. Då

måste man till ett cytostatikum koppla en substans som man kunde visualisera. Visualisering var möjlig med hjälp av ett fluorescenstest som Caspersson också hade utvecklat. Kemisten Ed Modest på Sidney Farbers laboratorium föreslog att man skulle begagna sig av kvävesenapsgas, som användes för att behandla Hodgkins lymfom och som enligt honom kunde bindas till en fluorescerande substans, kinakrin (Quinacrine Mustard).

– Det visade sig emellertid att Quinacrine Mustard inte alls band sig till något bestämt ställe på någon viss kromosom. I stället såg man på kromosomerna tvärgående band med omväxlande stark och svag fluorescens. Caspersson insåg omedelbart betydelsen av sin upptäckt. Utgående från bandmönstret kunde alla kromosomer från såväl växter som människor och djur paras ihop och kromosomerna kunde skiljas från varandra utifrån sina bandmönster. Casperssons maskiner kunde mäta fluorescensintensiteten över kromosomens längd och visa ett mönster för varje kromosom. Sålunda kunde människans kromosomer numreras från 1 till 22 plus X eller Y. Upptäckten och numreringen av människans alla kromosomer, som han gjorde tillsammans med sin cytogenetiker Lore Zech, var sannligen banbrytande och öppnade vägen för identifiering av kromosomförändringar vid till exempel ärftliga sjukdomar och cancer. Tidigare hade kromosomerna indelats i grupper, men inom grupperna hade man inte kunnat skilja på dem.

– Jag var närvarande när Caspersson i Boston 1969 höll en föreläsning om sina mikrospektrofotometriska undersökningar i celler. Alldeles mot slutet av föreläsningen, när auditoriet redan halvsov, meddelade han preliminärt sina upptäckter om fluorescerande band och visade en bild av en kromosom med ett bandmönster. Med ens vaknade auditoriet upp. Man förstod omedelbart att någonting stort var på gång och frågorna haglade.

– Caspersson var föreslagen till Nobelpriset 13 gånger före 1953. Hur många gånger han har föreslagits därefter är inte offentliggjort och har enligt reglerna för Nobelpriset varit hemligt under de senaste 50 åren. Han fick aldrig priset.

Tillbaka på Karolinska

– När jag 1969 kom hem från USA ville jag ägna mig åt forskning framför

allt i KML. Jag hade inlett samarbete med professorn i medicinsk genetik vid Karolinska Institutet Jan Lindsten. Han är en duktig cytogenetiker och vi gjorde många experiment tillsammans. Vi kunde bland annat visa att leukemiceller med Philadelphia-kromosomen hos en patient med KML hade antingen maternellt eller paternellt ursprung, men aldrig ursprung från båda föräldrarna. Detta visade med mycket hög sannolikhet att cellerna hade klonalt ursprung, det vill säga att de hade bildats från en enda cell som förändrats genetiskt. Föräldrarna var ju friska och hade inga leukemiceller, och sannolikheten att mängder med celler som patienten ärvt från en förälder skulle bli Ph-positiva utan att celler som ärvt från den andra föräldern skulle bli det är ytterst liten. Därför är det mest sannolikt, i praktiken bevisat, att en enda cell – erhållen antingen från modern eller från fadern – fått en skada, som orsakat den genetiska förändringen och sedan delat sig och gett fler och fler Ph-positiva leukemiceller, det vill säga hade utvecklats klonalt.

– I det här sammanhanget vill jag berätta om den kanske största miss jag har gjort inom forskningsarbetet. När min laboratorieassistent frågade mig om hon skulle göra en fullständig karyotypering gjorde jag det stora misstaget att instruera henne att bara analysera könskromosomerna och kromosomerna 22. Om vi skulle ha analyserat hela kromosomuppsättningen hade vi med största sannolikhet upptäckt att en del av kromosom 22 hade flyttats till kromosom 9. Denna translokation t(9;22) identifierades två år senare, 1973, av Janet D. Rowley vid University of Chicago och var den första translokationen som kunde sättas i samband med leukemi och cancer över huvud taget. Senare kunde man visa att translokationen ledde till bildning av en fusionsgen BCR-ABL och aktivering av tyrosinkinas, vilket ger cellerna en fördel i fråga om tillväxt. Detta har kunnat utnyttjas terapeutiskt: Med tyrosinkinasinhibitorer kan man numera behandla KML framgångsrikt.

– Vi hade varit på det klara med att det måste finnas en translokation, men vi hade inte hittat den. När vi tittade tillbaka på våra preparat var den väldigt tydlig. Senare kunde vi visa att det fanns varianter av translokationer vid KML. Translokationen skedde inte alltid direkt till kromosom 9, utan den lilla biten av

kromosom 22 kunde återfinnas också på andra kromosomer. Ändå är kromosom 9 så gott som alltid inblandad, men i början var man vid varianttranslokationer inte på det klara med detta.

Pionjärgärning inom benmärghstransplantationer i Sverige

– Efter att ha varit heltidsforskare i drygt fem år önskade jag återvända till patientarbetet. Jag fick en tjänst som underläkare vid medicinska kliniken på Karolinska Sjukhuset 1967 och kunde samtidigt fortsätta med min forskning. Efter min andra vistelse i USA var jag övertygad om betydelsen av randomiserade och kontrollerade prospektiva studier. Randomiserade studier hade ännu inte utförts i Sverige och vi visste att de inte var Jan Waldenströms ”piece of cake”. Jag presenterade planerna för studien på Riksstämman 1970. Peter Reizenstein, min dåvarande närmsta chef på hematologsektionen, trodde att Waldenström inte skulle gilla det. När jag lade fram idén på Riksstämman satt Waldenström i publiken och alla väntade på vad han skulle säga. Min lättnad var stor när Waldenström yttrade att det nog var hög tid att göra randomiserade undersökningar. Han blev inte motsagd. Vi bildade Mellansvenska leukemigruppen (LGMS) och genomförde ett flertal randomiserade och kontrollerade prospektiva studier.

– Peter Reizenstein och jag hade börjat intressera oss för immunterapi med BCG-vaccinering vid leukemi. Detta ledde till att jag besökte Georges Mathé i Villejuif utanför Paris. Mathé var en av pionjärerna när det gällde att behandla akut leukemi med immunterapi. Vi genomförde i LGMS en studie där leukemipatienter immuniserades med BCG och avdödade leukemiceller, men resultaten var inte övertygande och ledde inte till någon fortsättning.

– Jag började i stället intressera mig för benmärghstransplantation. Mathé var en av pionjärerna och hade med framgång transplanterat patienter både med aplastisk anemi och akut leukemi. Jag insåg nu att jag måste besöka benmärghstransplantationens mecka, det vill säga Seattle där Donnell Thomas verkade vid Fred Hutchinson Cancer Institute.

– Efter mitt besök i Seattle 1972 var jag övertygad om att benmärghstransplan-

tationsverksamhet måste fås i gång i Sverige. Mycket lägligt öppnades Huddinge sjukhus samma år och 1974 kunde jag börja som chef för hematologisektionen på Huddinge, som jag har blivit trogen sedan dess.

– Att få i gång verksamheten i Sverige var inte lätt. Min chef Gunnar Birke tyckte att det skulle bli för dyrt. Men i vårt land hade man redan många år utfört organtransplantationer och det fanns på sjukhuset ett välfungerande transplantationslaboratorium, som leddes av Erna Möller. Jag tog kontakt med Carl-Gustav Groth, som var transplantationskirurg, och föreslog att vi tillsammans skulle starta benmärghstransplantationsverksamhet på Huddinge sjukhus. Groth var född i Helsingfors. Familjen hade flyttat till Stockholm när han var barn. Han var direkt med på noterna och tog kostnaderna på sin klinik. Vi samarbetade en lång följd av år och samarbetet fungerade utmärkt. I början var det aplastisk anemi vi behandlade med benmärghstransplantation, sedan blev det leukemier, myelom och genetiska sjukdomar. Till en början fick vi patienter från hela Sverige och efterhand även från andra länder. Senare har benmärghstransplantationsverksamhet inletts på andra universitetssjukhus i landet.

– Kostnaderna blev ändå så stora att jag var uppe på en ”hearing” på Socialdepartementet. En av medlemmarna frågade vad jag skulle göra om jag inte hade pengar men var tvungen att göra en transplantation för att försöka rädda patienten. Jag svarade att jag gör den i alla fall, ett svar som man på departementet tydligen var nöjd med.

– Allt detta skedde innan jag 1985 fick professuren i medicin vid Karolinska Institutet. Redan tidigt under min professorstid kom det fram att många av de kliniska sektionerna inom invärtes medicinen ville bli självständiga kliniker. Först lösgjorde sig gastroenterologin, sedan kardiologin. När det bara var metabolism och hematologi kvar delade jag upp dem så att hematologi blev en egen klinik.

– Innan kliniken för invärtes medicin upplöstes fick Huddinge sjukhus en ny sjukhusdirektör som ansåg att jag hade dubbla lojaliteter när jag hade chefsställning både på sjukhuset och på universitetet. Hon bad mig välja. Men jag ville inte avgå från någondera posten utan menade att hon skulle vara tvungen att avsätta mig. Jag pratade med Karolinska

Institutets rektor Bengt Samuelsson, som menade att sjukhusdirektören inte vågade avsätta mig. Men Bengt hade fel. Resultat blev att jag satt kvar som prefekt vid institutionen för medicin och blev biträdande chef på kliniken. Men när medicinkliniken hade upplöstes och nya kliniker bildats tyckte man att hematologiska kliniken var så liten att jag fick vara chef för den ändå.

– Jag har varit totalt emot att professorerna inte skulle ha kliniskt ansvar. Efter mig var det ändå slut med att vara både klinikchef och prefekt. En konstig struktur. Prefekten blev gäst på kliniken. De som är anställda på en klinik men inte utför så mycket forskning vet ofta inte vem prefekten är. Prefekten upptäcker man då han eller hon ska godkänna ett avhandlingsprojekt.

Nobelarbetet

– Våren 1988 blev jag tillfrågad om jag kunde tänka mig att vara adjungerad medlem av Nobelkommittén under det kommande året. Nobelkommittén för fysiologi eller medicin vid Karolinska Institutet består av fem ordinarie medlemmar, alla professorer vid Institutet. De väljs av Nobelförsamlingen, den andra viktiga instansen i Nobelarbetet, på tre plus tre år. När kommitténs medlemmar ser nomineringarna föreslår de för församlingen cirka tio adjungerade medlemmar. Nobelförsamlingen är ett beslutande organ och består av 50 professorer vid Karolinska Institutet.

