

# Fulminant diabetes typ 1 – en ny form med snabbt insjuknande

## KRÄVER SKYNDSAM DIAGNOSTIK OCH OMEDELBAR BEHANDLING FÖR ATT UNDVIKA POTENTIellt LIVSHOTANDE KETOACIDOS

**Åke Sjöholm**, professor, överläkare, sektionen för diabetologi och endokrinologi, VO internmedicin, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg; Högskolan i Gävle  
 ● ake.sjoholm@regiongavleborg.se

**Typ 1-diabetes svarar** för 5-10 procent av all diabetes i västvärlden. Sjukdomen är av okända skäl särskilt prevalent i Norden och ökar alltjämt i incidens här.

Enligt rådande dogm anses typ 1-diabetes i flertalet fall bero på en T-cellsmedierad autoimmun process med förekomst av autoantikroppar, bland annat mot betacellsantigenet GAD-65, vilket leder till insulinbrist på grund av funktionell hämning och destruktion av de insulinproducerande betacellerna [1, 2].

Det ska dock noteras att inte all typ 1-diabetes anses vila på autoimmun bas. Såväl WHO som ADA (American Diabetes Association) konstaterar att ovanliga icke-autoimmuna former förekommer, och kallar dessa antingen diabetes typ 1b eller idiopatisk typ 1-diabetes [3, 4].

Inte minst genom framsteg inom molekyलगenetiken och analys av storskaliga data har vi under senare år kunnat bevittna en dissektion av typ 1-diabetes som avslöjat att detta är en betydligt mer komplex och heterogen sjukdom än vad den traditionellt har uppfattats som [5-7]. Även konceptet autoimmun T-cellsmedierad attack på de insulinproducerande be-

tacellerna som sine qua non för klassisk typ 1-diabetes har satts ifråga [8].

Insjuknandet vid klassisk (autoimmun) typ 1-diabetes är inte sällan relativt snabbt med typiska katabola prodromalsymtom såsom polydipsi, polyuri, trötthet och viktnedgång, vilka vanligen pågått veckor till månader och slutligen för patienten till akutmottagningen. Detta föregås av en preklinisk fas som vanligtvis varar i flera år. De typiska avvikelserna vid typ 1-diabetes - hyperglykemi och ketos - tros uppkomma sent i detta förlopp, först efter att 80-90 procent av betacellerna har förstörts [1, 2].

För ca 20 år sedan beskrevs och karaktäriserades en ny form av typ 1-diabetes, fulminant typ 1-diabetes, av japanska forskare [9]. Etiologi och patogenes vid fulminant typ 1-diabetes är väsensskilda från klassisk typ 1-diabetes med ett abrupt insjuknande som ställer höga krav på skyndsamt och korrekt diagnostik och omedelbar behandling för att undvika potentiellt livshotande ketoacidosis.

Enligt rådande taxonomi klassificeras autoimmun typ 1-diabetes som diabetes typ 1a, medan fulminant typ 1-diabetes däremot utgör en undergrupp av diabetes typ 1b eller idiopatisk typ 1-diabetes, enligt ADA/WHO-kriterierna [3, 4].

### Epidemiologi

På andra kontinenter kan diabetespanoramata se väsentligt annorlunda ut än i Europa. I Asien (inte minst Japan), liksom hos individer av asiatiskt ursprung, är fulminant typ 1-diabetes särskilt vanligt förekommande [10]. Man räknar med att ca 20 procent av all ketosbenägen typ 1-diabetes i Japan utgörs av fulminant typ 1-diabetes [11]. Prevalensen i vissa andra asiatiska länder, till exempel Sydkorea, kan vara ännu högre, och fulminant typ 1-diabetes har även rapporterats hos individer av europeiskt ursprung [12, 13].

### Klinisk bild och behandling

Insjuknandet i fulminant typ 1-diabetes är abrupt och föregås av mycket kort tids katabola symtom (polyuri, polydipsi med mera). Oftast handlar det bara om enstaka dagar, upp till en vecka, vilket även manifesteras av att HbA<sub>1c</sub> är väsentligen normalt eller endast måttligt förhöjt [14-16]. Vanligen inkommer patienterna till akutmottagningen med uttalad hyperglykemi (P-glukos > 40 mmol/l) och kraftig ketos, ibland också med grav acidosis (ketoacidosis) som utvecklas mycket snabbt. På grund av den mycket korta durationen har

