

Ketosbenägen typ 2-diabetes kan förväntas öka i Sverige

Åke Sjöholm, docent, överläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus
 ● ake.sjoholm@region-gavleborg.se

Malin Pettersson, diabetessjuksköterska, sektionsledare, internmedicinska kliniken, Västmanlands sjukhus, Köping

Camilla Botold, diabetessjuksköterska, vid tidpunkten för artikelns tillkomst internmedicinska kliniken, Västmanlands sjukhus, Köping

Jan Saaf, verksamhetschef, överläkare, internmedicinska kliniken, Västmanlands sjukhus, Köping

Traditionellt indelas diabetes i två huvudsakliga grupper, typ 1-diabetes och typ 2-diabetes, jämte några mer ovanliga former (se nedan). Alla typer av diabetes har hyperglykemi som diagnoskriterium och minsta gemensamma nämnare, men är i övrigt mycket heterogena sjukdomstillstånd.

Typ 1-diabetes drabbar framför allt barn och yngre individer men kan debutera i alla åldrar. Typ 1-diabetes, som svarar för 5–10 procent av all diabetes, är en autoimmun sjukdom med förekomst av autoantikroppar, bland annat mot betacellsantigenet GAD-65, vilket relativt snabbt leder till insulinopeni på grund av snabb funktionshämning och destruktion av de insulinproducerande betacellerna. Insjuknandet är inte sällan snabbt med klassiska katabola prodromalsymtom såsom polydipsi, polyuri, trötthet och viktning. Insulinbristen utgör en påtaglig fara för snabb uppkomst av kraftig hyperglykemi med potentiellt livshotande ketoacidosis.

Typ 2-diabetes är en fundamentalt annorlunda sjukdom än typ 1-diabetes. Typ 2-diabetes är mycket mer en kardiovaskulär livsstilssjukdom där motionsbrist och kaloriöverskott medför visceral fetma med åtföljande insulinresistens som i olika grad förekommer hos 90–95 procent av patienter med typ 2-diabetes. Hos genetiskt predisponerade individer förmår betacellerna inte kompensera med höjd insulinproduktion för detta ökade behov, varvid symtomgivande hyperglykemi och andra aterogena manifestationer av insulinresistens (till exempel dyslipidemi, endotel-dysfunktion och hypertoni) långsamt utvecklas.

LADA (latent autoimmune diabetes in adults) kan närmast beskrivas som en långsamt förlöpande typ 1-diabetes hos något äldre individer med gradvis autoimmun destruktion av betacellerna [1]. Inte sällan har LADA felklassificerats som typ 2-diabetes och under flera år behandlats med perorala antidiabetika med successivt avtagande effekt. För att undvika detta bör man vara liberal med att mäta autoantikroppar hos normalviktiga vuxna diabetiker med långsam sjukdomsdebut eller tablettsvikt vid frånvaro av hereditet för typ 2-diabetes och hos patienter med andra autoimmuna sjukdomar.

Utöver dessa grupper finns graviditetsdiabetes, sekundär diabetes (efter pankreatit, långvarig steroidbehandling med mera) och mycket ovanliga typer av monogen diabetes, till exempel olika former av MODY (maturity-onset diabetes in the youth) och neonatal diabetes, vilka framför allt karaktäriseras av betacellsdefekter [1, 2].

Ovanstående grupperingar har under mycket lång tid varit de helt dominerande i diabetestaxonomi i Norden och klassifikationen i de olika subtyperna, i praktiken typ 1-diabetes och typ 2-diabetes, har hittills sällan erbjudit ett kliniskt problem. Som vi kom-

mer att se nedan finns det dock välgrundad anledning att förvänta sig en ökning av atypisk diabetes som inte med lätthet låter sig klassificeras i typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes.

FALLBESKRIVNING

En man i 45-årsåldern av centralafrikansk etnicitet, tidigare väsentligen frisk och medicinfri, sökte akut vård i februari 2016 på grund av nydebuterad diabetes med klassiska katabola prodromalsymtom (polyuri, polydipsi, viktning) under ca 2 månaders tid. Under denna tid hade patienten minskat ca 15 kg i vikt (och BMI från 34 kg/m² till 29,5 kg/m²). Han hade ingen känd hereditet för metabol sjukdom. Han var vid ankomsten opåverkad och i status sågs endast bukfetma med midjemått 101 cm. Han hade dock uttalad hyperglykemi (icke-fastande P-glukos ca 40 mmol/l, glukosuri 3+), ingen acidosis men väl kraftig ketosis (B-ketoner 6 mmol/l, ketonuri 4+).

Patienten lades in på vanlig vårdavdelning med gängse insulin- och vätsketerapi. Han ordinerades fyrdosregim av direktverkande insulinanalog (insulin aspart) till måltider och långverkande insulinanalog (insulin glargin) till natten. Den glykemiska kontrollen normaliserades snabbt och patienten hade vid utskrivning en dygnsdos insulin på 82 E (0,9 E/kg). Den glykemiska långtidskontrollen var, som förväntat, dålig med B-HbA_{1c} på 132 mmol/mol. Serumkoncentrationen av C-peptid låg vid ankomsten på 0,43 nmol/l. Blodtryck, njurfunktion, U-albumin/kreatinin-kvot samt retinopatiscreening var utan anmärkning.