– Efter några år som adjungerad till Nobelkommittén blev jag ordinarie medlem och 1997 dess ordförande. Det är i kommittén det egentliga arbetet för att utse en Nobelpristagare görs och kommittén lägger förslagen till församlingen. Arbetet i Nobelkommittén är enormt. Allt som sägs i kommittén är hemligt för omvärlden i 50 år. Till den som på förhand vill spekulera kring vem som kan tänkas få priset skulle jag ge rådet att ta reda på vilka de adjungerade medlemmarna är. De områden de representerar har sannolikt funnits bland de seriösa förslagen.

– Förslagen till Nobelpristagare är ”by invitation”. Cirka tre tusen inbjudningar skickas ut, de flesta till rektorer och dekaner vid universitet på olika håll i världen. En väldigt stor del av dem som slutligen kommer med förslag är tidigare Nobelpristagare.

– När det gäller Nobelpriset i fysiologi eller medicin har man ibland undrat varför det så sällan tilldelas kliniskt verksamma läkare. Skälet är att det i Alfred Nobels testamente står att priset förutsätter en upptäckt (discovery) och Nobelkommittén har ansett att upptäckten dessutom ska innebära ett paradigmskifte. Kliniska upptäckter är sällan sådana. Men goda exempel är benmärgrtransplantation för behandling av blodsjukdomar och *Helicobacter pylori* som orsak till magsår. De här upptäckterna har ändrat på vårt tänkande i grunden.

– USA har dominerat nästan totalt efter andra världskriget, men före första världskriget var pristagarna inte amerikaner. En bidragande orsak till många svenska forskares framgång är att de redan kort efter andra världskriget sökte sig till amerikanska forskningsinstitutioner.

– I testamentet till de vetenskapliga priserna står det ingenting om sådana aspekter som att forskarna ska åtnjuta allmän aktning och respekt. Men det görs en grundlig utredning om hur vederbörande har kommit fram till sina resultat. Det får inte finnas någonting som ifrågasätter dem. Kön, etnisk tillhörighet eller nationalitet har ingen betydelse när det gäller val av Nobelpristagare. Om fredspriset och litteraturpriset står det att de ska gå i idealistisk riktning.

– Ett intressant fenomen var att jag som medlem av Nobelkommittén och i synnerhet som dess ordförande blev kontaktad av personer som ville bjuda mig på fina middagar eller gärna berätta om sina vetenskapliga bedrifter. Det står en hel del om detta i min bok. Alla som sitter i kommittén har råkat ut för det, så jag var inte direkt överraskad.

Finländska kontakter

– För drygt 40 år sedan var jag opponent vid Georg Borgströms disputation och har många trevliga minnen från det Finlandsbesöket. Då lärde jag också känna Albert de la Chapelle, som fungerade som kustos. Senare fick jag möjlighet att återknyta kontakten med Albert tack vare min vänskap med hans hustru hematologen Clara Bloomfield.

– I nordiska hematologiska sammanhang har det goda samarbetet med mina vänner Marja Lehtinen från Tammerfors och Pekka Vuopio och Tapani

Ruutu från Helsingfors berett mig stor glädje. Inom våra nordiska studier om benmärgrtransplantation har jag särskilt uppskattat de insatser som gjorts av Liisa Volin i Helsingfors och Kari Remes i Åbo. Även om vi inte gjorde landsvisa undersökningar vet jag att Finland kunde uppvisa de bästa resultaten.

– Med Ralf Pettersson hade jag ett givande samarbete i Nobelkommittén. Ralf efterträdde mig som kommitténs ordförande.

– Seppo Ylä-Herttua i Kuopio var en viktig medlem i vårt internationella genterapiprojekt Clinigene, som leddes av Odile Cohen-Haguenaue i Paris. Seppo försökte förbättra vaskulariseringen i hjärtmuskeln vid ischemisk hjärtsjukdom genom att injicera genmanipulerade substanser.

– Två världsberömda finlandsbördiga forskare som var verksamma vid Karolinska Institutet är Ragnar Granit och Erik Jorpes. Man brukade säga att Nobelinstitutet hade tre ben, som vartdera leddes av Torbjörn Caspersson, Hugo Theorell och Ragnar Granit. Granit hade ett eget hus, medan det ansågs gå en ”järnridå” mellan Caspersson och Theorell i deras gemensamma hus. Jag skulle tro att Caspersson inte var något stöd för Granit; de uppfattade troligen varandra som konkurrenter om Nobelpriset. Tyvärr kom jag inte att träffa vare sig Granit eller Jorpes.

Betydelsefulla originalupptäckter och några ord om hematologins utveckling

– När det gäller kronisk lymfatisk leukemi (KLL) gjorde vi några originalupptäckter, som jag sätter högst på listan av mina forskningsinsatser. Vi identifierade som de första en kromosomförändring, trisomi 12, vid KLL. Vi kunde också visa att patienter med trisomi 12 hade en något sämre prognos än patienter som saknade aberrationen. I senare studier med upptäckter av nya kromosomförändringar intar trisomi 12 en intermediär prognosgrupp. Vi beskrev också som de första den relativt vanliga translokationen t(11;14) vid KLL.

– Utvecklingen av cellterapin CAR-T är vetenskapligt fascinerande och det mest lovande på länge. CAR står för chimeric antigen receptor och behandlingen innebär att patientens egna T-celler

omprogrammeras så att de mer effektivt kan identifiera och förgöra cancerceller. CAR-T-behandling utfördes i Sverige först i Uppsala, sedan på Huddinge. Numera har också NK-celler (naturliga mördarceller) börjat användas i behandlingen. För NK-cellen gäller att den i tiden upptäcktes i Sverige, av Rolf Kiessling i samarbete med Eva Klein och Hans Wigzell.

– När jag kom in på hematologin var leukemier obotliga sjukdomar. Den utveckling jag har fått vara med om har varit helt fantastisk. Det har kommit många nya och bättre preparat och behandlingsmöjligheterna har ökat och behandlingsresultaten kontinuerligt förbättrats. Det fina är att vi har kunnat säga åt våra patienter att det finns nya behandlingsmöjligheter, att inge dem hopp också när en behandling inte har haft önskad effekt. Att ärligt informera också om riskerna med stora ingrepp såsom benmärgrtransplantation, numera vanligen transplantation med stamceller från perifert blod, är någonting som jag tidigt fick lära mig. Och det är viktigt att informera de anhöriga. Att man ibland begår fel är ofrånkomligt.

– Före covid-19-pandemin var jag så gott som dagligen på jobbet och med på mötena på kliniken. Under pandemin har det huvudsakligen blivit virtuella konferenser, men jag hoppas att jag snart ska vara aktiv på sjukhuset igen.

I Nobelprisets skugga

Gösta Gahrtons innehållsrika biografi I Nobelprisets skugga erbjuder fängslande läsning för såväl medicinare av facket som en bredare allmänhet. Författaren har i ett halvsekel på nära håll bevittnat hur medicinen har utvecklats och den moderna hematologin vuxit fram. Han har själv varit i händelsernas centrum och som en bärande kraft inom sitt område kunnat bidra till utvecklingen.

Nobelpriset löper som en röd tråd genom boken. Gahrton tecknar levande porträtt av personer som tilldelats priset och av personer som varit värda priset men aldrig fått det. Han lyfter fram många framstående forskare, som kanske redan är bortglömda eller skulle löpa risk att falla i glömska.

Glädjande är att boken genomgående har en positiv grundton, vilket inte alltid är fallet med memoarer som skrivs av personer med lång erfarenhet av den akademiska världen.

Boken kan varmt rekommenderas för en finländsk publik. Den erbjuder en utblick mot internationella sammanhang, såväl i väster- som i österled. Läsaren bjuds på ett möte med många av de mest lyskraftiga gestalterna inom svensk medicin, bland dem medlemmar och hedersmedlemmar av Finska Läkaresällskapet. Författaren ger den historiska bakgrunden till många av 1900-talets och det tidiga 2000-talets stora medicinska upptäckter i Sverige och internationellt och bjuder därmed på en god portion medicinsk allmänbildning.

Text: Tom Pettersson

Gösta Gahrton – kort curriculum vitae

- Medicine licentiat 1959, Lunds universitet
- Medicine doktor 1966, Karolinska Institutet
- Forskare vid Harvard Medical School i Boston 1963–1964 och 1968–1969
- Docent i medicin vid Karolinska Institutet 1972–1985
- Professor i medicin vid Karolinska Institutet och chef på medicinska kliniken vid Huddinge sjukhus 1985–1997
- President för European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation (nu European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) 1988–1990
- President för World Marrow Donor Association 2001–2002
- Ledamot av Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet och Nobelkommittén för fysiologi eller medicin (ordförande 1997)
- Författat läroböcker och fler än 350 vetenskapliga artiklar om blod- och cancersjukdomar
- Publicerat en självbiografisk bok med titeln I Nobelprisets skugga – upptäckare och bortglömda 2019.

Bokrecension:

Kai Simons, Forskningens olidliga lätthet. Ett liv i vetenskapens tjänst. Förlaget 2021, forlaget.com.

Professor Kai Simons, ledamot i Finska Läkaresällskapet, har skrivit en biografi över sitt liv som forskare och samhällsmedborgare. Det är trevligt att han tagit sig tid att berätta vad han upplevt. Boken intresserar inte bara forskare inom medicin och biovetenskaper som verkat under samma tid, utan också läsare utanför forskningsvärlden. Redan under skoltiden hade Kai mångsidiga samhälleliga och kulturella intressen som fortsätter ännu i dag i hans nuvarande hemstad Dresden. Han skriver personligt om sin familjebakgrund, uppväxten i Helsingfors och forskarens liv både i Finland och ute i världen.

Kai växte upp i en akademisk miljö. Hans far Lennart Simons med rötter i Österbotten var professor i fysik vid Helsingfors universitet. Han hade forskat hos Niels Bohr i Köpenhamn och vid Princeton University i USA. Där verkade flera av den tidens absoluta toppforskare i fysik, bland dem Albert Einstein och Robert Oppenheimer. För den unga Kai och hans bror var det en upplevelse att träffa Einstein och ta ett foto av honom. Fotot pryder insidan av omslaget.

Kai tog studenten med goda vitsord från Åggelby svenska samskola och kände tidigt en dragning till forskning. Han var intresserad av fysik eller matematik, men pappa Lennart gav honom det goda rådet "Kai, du är inte tillräckligt bra i matematik för att bli fysiker, varför inte studera medicin, du kan då välja att bli kliniker eller forskare inom biomedicin".