### HUVUDBUDSKAP

- Även om insjuknandet i klassisk (autoimmun) typ 1-diabetes ofta är snabbt har patienterna inte sällan haft symtom i flera veckor och har inte alltid total insulinbrist vid debuten.
- För ca 20 år sedan beskrevs en ny form av typ 1-diabetes, fulminant typ 1-diabetes, av japanska forskare.
- Fulminant typ 1-diabetes karaktäriseras av ett abrupt insjuknande i uttalad hyperglykemi med mycket hög risk för snabb uppkomst av grav ketoacidosis beroende på hyperakut förlust av de insulinproducerande betacellerna.
- Denna typ av diabetes är vanligt förekommande i Sydostasien (inte minst Japan), men finns även beskriven hos personer med europeiskt ursprung.
- Tillståndet kräver skyndsamt och korrekt diagnostik och omedelbar behandling för att undvika potentiellt livshotande ketoacidosis.
- Behandling av tillståndet är avsevärt mer brådskande än vid vanlig typ 1-diabetes.
- Fall av fulminant typ 1-diabetes debuterande under graviditet finns beskrivna.

**TABELL 1. Sammanfattande karaktäristika för klassisk respektive fulminant typ 1-diabetes. Karaktäristiken är med nödvändighet något förenklad och avser vuxna individer. – negativ/svag, ++ stark, +++ mycket stark.**

	Klassisk typ 1-diabetes	Fulminant typ 1-diabetes
● Ålder	Oftast yngre	Oftast medelålders
● Kön	Män > kvinnor (1,2:1)	Män = kvinnor (1:1)
● Ursprung	Alla	Oftast asiatiskt
● Ketos vid debut	++/+++	+++
● Hyperglykemi vid debut	++/+++	+++
● HbA <sub>1c</sub> vid debut	Högt	Väsentligen normalt/lätt förhöjt
● Klinisk debut	Relativt snabb	Abrupt
● Autoantikroppar mot Langerhanska öarna	+++	–
● Patogenes	Autoimmun betacellsdöd	Betacellsdöd
● Naturalförlopp	Relativt snabbt insulinberoende	Omedelbart insulinberoende
● Destruktion av betaceller	Gradvis	Mycket snabb

HbA<sub>1c</sub> endast hunnit stiga marginellt (i genomsnitt 53 mmol/mol; 7,0 procent enligt DCCT-standard) [14].

Enligt rådande diagnoskriterier [10] definieras fulminant typ 1-diabetes av

- ketos/ketoacidosis inom en vecka från symtomdebut
- P-glukos > 16 mmol/l
- HbA<sub>1c</sub> < 69 mmol/mol (< 8,5 procent enligt DCCT-standard)
- S-C-peptid, fastande < 0,1 nmol/l
- S-C-peptid stimulerad av måltid/glukagon < 0,165 nmol/l.

En jämförelse mellan karaktäristika för klassisk typ 1-diabetes och fulminant typ 1-diabetes återfinns i Tabell 1.

Den initiala behandlingen – vanligen på intensivvårdsenhet – är i allt väsentligt identisk med den som ges vid klassisk typ 1-diabetes: intravenös insulininfusion och vätskesubstitution baserade på graden av ketos, glykemi och dehydreringsgrad. När patienten är stabiliserad insätts fyra doser insulin (basalbolusinsulin) med dostitrering.

På grund av det urakuta förloppet är det utomordentligt viktigt, närmast imperativt, att patienter med fulminant typ 1-diabetes omhändertas och behandlas omedelbart. I dagens kliniska verklighet, med svår brist på internmedicinska vårdplatser och ökad poliklinisk vård, förekommer att opåverkade patienter med nydebuterad diabetes av oklar typ skickas hem med metformin och ibland en enstaka dos NPH-insulin med förhoppning om snabb uppföljning i primär-

vård eller vid mottagning/dagvård. Detta får inte förekomma vid fulminant typ 1-diabetes, vilket är ett potentiellt livshotande tillstånd som kräver omedelbar slutenvård på intensivvårdsenhet.

## Genetiska faktorer

Immungenetiskt har kartläggning av olika HLA-haplotyper påvisat kopplingar till fulminant typ 1-diabetes. Förekomsten av fulminant typ 1-diabetes är associerad med HLA-DRB1\*04:05DQB1\*04:01. Både medfödda och förvärvade immunsjukdomar kan bidra till utvecklingen av tillståndet [14].

## Patogenes

I ca 70 procent av fallen rapporterar patienter med fulminant typ 1-diabetes influensaliknande eller gastrointestinala symtom strax före insjuknandet, vilket lett till hypotesen om viral genes till tillståndet [14].

Till skillnad från den gradvisa förlusten av insulinproducerande betaceller vid klassisk typ 1-diabetes sker vid fulminant typ 1-diabetes en extremt snabb destruktions av betacellerna [17]. Detta får till följd att det, återigen olik klassisk typ 1-diabetes, råder närmast total insulinbrist redan vid sjukdomsdebuten.