Typen av diabetes var vid utskrivningen oklar, men den sammantagna bedömningen lutade ändå mot typ 2-diabetes. För typ 2-diabetes talade patientens dysmetabola fenotyp med kraftig övervikt, bukfetma och dyslipidemi samt frånvaro av acidosis. Mot denna klas-

HUVUDBUDSKAP

- Den traditionella klassifikationen av olika diabetes typer kan vara på väg att bli obsolet.
- Demografiska förändringar med ökande migration kan förväntas förändra det nationella diabetologiska sjukdomspanoramata.
- Ketosbenägen typ 2-diabetes (»Flatbush diabetes«) kan förväntas öka i Sverige och resten av Europa.
- Denna typ av diabetes är mycket prevalent i Afrika och i populationer av afrikansk etnicitet.
- Sjukdomen, som är kraftigt ketosbenägen men inte kroniskt insulinopen eller autoimmun, diskuteras beträffande patogenes, diagnostik och behandling utifrån ett patientfall.

»För typ 2-diabetes talade patientens dysmetabola fenotyp med kraftig övervikt, bukfetma och dyslipidemi samt frånvaro av acidosis. Mot denna klassifikation talade dels det relativt snabba och katabola insjuknandeförloppet, men framför allt patientens mycket uttalade ketosis som ju för tankarna till typ 1-diabetes.«

sifikation talade dels det relativt snabba och katabola insjuknandeförloppet, men framför allt patientens mycket uttalade ketosis som ju för tankarna till typ 1-diabetes.

Efter utskrivningen anlände svar på analys av autoantikroppar mot betacellsantigen (GAD-65, IA-2, ZnT8), vilka samtliga var negativa. Härigenom väcktes, inte minst på grund av patientens etniska ursprung, misstanken om ketosisbenägen typ 2-diabetes (KBT2). De senaste 25 åren har intresset för, och medvetenheten om, denna diabetesform och dess karaktäristika vuxit sig allt starkare (se nedan).

Patientens insulinbehov sjönk snabbt och markant och en vecka senare, vid återbesöket hos diabetesjuksköterska, och framåt var det 14–20 E/dygn. Glukoskontrollen var mycket god med fP-glukos 5,5–6,5 mmol/l och prandialt P-glukos < 8,5 mmol/l utan hypoglykemier.

Även om patientens ålder talade emot MODY så förekommer den i sällsynta fall i denna ålder [2]. Den molekylärgenetiska diagnostiken påvisade dock inga mutationer, varför MODY 1–3 kunde uteslutas.

Vi analyserade även glukagonstimulerad C-peptidfrisättning, ett etablerat surrogatmätt på betacellsfunktion. En månad efter utskrivning var den basala C-peptidnivån 0,79 nmol/l - avsevärt bättre än vid sjukdomsdebuten - och 10 minuter efter att glukagon (1 mg iv) givits hade nivån stigit till 1,44 nmol/l, således en mycket god respons indikerande relativt välmående betaceller. I princip samma C-peptidsvar kvarstod 5 månader efter utskrivning.

Då infektion med humant herpesvirus typ 8 föreslagits vara involverad i patogenesen för KBT2 [4] och patienten är född i Kongo skickades serum för PCR-diagnostik för detta till Folkhälsomyndigheten, men analysen utföll negativt. Likaså har defekter i enzymet glukos-6-fosfatdehydrogenas (G6PD), som också orsakar favism med hemolytisk anemi, föreslagits vara inblandat i patogenesen vid KBT2 [5]. Patientens G6PD-aktivitet i serum var dock normal (4,9 E/g Hb [referensvärde > 4,2 E/g Hb]).

Sedan utskrivningen har patienten hela tiden mått bra. Vid återbesök 3 månader efter utskrivningen hade den glykemiska kontrollen förbättrats avsevärt med markant nedgång i B-Hb_{1c} till 57 mmol/mol trots ett dramatiskt minskat insulinbehov, vanligen < 10 E/

dygn (< 0,1 E/kg). Patienten hade också återtagit 9 kg i vikt. Han hade ibland haft hypoglykemisymtom på de ytterst små doserna (2 E) måltidsinsulin och då tvingats äta extra kolhydrater. Om han tagit måltidsinsulinet 3 gånger dagligen fick han oftast hypoglykemier trots de mycket små doserna. Vissa dagar tog han inget insulin alls utan problem. Han promenerade i princip dagligen 5–10 km och fick då ofta hypoglykemier som vek prompt på glukostillförsel peroralt. I princip nådde han aldrig över 8 mmol/l i P-glukos, inte ens efter kraftiga måltider på de minimala insulindoser som han mycket sporadiskt tog enligt ovan. Han uppgav också att han kunde ha postprandiala värden någon timme eller två efter måltid < 7 mmol/l helt utan insulintillförsel. Även detta indikerar en välbevarad betacellsfunktion, sannolikt även innefattande första fasens insulinfrisättning då de postprandiala glukostopparna var väsentligen normala.