Ralph Gräsbecks forskargrupp studerade B12-vitaminets absorption och Kai anslöt sig redan under studietiden till gruppen. Han samlade stora mängder magsaft och saliv från sina kurskamrater och isolerade de B12-bindande proteinerna genom att använda radioaktivt vitamin som markör. Han disputerade enligt dåtida kutym med en monografi år 1964.

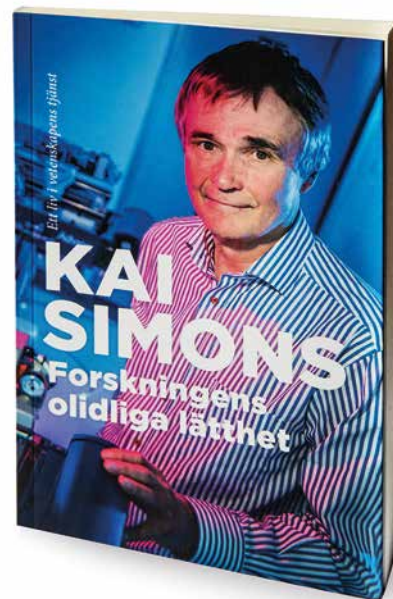
Kai ville lära sig mera om proteinkemi och fick ett post doc-stipendium för

forskning i USA. Han åkte till Rockefelleruniversitetet i New York nygift med Carola, som studerade till tandläkare i Helsingfors. Hans chef var Alexander Bearn. I New York träffade han Leevi Kääriäinen som var gästforskare vid Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Det visade sig vara viktigt för Kais senare forskarkarriär.

Finlands Akademi ombildades under 1960-talet på president Urho Kekkonens initiativ. Från att ha varit en statlig organisation för ett begränsat antal akademiker blev Finlands Akademi en institution som delade ut statsfinansierade forskartjänster också till yngre forskare. En förutsättning för att få en tjänst var att forskaren hade ett "hem". Kai tog kontakt med professor K.O. Renkonen, som var chef för serobakteriologiska institutionen vid det nybyggda Haartmaninstitutet. Renkonen tog gärna emot Kai och han fick 1967 en yngre forskartjänst vid Finlands Akademi. Leevi Kääriäinen arbetade i samma byggnad på virologiska institutionen med professor Nils Oker-Blom som chef.

Men vad skulle Kai börja forska i? I New York hade han lärt känna norrmannen Kåre Berg som studerade lipoproteiner i serum. Berg hade upptäckt ett nytt protein, Lp(a), och det lät intressant. Hur bildas ett protein som består av både aminosyror och lipider? Ari Helenius hade studerat biokemi vid Helsingfors universitet och sökte sig till Kais laboratorium. Han gifte sig senare med Kais syster Majlen. Genom att använda detergenter kunde de skilja åt proteindelen och lipiderna. Henrik Garoff, som studerade medicin, kom med i lipoproteinprojektet.

Något senare besökte Kai sin vän Staffan Magnusson i Cambridge. Där träffade han Brian Hartley, som arbetade vid det berömda Laboratory of Molecular Biology, en hemvist för flera Nobelpristagare. Med sin sedvanliga entusiasm berättade Kai om sin lipo-



proteinforskning. Efter att ha lyssnat en stund frågade Hartley: "Tycker du att din forskning är intressant?". Kai medgav att egentligen var den väl inte det. När han berättade att han också börjat undersöka hur viruset Semliki Forest Virus (SFV) får sitt membran från värdcellens plasmamembran tyckte Hartley att det är något värt att satsa på och Kai tog rådet ad notam. Lipoproteinprojektet avslutades och Henrik fick börja med ett nytt tema för sin doktorsavhandling.

Kai påbörjade SFV-forskningen tillsammans med Leevi Kääriäinen och senare kom professor Ossi Renkonen, son till K.O. Renkonen, med i projektet. Ossi var lipidkemist och tillsammans bildade de tre seniorforskarna med sina egna grupper en stark större grupp. Undertecknad började som doktorand i gruppen med uppgiften att isolera plasmamembranet från SFV:s värdcell BHK21. Leevi studerade framför allt virusets RNA. Som en kuriositet kan det nämnas att jag senare blev Ossis chef på biokemiska institution vid Helsingfors universitet.

På serobakteriologen verkade på den tiden flera framstående forskare, bland andra Christian Ehnholm, Ewert Linder, Olli Mäkelä, Erkki Ruoslahti och Markku Seppälä. Inkomsterna från den omfattande kliniska laboratorieverksamheten gav en stabil ekonomi och möjliggjorde anskaffning av modern apparatur som också kunde användas i forskningen.

År 1970 beslöt triumviratet Simons-Kääriäinen-Renkonen ordna en internationell konferens om cellmembraner. Konferensen intresserade det internationella forskningssamfundet och arrangörerna lyckades bjuda in en stor del av den tidens bäst kända membranforskare, bland dem Vittorio Luzzati från Paris och Sen-itiroh Hakomori från Seattle. Luzzati hade en avgörande roll när Europeiska institutet för molekyärbiologi (EMBL) inrättades och jag själv blev senare postdoktor hos Hakomori.

Luzzati såg till att Kai med sina närmaste medarbetare 1975 bjöds in till EMBL i Heidelberg. Kontraktet var initialt på tre år. Ari Helenius fick till uppgift att sätta upp laboratoriet och Kai och Henrik Garoff anslöt sig senare. Kai hade för avsikt att återvända till Helsingfors och sökte den ledigförklarade professuren i biokemi vid Helsingfors universitet. Han utnämndes till professuren 1977 men skötte den aldrig, då han erbjöds ett förlängt kontrakt vid EMBL.

I samband med att Kai avgick från professuren i Helsingfors kritiserade han starkt Finlands forskningspolitik och de njugga anslagen för vetenskap. Detta ledde till omfattande skrivelser i den finländska dagspressen, men resulterade inte i några konkreta förbättringar.

Forskningen vid EMBL med SFV som modell gick bra. Ari koncentrerade sin forskning på virusets receptorer och den intracellulära vägen från cellytan till intracellulära membraner. Begreppet "endosom" lanserades, och mekanismen för hur virusets RNA frisätts och används vid syntesen av nya virus utreddes.

Forskare i USA hade visat att membranförsedda virus mognar i olika delar av membranerna när de växer i epitelceller. Kais grupp kunde visa att virus valde skilda vägar i det så kallade trans-Golginätverket. Cellens lipider kunde vara viktiga vid sorteringen.

Genom dessa arbeten kom Kai alltmer in på lipidforskning. Han lanserade hypotesen att det i membranerna finns "lipidflottar", där lipiderna är koncentrerade och proteiner utesluts. Dessa flottar är små och svåra att visualisera. Dessutom är de inte statiska, vilket ytterligare försvårar påvisandet. Kai med medarbetare skrev flera mycket citerade översiktsartiklar över lipidflottarna. Men konceptet väckte också mycket motstånd. Detta kommer tydligt fram i boken och illustrerar forskarnas

svårigheter med att få nya upptäckter publicerade.

Som person är Kai entusiastisk och har ofta lätt för att övertyga sina medmänniskor om sina åsikter. Vid EMBL upplevde han stora personligheter som chefer. Nobelpristagaren Sir John Kendrew hade en avgörande roll när EMBL inrättades och Kai uppskattade honom mycket. Kendrew var som person rätt tillbakadragen men fattade ofta goda beslut. EMBL blomstrade upp under hans tid. Han efterträddes av svensken Lennart Philipson, virolog från Uppsala. Philipson kände SFV-forskarna sedan tidigare och var lätt att komma överens med. Som person var han helt olik sin föregångare, stor och bullrig. Han efterträddes i sin tur av greken Fotis Kafatos, som kom från Harvard och vars forskningsområde var genetik och malariaparasiter. Kai uppskattade inte honom. Kafatos skötte klanderfritt relationerna utåt men inom EMBL blev det sämre. Han hade svårt att ta beslut och ville utveckla institutet i en riktning som inte övertygade forskarna, inklusive Kai.

Kai började småningom inse att han inte trivdes lika bra som förut i Heidelberg och då han fick ett erbjudande om att planera ett nytt Max Planck-institut i det forna Östtyskland nappade han på idén. Med några nära affilierade forskare satte han i gång projektet. Max Planck-organisationen ansåg att Halle eller Jena var den naturliga platsen för ett nytt institut. Kai motsatte sig detta och föreslog Dresden, som är en gammal kulturstad och blev sönderbombad under kriget. I Dresden fanns ett tekniskt universitet med en relativt nygrundad medicinsk fakultet. Efter många om och men inrättades det nya Max Planck-institutet för molekyär cellbiologi och genetik. Förbundskansler Helmut Kohl förordade Dresden, vilket hade en avgörande betydelse. Via Kais bror Tom, som var arkitekt, anlätades de finska arkitekterna Mikko Heikkinen och Markku Komonen för planeringen av institutet. Kai blev allmänt känd i Dresden och utnämndes till Dresdens tredje mest populära person.

Boken genomsyras av Kais altruistiska attityd till forskningen. Han betonar betydelsen av öppet samarbete, något som ofta kommer på undantag i den alltmer meritokratiska konkurrensen inom forskarvärlden.

Kais forskning är mycket citerad och han har erhållit flera vetenskapliga utmärkelser. Han är bland annat utländsk ledamot i US National Academy of Sciences. Flera av hans elever har fått betydande positioner inom den akademiska världen.

Bokens text är i stor utsträckning kronologisk, vilket har lett till att de teman som behandlas återkommer under läsningens gång. Det är naturligtvis krävande att beskriva vitt skilda händelser på ett logiskt sätt, men det återspeglar livets gång. Boken hade vunnit på att ha illustrationer, och gärna hade man sett en förteckning över författarens allra viktigaste publikationer.

Carl G. Gahmberg



Stefanie Hägg-Holmberg

Folkhälsans genetiska institut,
Folkhälsans forskningscentrum
Avdelningen för nefrologi, HUS och
Helsingfors universitet
Forskningsprogrammet Clinical and
Molecular Metabolism,
Forskningsprogramenheten,
Medicinska fakulteten,
Helsingfors universitet
Doktorsprogrammet i klinisk
forskning, Helsingfors universitet

Disputation: 26.3.2021
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Coen
Stehouwer, University of Maastricht,
Nederländerna

Handledare: Lena Thorn och
Per-Henrik Groop

Stroke vid typ 1-diabetes – förekomst, riskfaktorer och prognos

Typ 1-diabetes är en kronisk sjukdom som förutom allvarliga störningar i blodsockerbalansen även orsakar kroniska diabeteskomplikationer. Dessa senkomplikationer kan delas in i mikro- och makrovaskulära komplikationer. Till de mikrovaskulära komplikationerna hör diabetisk njursjukdom, diabetisk ögonsjukdom och diabetisk nervsjukdom. Till de makrovaskulära komplikationerna hör ischemisk hjärt- och kärlsjukdom, perifer kärlsjukdom och stroke. Diabetes är en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke: typ 2-diabetes medför en 2–5-faldigt ökad risk och typ 1-diabetes en 4–20-faldigt ökad risk.