Autoantikroppar mot traditionella betacellsantigen (GAD-65, IA-2, ICA, ZnT8 och insulin) är inte mätbara vid fulminant typ 1-diabetes. Däremot kan det förekomma autoantikroppar mot den exokrina delen av pankreas, och ofta (vid 80-90 procent av fallen) även förhöjda biomarkörer (till exempel amylas) för skada på pankreas exokrina del [9-11, 20-22]. Insulit, det vill säga lymfocytinfiltration av de Langerhanska cellöarna, förekommer inte regelmässigt. I stället noteras mer vanligt förekommande lymfocytinfiltration av den exokrina delen av pankreas, dock vanligtvis utan radiologiska hållpunkter för skada [9, 10]. Notera att detta tillstånd inte är samma sak som sekundär diabetes, som ibland kan utvecklas i efterförloppet av pankreatit.

Det har även diskuterats huruvida fulminant typ 1-diabetes har beröringspunkter med den diabetes som kan uppkomma i samband med antitumoral behandling med immunmodulerande så kallade kontrollpunktshämmare [18]. Dessa läkemedel är monoklonala antikroppar som binder till PD-1 (programmerad celledöd-1)-receptorn och blockerar dess interaktion med liganderna PD-L1 och PD-L2. Etiologiskt är sambandet dock ännu oklart i detta tämligen jungfruliga forskningsfält, och det kliniska förloppet är inte alltid fulminant vid diabetes orsakad av immunterapi.

Det finns även fall beskrivna av fulminant typ 1-diabetes som debuterat under graviditet [19] och i samband med DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [20], men de bakomliggande mekanismerna är oklara.

## SAMMANFATTNING

Fulminant typ 1-diabetes är en i Sverige väsentligen okänd form av diabetes som karaktäriseras av ett abrupt insjuknande i uttalad hyperglykemi. Det föreligger mycket hög risk för snabb uppkomst av grav ketoacidosis beroende på hyperakut förlust av insulinproducerande betaceller via mekanismer som inte fö-

refaller involvera autoantikroppar mot betacellsantiger utan snarast mot exokrina pankreas. Denna typ av diabetes är vanligt förekommande i Sydostasien (inte minst Japan) och i populationer med ursprung från det området, men finns även beskriven hos personer med europeiskt ursprung. Tillståndet kräver

skyndsamt och korrekt diagnostik och omedelbar behandling för att undvika potentiellt livshotande ketoacidosis. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2021;118:21004*

## REFERENSER

- Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986;314(21):1360-8.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl 1):S13-22.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.
- Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):635-50.
- Balasubramanyam A. Defining and classifying new subgroups of diabetes. *Annu Rev Med.* Epub 16 okt 2020. doi:10.1146/annurev-med-050219-034524.
- Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki 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.* 2018;6(5):361-9.
- Skog O, Korsgren S, Melhus A, et al. Revisiting the notion of type 1 diabetes being a T-cell-mediated autoimmune disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(2):118-23.
- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med.* 2000;342(5):301-7.
- Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(1):36-45.
- Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al. Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care.* 2003;26(8):2345-52.
- Moreau C, Druil D, Arnault-Ouary G, et al. Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: a report of three cases. *Diabetes Metab.* 2008;34(5):529-32.
- Le Lepvrier AL, Leysour de Rohello F, Brunel V, et al. Fulminant type 1 diabetes: report of a new French Caucasian case and recent findings. *Diabetes Metab.* 2020;46(2):174-6.
- Imagawa A, Tachibana M. Fulminant type 1 diabetes: recent research progress and future prospects. *Diabetol Int.* 2020;11(4):336-41.
- Rewers M. Challenges in diagnosing type 1 diabetes in different populations. *Diabetes Metab J.* 2012;36(2):90-7.
- Kawasaki E, Mat-suura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia.* 2006;49(5):828-36.
- Tanaka S, Aida K, Nishida Y, et al. Pathophysiological mechanisms involving aggressive islet cell destruction in fulminant type 1 diabetes. *Endocr J.* 2013;60(7):837-45.
- Kyriacou A, Melson E, Chen W, et al. Is immune checkpoint inhibitor-associated diabetes the same as fulminant type 1 diabetes mellitus? *Clin Med (Lond).* 2020;20(4):417-23.
- Inagaki T, Nishii Y, Suzuki N, et al. Fulminant diabetes mellitus associated with pregnancy: case reports and literature review. *Endocr J.* 2002;49(3):319-22.
- Chiou CC, Chung WH, Hung SI, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2 Suppl):S14-7.