
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 livsstils vägledning 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-

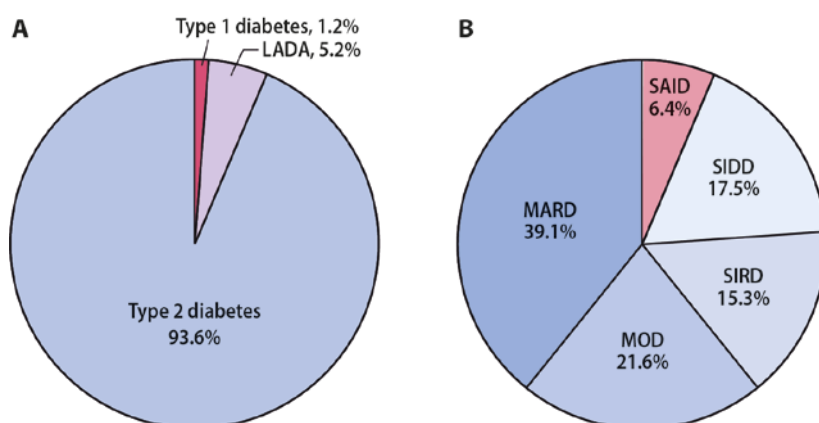
mendationerna (God medicinsk praxis) att behandla hyperglykemi, som också är en viktig faktor i patogenesen av mikro- och makrovaskulära följsjukdomar. (9) Vid sidan av hyperglykemi finns det dock ett antal ännu inte är helt klarlagda andra faktorer som bidrar till följsjukdomarnas uppkomst, progression 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 av 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 (lågt 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).

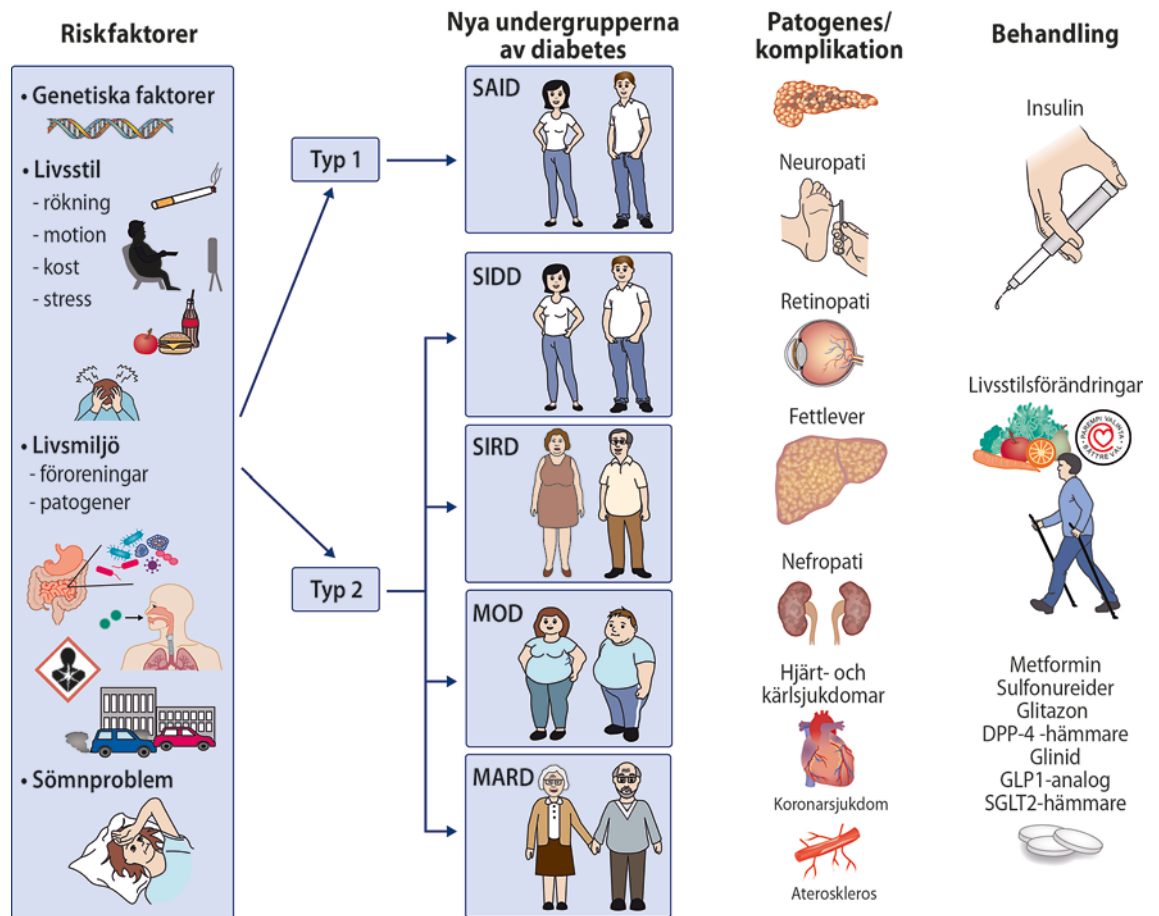
En annan faktor som karakteriserade SIRD var ökad risk för fettlevversjukdom, vilket de höga ALAT-värdena i undergruppen SIRD i kohorten ANDIS ansågs innebära (15). Den ökade risken för fettlevversjukdom vid SIRD jämfört med andra undergrupper baserades i de tyska och japanska studierna på index som 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 tvärt emot 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 spänts 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=äldersrelaterad 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 inexact, 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): 319–34.
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. *Diabetescare.* 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.