Målet med avhandlingen var att utreda vad förekomsten av stroke och dess undergrupper är vid typ 1-diabetes samt vilka faktorer som påverkar risken att insjukna i en stroke. Dessutom ville vi utreda vad prognosen är efter en stroke samt vilka faktorer som påverkar prognosen vid typ 1-diabetes. Studien är en del av den nationella multicenterstudien FinnDiane, vars mål är att utreda genetiska, miljöbetingade och kliniska riskfaktorer för mikro- och makrovaskulära senkomplikationer vid typ 1-diabetes.

I studien framgick det att incidensen för stroke samt för undergrupperna hjärninfarkt, lakunär infarkt och hjärnblödning var högre vid samtidig förekomst av allvarlig diabetisk ögonsjukdom och diabetisk njursjukdom. Incidensen ökade speciellt i takt med att den diabetiska njursjukdomen framskred. Lång diabetesduration, dålig blodsockerbalans, högt systoliskt blodtryck, diabetisk njursjukdom, rökningbak-

grund och låg insulinkänslighet ökade alla risken att få en hjärninfarkt eller en lakunär infarkt, medan högt systoliskt blodtryck och lågt kroppsmasseindex (BMI) tillsammans med diabetisk njursjukdom och diabetisk ögonsjukdom ökade risken för att få en hjärnblödning.

Blodtrycket har tidigare framkommit som en av de viktigaste riskfaktorerna för stroke, och det visade sig vara sant även i vår studie. Vid en närmare blick på blodtrycket och dess inverkan på stroke vid typ 1-diabetes visade sig alla blodtryckskomponenter, det vill säga systoliskt och diastoliskt blodtryck, pulstryck och medelartärtryck öka risken för att få en stroke vid typ 1-diabetes och risken ökade linjärt i takt med att blodtrycket steg. Prognosen efter en stroke visade sig vara dålig och över hälften av deltagarna, 53 procent, dog under den relativt korta uppföljningstiden på 3,4 år. Hjärninfarkt visade sig ha en bättre prognos än hjärnblödning, speciellt under det första året efter stroke. Försämrad njurfunktion, och särskilt njursjukdom i slutskedet, var en tydlig riskfaktor för en sämre prognos.

Vår studie visar att personer med typ 1-diabetes som insjuknar i en stroke i allmänhet är väldigt sjuka: De har hög förekomst av diabetiska komplikationer, högt blodtryck och dålig blodsockerbalans. Trots att behandlingsmöjligheterna för stroke har förbättrats under de senaste årtiondena är dödligheten efter en stroke vid typ 1-diabetes fortfarande hög, och en fjärdedel av alla som drabbas av stroke dör inom ett år. För att förebygga stroke vid typ 1-diabetes är det viktigt att förhindra uppkomsten av diabetiska senkomplikationer och att behandla de kända riskfaktorerna så bra som möjligt.

**Senja Masalin**

Helsingfors universitet
Medicinska fakulteten
Avdelningen för gynekologi och
obstetrik

Disputation 26.3.2021
Kvinnokliniken

Opponent: Helena Fadl
Örebro, Sverige

Handledare: Johan Eriksson,
Merja Laine och Miira Petterson

Ikke-traditionella riskfaktorer för graviditetsdiabetes: inverkan på prevalens och barnets födelsevikt

Graviditetsdiabetes (gestationsdiabetes, GDM) definieras som en störning i glukosomsättningen som uppträder första gången under graviditet. GDM påverkar modern och barnet på ett ofördelaktigt sätt både på kort och på lång sikt och utgör idag ett stort problem för folkhälsan. Globalt har Internationella Diabetesfederationen (IDF) uppskattat att var sjunde gravida kvinna drabbas av GDM. I Finland har prevalensen ökat dramatiskt: 2018 diagnostiserades GDM hos 21 procent av födande kvinnor. Till de traditionella riskfaktorerna hör hög ålder, övervikt och fetma hos modern, förekomst av diabetes i familjen samt etniskt ursprung förknippat med hög förekomst av diabetes. Det har även rapporterats ett flertal icke-traditionella riskfaktorer som undersökts sparsamt eller med motstridiga resultat i förhållande till GDM.

Syftet med denna studie var att utreda sambanden mellan ett flertal icke-traditionella riskfaktorer (moderns längd, födelsestorlek, rökning samt socioekonomiska faktorer) och förekomsten av GDM. Avhandlingen baserar sig på fyra delarbeten och inkluderar finländska förstföderskor från Vanda födelsekohort (2009–2015), vars syfte var att utreda långvariga konsekvenser av en avviken glukosomsättning under graviditeten för moderns och barnets hälsa. Data har samlats in från medicinska födelseregistret, Folkpensionsanstalten, Statistikcentralen och Skatteförvaltningen och kompletterats med information från Vanda stads patientjournaler.

Delarbete I, som omfattade 4 111 förstföderskor och deras barn, påvisade

ett inverst förhållande mellan moderns längd och prevalensen av GDM. Såväl tilltagande längd hos modern som GDM ökade barnets födelsevikt. Interaktionen mellan moderns längd och GDM var signifikant, hos kvinnor med GDM ökade barnets födelsevikt betydligt endast bland korta och långa kvinnor jämfört med kvinnor av medellängd.

Delarbete II omfattade 1 546 förstföderskor och påvisade att moderns födelsestorlek, definierat som kroppsytta, hade ett inverst förhållande till risken för GDM. Kvinnor som var små vid födseln hade således högst risk för GDM.

I delarbete III, som omfattade 4 111 förstföderskor och deras barn, observerades att moderns rökning under graviditeten ökade risken för GDM. De kvinnor som fortsatte röka efter den första graviditetstrimestern hade den största GDM-risken i jämförelse med kvinnor som slutade röka eller inte hade rökt under graviditeten. Barnets födelsevikt var även lägst bland de kvinnor som fortsatt röka efter den första trimestern. Bland kvinnor med GDM skilde sig inte barnets födelsevikt mellan grupperna vad gäller rökningens beteende.

I delarbete IV, som omfattade 5 962 förstföderskor, konstaterades moderns inkomst och utbildningsgrad ha ett inverst förhållande till prevalensen av GDM. Kvinnor med lägst inkomst hade störst risk för GDM, medan en högre utbildningsgrad hade en skyddande effekt.

Sammanfattningsvis kan man konstatera att kort längd, mindre födelsestorlek, rökning under graviditeten och lägre socioekonomisk ställning hos modern ökar risken för att utveckla GDM. Att identifiera riskfaktorer, såväl traditionella som icke-traditionella, är viktigt med tanke på en så effektiv prevention och behandling av GDM som möjligt.



Johan Rasmus Alexander Simonsen

Helsingfors universitet och
Helsingfors universitetssjukhus

Disputation 3.9.2021
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Soffia
Gudbjörnsdóttir
Avdelningen för molekylär och
klinisk medicin,
Göteborgs universitet och
Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, Göteborg,
Sverige

Handledare: Markku Lehto och
Per-Henrik Groop

Bakterieinfektioner i typ 1-diabetes och deras association till mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Jämfört med den allmänna befolkningen löper personer med diabetes högre risk att insjukna i bakterieinfektioner. Hos personer utan diabetes har bakterieinfektioner tidigare associerats med en ökad risk för både kronisk njursjukdom och kranskärslsjukdom, och infektionerna har antagits spela en potentiell roll i dessa sjukdomars etiologi. Denna roll kan ha stor betydelse för personer med typ 1-diabetes, som präglas av låg insjuknandeålder samt ofta livslång kronisk hyperglykemi. Kronisk hyperglykemi anses vara en riskfaktor för både bakterieinfektioner och utveckling av mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer, inklusive diabetisk njursjukdom och kardiovaskulära sjukdomar. Däremot är prevalensen av bakterieinfektioner hos individer med typ 1-diabetes, hyperglykemins mer exakta inverkan på infektionskänslighet och infektionernas potentiella inverkan på risken att utveckla kroniska diabeteskomplikationer fortfarande oklara.

Målet med denna avhandling var att undersöka prevalensen av bakterieinfektioner hos individer med typ 1-diabetes och att evaluera huruvida infektionerna associerar med risken att insjukna i diabetisk njursjukdom, kranskärslsjukdom och diabetesretinopati. Vi utredde även om det fanns ett samband mellan vanliga punktmutationer i genomet och ökad infektionskänslighet hos individer med diabetes.

Avhandlingen och alla fyra delarbeten gjordes inom den nationella multicenterstudien FinnDiane (Finnish Diabetic Nephropathy Study Group). Forskningsmaterialet bestod av vuxna individer med typ 1-diabetes och kontrollindivider utan diabetes. Information om bakterieinfektioner, mätt som både antibiotikaköp och bakterieinfektioner behandlade på

sjukhus, samlades in från vårdanmälningsregistret för hälso- och sjukvård och det nationella registret för köp av receptbelagda läkemedel. Information gällande utveckling och progrediering av diabeteskomplikationer och riskfaktorer för diabeteskomplikationer samlades in i samband med kliniska studiebesök och från patientarkiv.

I våra studier fann vi att personer med typ 1-diabetes i medeltal hade bakterieinfektioner två gånger oftare än icke-diabetiska kontrolldeltagare. Bakterieinfektionsfrekvenserna korrelerade med svårighetsgraden av diabetisk njursjukdom och personer med typ 1-diabetes och mikroalbuminuri eller makroalbuminuri köpte 1,5 till 2 gånger oftare antibiotika än personer med typ 1-diabetes utan albuminuri. Frekvensen för antibiotikaköp korrelerade även med graden av långvarig hyperglykemi och för varje procentenhetshöjning av HbA1c ökade den årliga frekvensen för antibiotikaköp med 6 till 10 procent, beroende på förekomst av albuminuri. Frekventa antibiotikaköp visade sig vara en självständig riskfaktor för såväl svår kranskärslsjukdom som svår diabetesretinopati. Exempelvis var i medeltal varje årligt antibiotikaköp associerat med 21 procents förhöjd risk att insjukna i svår kranskärslsjukdom under 14 års uppföljningstid. I vår genomfattande associationsstudie (GWAS) på personer med diabetes hittade vi ett möjligt samband mellan punktmutationer belägna på kromosom 2 och infektionskänslighet, som medierades potentiellt via signaleringsvägen IRAK1.

I denna avhandling fann vi att personer med typ 1-diabetes ofta lider av bakterieinfektioner och att infektionerna associerar med högre risk att utveckla mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer. Resultaten väcker viktiga frågor gällande mekanismerna bakom de patofysiologiska sambanden mellan infektionerna och dessa kroniska sjukdomar, och fynden kräver vidare utredningar.



Johan von Knorring
3.4.1935–20.6.2021

Johan Erik von Knorring föddes i Helsingfors den 3 april 1935. Han växte upp och gick i skola i Borgå och avlade studentexamen vid Borgå Lyceum 1954.

Yrkesvalet var lätt; Johans far var läkare. Sina medicinska studier inledde Johan vid Helsingfors universitet vårterminen 1955. Han avlade medicine kandidatexamen 1958. Samma år gifte han sig med sjuksköterskan och hälsovårdaren Gretel Stucki. Familjen utökades med tre barn och sex barnbarn.

Medicine licentiatexamen avlade Johan 1962. Han disputerade för doktorsgraden vid Helsingfors universitet 1970 och utnämndes till docent i inre medicin 1981.

Sin läkarbana inledde Johan med några kortare vikariat för att 1962–1964 arbeta som assistentläkare vid II medicinska avdelningen på Diakonissanstalten i Helsingfors. Åren 1964–1968 var Johan anställd vid IV medicinska kliniken, där han inledde och fullföljde sin specialistutbildning i inre medicin. Under denna period inleddes dialysverksamheten på Maria sjukhus och Johan var en av de behandlande läkarna. Arbetet var tungt med tätt återkommande jourperioder. Specialistbehörighet i inre medicin fick han 1968.

Johan arbetade som biträdande lärare vid IV medicinska kliniken 1969–1973. Han var lärare och handledare för ny-

blivna medicine kandidater under deras första kliniska termin. Hans inspirerande och kamratliga bemötande av yngre kolleger var av stor betydelse för dem när de skulle lära sig grunderna i arbetet som läkare. 1973 utnämndes Johan till specialistläkare i inre medicin vid Kirurgiska sjukhuset, en tjänst som han skötte fram till sin pensionering 1998.

Johan von Knorrings avhandlingsarbete bestod av experimentella studier på försöksdjur och behandlade inverkan av ålder och hyper- och hypotyreos på bindvävskomponenter i hjärtmuskeln. Efter disputationen publicerade han en lång räkka av arbeten inom områdena reumatologi, nefrologi, kardiologi och angiologi. Inom reumatologin intresserade han sig särskilt för polymyalgia rheumatica och jättecellsarterit (temporalarterit). Tillsammans med Curt Wasastjerna kunde han i finnålsaspirat av lever påvisa strukturella förändringar i de minsta gallgångarna hos patienter med polymyalgia rheumatica och jättecellsarterit, där förhöjd leverderiverad alkalisk fosfatas i serum är ett vanligt fynd. I ett sedermera flitigt citerat arbete undersökte han i samarbete med Per Franzén och Seppo Sutinen incidensen av jättecellsarterit och polymyalgia rheumatica i västra Nyland. Ett annat av Johans specialintressen var renovaskulär hypertension. I *the Lancet* publicerade han tillsammans med Frej Fyhrquist, Juhani Ahonen, Olof Lindfors och Martin von Bonsdorff sina observationer av aktivering av renin-angiotensinsystemet och uppkomst av hypertension efter njurartärtrombos, som bildats till följd av trauma mot bälgen. Ett senare arbete belyste långtidsprognosen efter kirurgisk behandling av renovaskulär hypertension. Under sin tid som konsultande inremedicinare på Kirurgiska sjukhuset utförde han flera studier som belyste risken för postoperativ hjärtischemi, hjärtinfarkt och hjärtrytmrubbningar. Hans vetenskapliga samarbete med kärlkirurgerna, i synnerhet Mauri Lepäntalo, var livligt och ledde till ett flertal publikationer om klinisk-fysiologiska aspekter på patienter med perifer kärlsjukdom.

Johans insatser som konsultande inremedicinare på Kirurgiska sjukhuset var högt uppskattade. På den tiden gjordes den preoperativa bedömningen huvudsakligen av inremedicinare, en uppgift som senare till stor del har övertagits av anestesilogerna. Verksamheten på Kirurgiska sjukhuset var mångsidig och omfattade områdena bukkirurgi, urologi, kärlkirurgi, plastikkirurgi, transplantationskirurgi, käkkirurgi samt ortopedi och traumatologi. När så många specialiteter var representerade krävdes det ett brett inremedicinskt kunnande av den som skulle göra en preoperativ bedömning av operationsriskerna och finjustera medicineringen under det postoperativa förloppet.

Vid sidan av sin sjukhuskarriär bedrev Johan privatmottagning och var läkare för judiska församlingens sjukhus i Helsingfors.

För sina insatser som läkare, lärare och forskare förlänades Johan von Knorring riddartecknet av I klass av Finlands Lejons orden av republikens president.

Redan under studietiden knöt Johan vänskapsband som kom att hålla livet ut. Tillsammans med dessa vänner utvecklades ett livligt sällskapsliv där familjerna ingick. Den kulinariska delen av samvaron stod högt i kurs. I denna samvaro ingick även gemensamma resor som ordnades i Finska Läkaresällskapets regi och omfattade återkommande kryssningar i Östersjöregionen så länge rederierna tillhåll lämpligt tonnage. Även gemensamma besök vid Riksstämman i Stockholm ingick i repertoaren.

Till Johans särintressen hörde musik, och vid yngre år var han pianist i skolans dansband. Litteraturen ingick som en viktig del av hans fritid och på äldre dagar ägnade han mycket tid åt akvarellmålning. Under årens lopp skapade Johan också en omfattande samling samtidskonst.

Johan von Knorring avled i Esbo den 20 juni 2021 och sörjs av hustru och barn med familjer och en stor krets av vänner.

Johan Edgren, Tom Pettersson och Johan Wennström

IN MEMORIAM



Carol Forsblom
21.1.1964–2.4.2022

Diabetesforskaren Carol Forsblom avled i sviterna av en långvarig sjukdom några veckor efter att han fyllt 58 år. Hans far var kärnfysiker och hans mor fysiker, bägge knutna till Helsingfors universitet som forskare och lärare. Föräldrarnas yrken hade stor inverkan på Carol och väckte hans intresse för forskning och vetenskap, vilket också skulle leda till en egen karriär som internationellt erkänd diabetesforskare.

Carol var redan i unga år en uppenbar multitalang. Med stor fermitet och entusiasm prövade han på många olika genrer innan han valde en karriär inom medicinen. Som 13-åring blev han antagen till Helsingfors konservatorium för att studera traversflöjt och blockflöjt, och efter en tid även engagerad som lärare. Som flöjtist och kammarmusiker konserterade han i de nordiska länderna, Estland, Tyskland och USA och kunde utan tvivel ha gjort en professionell musikerkarriär. Men hans intressesfär sträckte sig betydligt längre. Trots att musiken kom att spela en betydande roll i hans liv var det ändå medicinen som vann. En möjlig orsak var att han insjuknade i diabetes samma år som han började studera vid konservatoriet. Musiken kom ändå att

under hela karriären konkurrera med medicinen. Carol var rektor för Martin Wegelius-institutet i flera repriser, intendent för Wegelius Kammarorkester och verksamhetsledare för Musik i Sydösterbotten. Därtill var han producent för ett flertal skiv-, radio- och TV-inspelningar. Under studietiden dirigerade han medicinarorkestern Valkotakit samt ett stort antal spex (både inom LKS och Thorax). Under de senaste åren var han mycket involverad i Katrinafestivalen på Åland och fram till sin död även ordförande och verksamhetsledare för Pellinge Musikdagar.

År 1987 började Carol studera medicin vid Helsingfors universitet. Innan det hade han studerat fysik, kemi, geologi och mineralogi. Hans nyfikenhet och brinnande intresse för naturvetenskaper förde honom snabbt in på diabetesforskningen. Han disputerade för doktorsgraden 1999 med en avhandling om sambandet mellan förekomst av äggvita i urinen och risk för njursjukdom, hjärt-kärlsjukdomar och insulinresistens. Hans första vetenskapliga arbete publicerades i den renommierade tidskriften *British Medical Journal*. Det kom att få stor betydelse för diagnostiken och behandlingen av diabetisk njursjukdom. Hans resultat omkullkastade det förhärskande synsättet att äggvita i urinen hos personer med typ 1-diabetes alltid betyder ett snabbt framskridande sjukdomsförlopp. Sporrad av framgången med avhandlingen kom han att ägna sitt liv åt att svara på frågan varför en del diabetiker utvecklar njursjukdom med allvarliga konsekvenser. Sin forskning utförde han på Folkhälsans forskningscentrum i Biomedicum i Helsingfors inom ramen för projektet FinnDiane, ett av världens största projekt kring diabetisk njursjukdom. Carol var en förgrundsgestalt och aktiv drivkraft inom projektet och publicerade över 350 artiklar i ansedda medicinska tidskrifter.

Redan i ett tidigt skede av karriären inbjöds Carol att presentera sina forskningsresultat vid många internationella diabetesmöten. Det dröjde inte länge innan han engagerades som sekreterare för EDNSG (European Diabetic Nephropathy Study Group), ett av de mest betydelsefulla fora för internationell forskning om diabetisk njursjukdom. År 2016 erhöll han det prestigefyllda Ruth Østerbypriset för sin forskning. Carol var också redaktör och sakkunnig för ett antal internationella medicinska tidskrifter samt vetenskaplig redaktör för "Diabetes ja lääkäri", en viktig informationskälla för de finländska läkare som behandlar personer med diabetes.

Tyvärr kom även Carol själv att få känna av konsekvenserna av diabetisk njursjukdom, vilket kraftigt bidrog till hans alltför tidiga död. Det är dock anmärkningsvärt att han, trots alla fysiska hinder som sjukdomen medförde, outtröttligt fortsatte med sin forskning för att göra tillvaron bättre för andra diabetiker.

Carol hade ingen egen familj. Hans föräldrar och bror hade gått bort redan tidigare. Hans familj var i stället, som han själv uttryckte det, en stor skara vänner inom musiken och medicinen samt forskarna inom FinnDiane. Carol hade alltid tid för alla och var den som de unga forskarna vände sig till när arbetet strulade till sig. Hans idériakedom, innovativa tänkande och robusta yrkeskunskap kom att hjälpa många doktorander och pro gradu-studerande att slutföra sina arbeten. Hans bortgång är en stor förlust inte bara för diabetesforskningen utan också för alla hans många vänner, inte minst för hans sex gudbarn.

Lena Thorn
Johan Fagerudd
Kim Pettersson-Fernholm
John Storgårds
Per-Henrik Groop
Carols vänner och kollegor

Finska Läkaresällskapets årsberättelse för 2021

Given på Sällskapets årsmöte den 28 januari 2022 av sekreteraren Taisto Sarkola.

Finska Läkaresällskapets 186:e verksamhetsår har avslutats.

I slutet av 2021 var antalet medlemmar i Sällskapet sammanlagt 1 205, varav 1 162 ordinarie medlemmar, 17 finländska hedersmedlemmar, 13 finländska kallade medlemmar, 2 utländska hedersmedlemmar och 11 utländska kallade medlemmar.

Sällskapet hade vid utgången av 2021 följande hedersmedlemmar: Leif Andersson, Johan Edgren, Björn Eklund, Carl G. Gahmberg, Marianne Gripenberg-Gahmberg, Harald zur Hausen, Christer Holmberg, Krister Höckerstedt, Matti Klockars, Olof Lindfors, Jan Lindsten, Risto Pelkonen, Kari Raivio, Henrik Riska, Brita Stenius-Aarniala, Ulf-Håkan Stenman, Kaj Tallroth, Matti J. Tikkanen och Peter Wahlberg.

Följande 30 medlemmar valdes in 2021: Henrik Ahlstrand, Amanda Almark, Jacob Andersson, Rebecka Bergdal, Johanna Blomqvist, Janina Bosas, Sebastian Dahlbacka, Mauritz Ekholm, Sofie Ekroos, Laura Hautojärvi, Isabella Herrlin, Natalie Keltto, Karita Koskinen, Inga-Maria Launonen, Renata Lindberg, Jenny Lindholm, Harry Ljungqvist, Lasse Lönnqvist, Timi Martelius, Liisa Myllykangas, Susanna Mäki, Saana Mäenpää, Niklas Pakkasjärvi, Henri Puttonen, Emilia Rissanen, Oscar Sanmark, Sabina Selenius, Timo Tervo, Fedrik Thylin och Pihla Tommiska.

Följande medlemmar avled under året: Sällskapets utländska kallade medlem Bengt Ivar Lindskog samt ordinarie medlemmarna Johan von Knorring, Tor Nerdrum, Carin Olin-Lamberg, Tove Laivuori, Kristina Sandman-Ahlman, Carita Servo och Jarl-Håkan Slotte.

Styrelsen hade följande sammansättning: ordförande Per-Henrik Groop, vice ordförande Pertti Panula, sekreterare Taisto Sarkola, skattmästare Tom Böhlén samt övriga medlemmar Clas-Göran af Björkesten, Michelle Renlund, Lena Sjöberg och Malin Sund.

Styrelsen sammanträdde nio gånger och i samband med ett av styrelsemötena hölls ett strategimöte. Thorax ordförande Freja Frankenhauser representerade Thorax på styrelsemötena.

Pris- och stipendienämnden arbetade under ordförandeskap av Vineta Fellman med Ove Eriksson-Rosenberg, Patrik

Finne, Ilmo Leivo, Nina Lindfors och Johan Lundin som medlemmar.

Revisorer för 2021 års verksamhet var Rabbe Nevalainen, CGR, och Paul Grönroos.

Redaktionen för Finska Läkaresällskapets Handlingar bestod av huvudredaktör Tom Pettersson samt redaktörerna David Gyllenberg, Minna Kylmälä, Nina Linder, Patrik Schroeder, Victoria Webster och Tom Wiklund.

Finska Läkaresällskapets Handlingar utkom med två nummer, ett temanummer om neurologi och ett om kardiologi.

Sällskapets roll och representation i samband med Läkardagarna omförhandlades mellan Läkarförbundet och Duodecim och från och med 2021 representerar Lena Sjöberg Sällskapet i Läkardagarnas programkommitté med ansvar för planering av det svenska programmet.

I Vetenskapliga samfundens delegation representerades Sällskapet av Kristin Höckerstedt.

Susanne Eklom-Kullberg var Sällskapets kontaktperson i redaktionen för Duodecims "God medicinsk praxis". Översättningen av nio patientversioner finansierades under 2021.

Marianne Gripenberg-Gahmberg var bibliotekarie tillsammans med kommittémedlemmen Gerd Haglund.

Programkommittén bestod av Sällskapets ordförande Per-Henrik Groop, vice ordförande Pertti Panula, sekreterare Taisto Sarkola samt Daniel Gordin, Johan Hedström, Lena Sjöberg, Kethe Hermunen, Kaj Tallroth, Ulla Wiklund och Jacob Vikström (Thorax representant).

Klubbmästarens uppdrag sköttes av Michelle Renlund.

Sällskapets kansli förestods av kansli-sekreterare Pamela Edgren.

I oktober togs Sällskapets nya hemsida i bruk. Under året skickades 4 medlemsblad varav en växande del enbart elektroniskt.

På Sällskapets årsmöte den 29 januari 2021 fick vi höra föredrag av mottagaren av Runebergpriset Johan Eriksson med rubriken "Från postoperativa psykoser, insulinresistens och typ 2-diabetes till låg födelsevikt och programmering av sjukdomar".

De på årsmötet utdelade övriga priser och utmärkelserna var följande: Otto Wegelius pris till Markku Kauppi. Ulf Göran Ahlfors premiärpris till Sara Storvall för publikationen "MGMT

promoter methylation and parathyroid carcinoma" publicerad i J Endocr Soc 2019.

Oy Medica Ab:s pris till Daniel Gordin.

Kaj Tallroths pris till Karin Stenius-Söderlund.

Styrelsens pris för bästa föredrag på svenska av yngre forskare 2021 tilldelades Johan Björkqvist och styrelsens pris för bästa examensarbete på svenska 2021 tillföll Jonna Eklund. Årsfesten på Börsklubben inhiherades på grund av pandemiläget.

Till Sällskapets pris- och stipendienämnd kom det in 134 ansökningar om forskningsanslag för 2021. Sammanlagt 1 872 770 euro betalades ut och fördelades på 114 stipendiemottagare.

Covid-19-pandemin påverkade de praktiska arrangemangen vid Sällskapets sammankomster och möten. Under året samlades Sällskapet till åtta månadmöten, varav fyra under våren och fyra under hösten. Styrelse- och månadmötesverksamheten ordnades fram till oktober på distans. Novembermötet och decembermötet ordnades som hybridmöten. Vid de interna mötena hörde Sällskapets medlemmar tio vetenskapliga föredrag. Av föredragshållarna var fem medlemmar av Sällskapet och fem inbjudna föredragshållare. Antalet deltagare var i medeltal 35 personer per möte.

På Läkardagarna i januari ordnades en svenskspråkig kandidatkurs under rubriken "Våra folksjukdomar i matsmältningsorganen" med Clas-Göran af Björkesten som koordinator.

På våren ordnades fortbildningsdagen under rubriken "Missbrukare på jouren".

Den traditionella trädgårdsfesten och kräftskivan inhiherades på grund av covid-19-pandemin.

Under våren ordnades klubbkväll om coachningens möjligheter med Christel Berghäll och under hösten ordnades klubbkväll om familjejuridik med Harriet Rydberg, som distans- och hybridmöten.

Under året stöddes Sällskapets verksamhetsfond genom inköp av 143 gratulations- och kondoleansadresser.

Musikgrupperna fiveAlive och Notknackarna övade tidvis i Sällskapets lokaler eftersom de flesta deltagande personerna är medlemmar i Sällskapet.

Taisto Sarkola, sekreterare

Skattmästarens berättelse för verksamhetsåret 1.1–31.12.2021

Covid-19-pandemin präglade all samhällelig verksamhet även under 2021. Oron på marknaderna var stor, men efter att vaccinationerna kommit i gång, kunde man se en synnerligen stark tillväxt i ekonomin. Tron på framtiden återspeglades även i Helsingforsbörsen, då Generalindex OMXH steg med cirka 18,9 procent under året.

Läkaresällskapets ekonomi är i balans. Ekonomiskt sett påminde året mycket om 2020. Följaktligen var utgifterna för verksamheten på en lägre nivå än under åren innan pandemin, eftersom de flesta möten hölls på distans och inga tillställningar ordnades. Forskarrummen var uthyrda men hyresintäkterna för Annexet och Villan var klart lägre än under så kallade normala år.

Styrelsen för Fastighetsbolaget Johannesbergsvägen 8 bestod av ordförande Björn Eklund samt medlemmen Tom Böhling och Thorax representant Melinda Karkola. Under verksamhetsperioden sammanträdde styrelsen två gånger. Revisor var CGR Rabbe Nevalainen med suppleant från Altum Audit Ab. Fred Packalén från Freddis Ab var disponent och Seppo Pakkala fastighetsskötare. Vederlaget för Villan och gårdskarlsbostaden var 18 €/m² och för Annexet 6,50 €/m². Förutom normalt underhåll målades Villans fasad under sommaren.

I det följande presenteras några av nyckeltalen över verksamheten 2021. Det bör noteras att dessa belopp är preliminära och att det slutgiltiga bokslutet presenteras efter revision i normal ordning på månadsmötet i mars.

SÄLLSKAPETS ORDINARIE VERKSAMHET

Publikationsverksamhet

Under året utkom två nummer av Handlingarna. Kostnaderna för redaktionellt arbete, tryckning och distribution uppgick till 54 341 € (54 950 €). Intäkterna var 0 €.

Administration

Kostnaderna för mötesverksamhet inklusive traktering samt styrelsen kostnader uppgick till 19 993 € (23 496 €). Lönekostnaderna (inklusive arvoden) var 77 818 € (86 511 €) och kanslikostnader inklusive bankkostnader 82 420 € (79 255 €).

Intäkter

Medlemsavgifterna för 2021 var 65 € för medlemmar bosatta i Nyland, 50 € för övriga samt en frivillig avgift om 20 € för pensionärer. Medlemsavgifterna jämte övriga intäkter utgjorde sammanlagt 69 926 €.

Räkenskapsårets underskott innan bidrag från fonderna är -164 636 € (-176 186 €).

FONDERNA

Förvaltningen av de fria fonderna sköttes av Nordea Private Bank under överinseende av Ekonomiska rådet (ER). Rådet bestod av de externa medlemmarna PM Kim Lindström, EM Peter Immonen och EM Dag Wallgren samt bankens representant VH, EM Stefan von Knorring. Sällskapets representanter var Per-Henrik Groop, Björn Eklund och Tom Böhling (ordförande).

Under året sammanträdde ER fyra gånger för placeringsmöten. Dessutom hölls ett särskilt strategimöte, där Sällskapets placeringspolicy diskuterades. Mötet gav en rekommendation att diversifiera portföljen med alternativa placeringar, eftersom portföljen är tung i aktier. Som ett första steg gjordes en 1 M€ placering i Nordeas fond SIF Global Private Equity.

Portföljens marknadsvärde steg under året från 115 M€ till 139 M€, det vill säga en ökning på cirka 21 procent. Under året gjordes en del andra omplaceringar och i nuläget är den regionala aktiefördelningen: Finland 50 procent, övriga Europa 33 procent, Nordamerika 13 procent och övriga regioner 4 procent.

Intäkter från fondernas ordinarie verksamhet

Intäkterna från placeringsverksamheten, som omfattar räntor, utdelning, försäljningsvinster av värdepapper, vinstandelar och kursvinster var sammanlagt 8 354 933 € (3 782 622 €).

Utgifter för fondernas ordinarie verksamhet

Stipendier och priser uppgick till 2 045 029 € (1 833 374 €). Utgifter för placeringsverksamheten, som omfattar förvaltningskostnader, försäljningsförluster av värdepapper och kursförluster var sammanlagt 624 890 € (1 019 651 €).

Fondernas resultat var 5 685 014 € (995 656 €).

Siffrorna för föregående verksamhetsperiod anges inom parentes.

STIFTELSENA

Förutom fonderna administrerar sällskapet två självständiga stiftelser; Karin och Einar Stroems stiftelse samt Kurt och Doris Palanders stiftelse. Styrelsen i dessa utses av Sällskapet, och den bestod under 2021 av Tom Böhling som ordförande samt Karl von Smitten och Tom Wiklund som medlemmar. Stroems stiftelse har en portfölj vars marknadsvärde var 5 391 002 € den 31.12.2021, och Palanders stiftelses portfölj hade ett marknadsvärde på 360 995 €. Stroems stiftelse beviljade forskningsstöd till ett belopp på sammanlagt 81 000 € och Palanders stiftelse till ett belopp på 7 500 €.

Helsingfors den 28 januari 2022

Tom Böhling, skattmästare

Bibliotekskommitténs berättelse för 2021

Bibliotekskommittén började året med att författa en ny text om biblioteket för Sällskapets hemsida. Vår avsikt är att så småningom kunna uppdatera webbplatsen med listor på all litteratur som finns i biblioteket.

Arbetet med att åstadkomma listorna avancerade inte särskilt långt, eftersom bibliotekskommittén på vårvintern fick ett uppdrag som visade sig vara förvänsvärt arbetskrävande. I FLS styrelse väcktes tanken på att digitalisera Finska Läkaresällskapets Handlingar och styrelsen ansåg att detta lämpligen kunde vara ett uppdrag för bibliotekskommittén. Tillsammans med huvudredaktören för Handlingarna, Tom Pettersson, grep sig bibliotekskommittén an verket. Våra insikter i digitalisering var obefintliga, men genom kontakt med bland annat Nationalbiblioteket, Vetenskapliga samfundens delegation och Förbundet för vetenskapspubliserings i Finland blev vi

betyddigt klokare. Våra efterforskningar visade att en digitaliseringsprocess i praktiken är betydligt mer arbetskrävande än man i första hand skulle tro. Bland annat skyddar upphovsrättslagen ett verk 70 år efter det att författaren avlidit, vilket betyder att tillstånd för att publicera sådana verk bör sökas av författaren eller dennes efterkommande. För att skapa metadata för sökfunktioner krävs det i praktiken att man gör en Exceltabell med författarens namn och artikelns titel. För att förbereda en eventuell digitalisering av Handlingarna gick vi också igenom alla exemplar som finns i biblioteket för att kontrollera i vilken mån det finns dubbla exemplar. – Detta för att det är enklast och billigast att skära upp inbundna exemplar för själva digitaliseringsprocessen. Finska Läkaresällskapets Handlingar har under olika tidsperioder redigerats på olika sätt och finns till exempel för åren 1939–1947 ut-

spridda i Nordisk Medicin. En praktisk fråga är alltså också om materialet vid en digitaliseringsprocess ska behandlas som det är eller redigeras på något sätt.

Bibliotekskommittén lämnade under hösten en rapport om sina efterforskningar till styrelsen. Styrelsen förhöll sig fortfarande principiellt positiv till projektet, men fattade ännu inte några definitiva beslut.

Under året donerade Brita Stenius-Aarniala skriften En fältskärs berättelse av Helge Roos till biblioteket. Duodecim överlämnade ett antal oinbundna Handlingar från 1900-talets början och de finns nu uppe i övre hallen.

Bibliotekskommittén sammanträdde drygt 15 gånger under året.

Finska Läkaresällskapets Handlingar skickades 2021 till 14 bibliotek och institutioner i utlandet. I utbyte fick vi tidskrifter, som i huvudsak förvaras i Campusbiblioteket i Mejlans.

Helsingfors den 11 januari 2022

Marianne Gripenberg-Gahmberg
bibliotekarie

Gerd Haglund

FINSKA LÄKARESÄLLSKAPETS FORSKNINGSUNDERSTÖD 2022

Forskare som ej doktorerat 18

189 400

ML Adam Alexandersson 11 250

Virusinfektioner och immunologisk rekonstitution efter allogen stamcellstransplantation hos barn

ML Nina Barner-Rasmussen 6 000

Primär skleroserande kolangit: epidemiologi, komorbiditet och mortalitet i en populationsbaserad studie

ML Hanna Belfrage 4 000

Nekroptos vid bukspottkörteln sjukdomar

Delarbete 1: Incidens av och etiologi vid akut pankreatit som behandlats på Mejlans sjukhus 2016–2018

Delarbete 2: Markörer för nekroptos vid akut pankreatit

ML Marika Eriksson 13 500

Betydelsen av blodtryck och diabetesretinopati för cerebral småkärlssjukdom vid typ 1-diabetes

ML Theresa Höglund 22 500

Analys av handledsbenens varierande anatomi och sambandet mellan morfologi, kinematik och sjukdomstillstånd i handleden

ML Rikhard Ihamuotila 6 000

Mekanismerna bakom minskad dödlighet hos spädbarn med azitromycin massadministreringsprogram i låginkomstländer

ML Jaakko Klockars 13 500

Farmakokinetik av remifentanyl och påverkan av remifentanyl på monitoreringen av anestesiens djup hos barn.

ML Annika Kolster 11 250

1. Naturbaserad gruppintervention jämfört med ledd motionsverksamhet hos primärvårdspatienter
2. Naturbaserade interventioners effekt på ensamhet hos äldre i långtidsvård – en randomiserad studie

ML Cedric Korpjaakko 27 000

Morbiditet och kardiovaskulär hälsa hos barn födda av mödrar med typ 1-diabetes

ML Carl Korsström 15 750

Sinonasala maligniteter – utvärdering av behandlingen

MK Helena Lapatto 5 100

NAD⁺ och sirtuinmetabolism vid obesitas: karakterisering av NAD⁺ och sirtuinmetabolism i fettvävnad och i skelettmuskel hos BMI-diskordanta monozygotiska tvillingar

ML Marjaana Pitkäpaasi 6 000

Samhällsassocierad MRSA i Finland 2007–2015: incidensen, riskfaktorerna och den kliniska bilden

ML Linda Charlotta Schröder 20 250

Avvikande EKG som prognostisk faktor för plötslig hjärtdöd; fokus på dämpad R-vågsprogression, fragmenterat QRS, repolarisationsstörningar och avviken EKG i riskbedömningen av kardiovaskulär sjukdom

MK Matias Sauli Akseli Seppälä 5 100

Betydelsen av arbetsrelaterat sittande vid typ 1-diabetes

MK Patrik Smidtslund 5 100

Prognosen efter första hjärtinfarkten vid typ 1-diabetes

ML Mathias Thylin 6 000

Dominant striktur vid PSC: screening, diagnos, behandling och risk för gallvägsneoplas och progression av sjukdomen.

MK Pihla Tommiska 6 000

Kroniskt subduralhematom: förminskning av recidiven och epidemiologi

MK Anni Ylinen 5 100

Multimorbiditet vid typ 1-diabetes

Doktorandstipendium 15

195 450

Doc. Camilla Böckelman 9 000

Molekylär klassificering av kolorektal cancer som ett verktyg för bedömning av prognos
Doktorand ML Jussi Kasurinen

Prof. Tom Böhling 27 000

Merkelcellskarcinomets ursprung och dess betydelse för tumörens heterogenitet samt kliniska bild
Doktorand ML Benjamin Sundqvist

Prof. Kari Eklund 18 000

Genetiska faktorer gällande nekrotiserande faskit – från gener till behandling
Doktorand ML Kristiina Silventoinen

Prof. Caj Haglund 13 500

Prognostiska faktorer vid papillärt sköldkörtelkarcinom
Doktorand ML Sebastian Stenman

Doc. Heikki Koistinen 13 500

Effekten av den finska Akt2-varianten på glukosmetabolismen och på den intracellulära signaleringen i primära humana muskelceller
Doktorand FM Selina Mäkinen

Doc. Pauliina Kronqvist 11 100

Prognostiska faktorer vid aggressiv bröstcancer
Doktorand MK Hilda Vihervuori och MK Katarina Korpinen

Doc. Nina Lindfors 5 100

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glas med antibakteriella egenskaper för vården av kritiska bendefekter
Doktorand MK Elin Eriksson

MD Erik Litonius 9 000

Ventilation under återupplivning: vad, var, hur?
Doktorand ML Jukka Kopra

Doc. Yrjänä Nietosvaara 6 000

Distala radiusfrakturer hos barn
Doktorand ML Topi Laaksonen

**MD Jani Ruben Rickard Pirinen
6 000**

Studier om fysiologiska fynd och utlösande faktorer bakom kryptogen hjärninfarkt hos unga vuxna
Doktorand ML Lauri Tulkki

**MD Jani Ruben Rickard Pirinen
6 000**

Effekten av vänster förmaks form och vinkeln mellan vänster förmak och kammar på vänster förmaks volym- och deformationsmätningar
Doktorand ML Lasse Vekama

MD Enni Sanmark 6 000

Förekomsten av covid-19-infektion och effektmått hos hälsovårdspersonal jämfört med befolkningen i övrigt
Doktorand Doc. Ahmed Geneid

Doc. Taisto Sarkola 27 000

Livsstilsintervention för familjer med preeklampsi - barnens kardiovaskulära hälsa (FINNCARE)
Doktorand ML Michelle Renlund

Doc. Camilla Schalin-Jäntti 27 000

Framsteg i fråga om diagnostik och uppföljning av syndrom relaterade till neuroendokrin neoplas
Doktorand ML Iiro Kostiaainen

Prof. Markus Skrifvars 11 250

Blodtryckets inverkan på vävnadernas och hjärnans syresättning, Hjärncirkulationens autoregulation och njurfunktion vid efter hjärtstillestånd
Doktorand ML Johanna Laurikkala

.....

Yngre forskare (som doktorerat för högst 5 år sedan) 9

184 500

**ML, MD (11/2021), doc. (12/2021)
Oscar Brück 27 000**

Analys av hematocytologiska prov med automatiserad digitalisering och djupinlärningsbaserad maskinsyn

MD Frida Gyllenberg 22 500

Framtidens preventionsrådgivning – Vad vill och behöver befolkningen och vad uppnås med kostnadsfri prevention?

MD Markus Haapanen 22 500

Helhetsbedömning av faktorer som påverkar utvecklingen av de olika grader av gerasteni

MD Lena Hafrén 17 500

Studier av mellanöreinflammationer; ärftlighetsfaktorer, immunologi, och karakterisering av subfenotyper med NERD

MD Linda Helenius 17 500

Perioperativ behandling av barn vid kirurgisk korrigering av skolios samt förebyggande av kronisk ryggsmärta.

MD Kethe Hermunen 17 500

Pilonidalsinus – moderna behandlingsmetoder med fokus på miniinvasiva behandlingsmetoder

MD Petra Loid 12 500

Genetiska och kliniska faktorer vid metabola bensjukdomar och svår fetma hos barn

MD Sami Saku 30 000

Bisfosfonater som primär- och sekundärprevention hos män: en systematisk översikt och metaanalys

**MD Okko Johannes Savonius
17 500**

Immunsuppression hos barn efter organtransplantation – fokus på individualisering av behandlingen

.....

Projektunderstöd till äldre forskare 51

1 366 450

Prof. Sture Andersson 20 000

Transplantation av maternalt tarmmikrobiom till nyfödda

Doc. Nils Bäck 15 000

Peptidylglycin alfa-amiderande monooxygenas (PAM) – cellbiologiska mekanismer vid uppkomsten av diabetes och hypertoni

Doc. Camilla Böckelman 15 000

Utveckling av en rutinmässig metod för att bestämma koloncancerpatienters molekylära fenotyp för utnyttjande vid prognosbedömning

Prof. Tom Böhling 30 000

Fosfodiesteras-3A som mål för behandling av liposarkom

Prof. Olli Carpen 40 000

Nya verktyg för upptäckt av biomarkörer vid ovarialcancer - digital patologi, bildanalys och spatiell transkriptomik

Prof. Johan Eriksson 50 000

Effekten av fysisk träning på den fenotypiska åldern: En randomiserad kontrollerad studie

**Doc. Ove Eriksson-Rosenberg
25 000**

En knockoutmusmodell för det mitokondriella proteinet LACTB

Doc. Antti Eskelinen 11 200

Modern total höftledsplastik och frågan om belastningspar: en omfattande studie av kliniska resultat, skademekanismer och vävnadsreaktioner på avnötta partiklar

Prof. Vineta Fellman 35 000

Nya sjukdomsmekanismer vid funktionsbrist i andningskedjans komplex III – experimentella studier i en musmodell för GRACILE syndromet

Prof. Patrik Finne 25 000

Infektioner vid aktiv uremibehandling

MD Erik Sebastian Forsblom 7 500

Staphylococcus aureus-bakteremi. Moderna biomarkörer för sjukdomsprogression och prognos: Betydelsen av MMP-8, PF12, TAT-komplex, FVIII, AT III, APTT och D-dimer.

Prof. Carl G. Gahmberg 30 000

Interaktion mellan hemoglobin och α -faD-integrin reglerar cancercellers tillväxt vid hypoxi

Doc. Maria Gardberg 19 000

Transkriptionsfaktor CREM:s regulatoriska funktioner i cancer

Prof. Per-Henrik Groop 45 000

Kartläggning av orsaker till diabetisk njursjukdom - FinnDiane-studien

Prof. Caj Haglund 45 000

Utvecklande av nya cancermarkörer och evaluering av kliniska användbarheten i gastrointestinala tumörer

Prof. Klaus Hedman 25 000

Evolution, persistens och klinisk betydelse av humana DNA-virus

Prof. Oskari Heikinheimo 35 000

Endometrios och fertilitet – incidens och komplikationer av tidig graviditet, graviditet och förlossning hos kvinnor diagnostiserade med endometriosoperation

MD Ville Holmberg 15 000

Infektioner hos invandrare - multiresistenta bakterier och covid-19

Doc. Ilkka Ilonen 10 000

Solid-IO: en patientrelaterad immunonkologisk screeningplattform för solida tumörer och ett verktyg för individualiserad cancerbehandling.

Prof. Eero Kajantie 35 000

Prematurl födda barn och vuxna i hög- och låginkomstländer

Prof. Mikael Knip 50 000

Interaktioner mellan cirkulerande immunceller och tarmmikrobiota vid uppkomsten av typ 1-diabetes hos barn

Doc. Heikki Koistinen 30 000

Funktionella studier på nya faktorer i muskeln för att upptäcka nya mekanismer som leder till insulinresistens och predisponerar för typ 2-diabetes

Doc. Jyrki Kukkonen 15 000

Utveckling av orexinreceptoraktiverande läkemedel

MD Sini Laakso 20 000

Funktion av lymfkörtlar i halsen hos patienter med multipel skleros och rollen av Epstein-Barr-virus

Doc. Merja Laine 30 000

Hur påverkar moderns typ 1-diabetes under graviditeten barnens hälsa i vuxen ålder?

Prof. Anna-Elina Lehesjoki 25 000

Sjukdomsmekanismerna vid progressiv myoklonusepilepsi, EPMI - undersökning av mikroglia-cellers dysfunktion med hjälp av möss och humana inducerade pluripotenta stamceller som forskningsmodell

Prof. Marjatta Leirisalo-Repo 15 000

Etiologi, behandling, livskvalitet, prognos, inflammatoriska mekanismer och prognostiska faktorer vid inflammatoriska ledsjukdomar

Prof. Ilmo Leivo 30 000

Nya generationens diagnostiska och prognostiska biomarkörer vid huvud- och halscancer

Doc. Nina Linder 20 000

Artificiell intelligens för bestämning av immuncellsundergrupper i hudlymfom - en retrospektiv multicenterstudie

Doc. Nina Lindfors 25 000

Karaktärisering av ett nytt bioaktivt glasimplantat för vården av kritiska bendefekter

Prof. Dan Lindholm 42 500

CNPY2 som modulator av ER-stress i nervceller och en möjlig biomarkör för sjukdom

MKD Erik Litonius 30 000

Optimering av ventilation under och efter återupplivning från hjärtstillestånd

MD Marie Lundberg 10 000

Behovet av sjukledighet och smärtmedicinering efter vanliga öron-, näs- och halsoperationer.

Prof. Johan Lundin 30 000

Patientnära diagnostik med mobil digital mikroskopi och bildbaserad artificiell intelligens

Doc. Kaj Metsärinne 20 000

Kronisk artärsjukdom, livskvalitet och mortalitet hos patienter med svår njursvikt.

Prof. Jukka Meurman 20 000

Studier av den orala hälsans betydelse vid användning av läkemedel och läkemedlens påverkan på den orala hälsan. En kohortundersökning med 35 års uppföljningstid.

Prof. Antti Mäkitie 15 000

Registerbaserad utvärdering av diagnostiska markörer och alternativa behandlingsprinciper vid cancer och andra sällsynta tumörer i huvud- och halsregionen

Prof. Pertti Panula 40 000

Nya receptormekanismer i hjärnans sjukdomar

Prof. Tiina Paunio 40 000

Växelverkan mellan sömn och emotioner – en studie i hjärnabildning och EEG

MD Pirkka Pekkarinen 20 000

Inflammation efter hjärtstillestånd i intensivvård

Prof. Ari Ristimäki 25 000

Identifiering av molekyllära subgrupper av kolorektal cancer med inverkan på diagnostiskt arbetsflöde, patientuppföljning och behandling

MD Milla Rosengård-Bärlund
11 250

TIND-Biomarker – Behandlingsinducerad smärtsam diabetesneuropati – en prospektiv klinisk och biomarkörstudie

Doc. Camilla Schalin-Jäntti 10 000
Sällsynta endokrina sjukdomar

Prof. Markus Skrifvars 50 000
Optimering av intensivvården av patienter efter hjärtstillestånd – MAPCA-, TTM3- och SEDCA-studierna

Prof. Leif Andre Sourander 30 000
DIGIPARENT – Implementering, personalisering och genetik i digitalt stödd föräldrahandledningsintervention för att förbättra mentalvårdstjänster för barn

Prof. Malin Sund 35 000
Tidig detektion och förbättrad diagnostik av bukspottkörtelcancer.

Doc. Lena Thorn 20 000
Åldrandets inverkan på personer med typ 1-diabetes

Doc. Tiinamaija Tuomi 25 000
Heterogeniteten av diabetes: hur ärftliga mutationer och varianter påverkar insulinsekretion vid typ 1-, typ 2- och monogen diabetes

Prof. Bjarne Udd 40 000
Multisystem proteinopati (MSP) – molekylärbiologisk relevans för vakuolära myopatier

Doc. Carina Wallgren-Pettersson 25 000
Molekylärgenetik och patogenetiska mekanismer vid kongenitala myopatier

Prof. Pia Johanna Österlund 35 000
RAXO En finsk populationsbaserad prospektiv studie i metastatisk kolorektal cancer – bättre markörer till kliniken.

Postdoktoral forskning utomlands 2

96 500

MD Johanna Melin 61 500
Diagnostisering och behandling av kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom

MKD Juhana Rautiola 35 000
Incidens av djup ventrombos och lungemboli efter cancerkirurgi