Med anledning av de frekventa och mycket lättväckta hypoglykemierna på minimala insulindoser, obesitas samt ovanstående tydliga indikationer på välfungerande betaceller beslutades vid ovan nämnda återbesök att avsluta insulinterapi i sin helhet och i stället insätta sitagliptin (100 mg 1 × 1). Genom att hämma enzymet dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) ökar sitagliptin nivån av glukagonlik peptid-1 (GLP-1) i serum. Detta ville vi utnyttja här då GLP-1 dels är en känd trofisk och antiapoptotisk faktor för betacellerna (åtminstone i djurmodeller och i humana betaceller ex vivo) [6], dels återställer dessa cellers »glukoskompetens« [7, 8], tillika helt utan risk för hypoglykemi eller viktuppgång. Denna regim har fungerat utmärkt hittills och patientens och hans betacellers tillstånd, det senare reflekterat av glukagonstimulerad C-peptidfrisättning, följs över tiden i samband med återbesöken.

DISKUSSION

Epidemiologi

På andra kontinenter ser diabetespanoramats annorlunda ut än i Europa. I Afrika, liksom hos individer av afrikansk etnicitet, förekommer en atypisk form av diabetes med drag av både typ 1-diabetes och typ 2-diabetes [11–19]. Denna typ av diabetes, med episodiskt insulinbehov under spontant recidiverande ketoser, har varit känd i Afrika sedan lång tid tillbaka [20–22] och har i litteraturen olika benämningar, som ketosisbenägen typ 2-diabetes, typ 1-diabetes B, »Flatbush diabetes«, fasisk diabetes och präriediabetes [13, 16–19]. Den förekommer även i Latinamerika, hos ursprungsbefolkningar i Syd- och Nordamerika och i delar av Asien (bland annat Japan), men finns sparsamt rapporterad hos personer med europeiskt ursprung [23, 24]. Namnet Flatbush diabetes uppkom då en serie fall av sjukdomen 1994 upptäcktes i distriktet East Flatbush i Brooklyn, New York [25]. I denna artikel används konsekvent ketosisbenägen typ 2-diabetes (KBT2), och nyttan av en enhetlig terminologi torde vara uppenbar då KBT2 blir allt vanligare i Sverige i takt med ökad immigration.

I USA är KBT2 en särdeles vanlig form av diabetes i de regioner som präglas av hög andel etniska minoriteter (afroamerikaner och latinamerikaner) [11, 13, 15, 16, 25]. Exakta prevalenssiffror saknas dock då KBT2 relativt nyligen seglat upp som en ny och diffust definierad entitet och på grund av svårigheter att korrekt

TABELL 1. Sammanfattande karaktäristika för olika typer av diabetes. Karaktäristiken är med nödvändighet något förenklad och avser huvudsakligen svenska förhållanden hos vuxna individer. – Negativ/svag; + Måttlig; ++ Stark; +++ Mycket stark.

	Typ 1-diabetes	Typ 2-diabetes	KBT2
Ålder	Oftast yngre	Oftast medelålders/äldre	Oftast medelålders/äldre
Kön	Män > kvinnor (1,2:1)	Män > kvinnor (1,3:1)	Män >>> kvinnor (3:1)
Etnicitet	Alla	Alla	Oftast afrikansk/icke-europeisk
Hereditet	+ / ++	++ / +++	++ / +++
Metabola syndromet	–	+++	+++
Ketos vid debut	++ / +++	–	+++
Hyperglykemi vid debut	++ / +++	+ / ++	++ / +++
Debut	Snabb	Långsam	Ofta snabb
Autoantikroppar	+++	–	–
Patogenes	Autoimmun betacellsdöd	Insulinresistens med progressiv betacellssvikt	Nedsatt oxidation av ketoner, fluktuerande alfa- och betacellsdysfunktion
Naturalförlopp	Snabbt och totalt insulinberoende	Progressivt, på lång sikt ibland insulinberoende	Fluktuerande, på lång sikt ibland insulinberoende
Betaceller	Snabb destruktion	Progressiv dysfunktion	Fluktuerande dysfunktion

klassificera KBT2 som distinkt från typ 1-diabetes och typ 2-diabetes. Nosologiskt är tillståndet sedan 1997 av American Diabetes Association (ADA) klassat som en egen entitet och kallas idiopatisk typ 1-diabetes [26]. WHO kallar den däremot typ 1-diabetes B [27]. Afrika är en av de regioner där diabetesprevalensen förväntas öka allra kraftigast; den internationella diabetesfederationen beräknar en ökning av manifest diabetes med 100 procent mellan 2010 och 2030 [12]. Tillsammans med ökad migration förbådar detta en ökad förekomst av KBT2 i Skandinavien som länge helt dominerats av en population med europeiskt ursprung.

Klinisk bild

Precis som i fallbeskrivningen är patienter med KBT2 ofta medelålders män med afrikansk etnicitet, positiv hereditet, övervikt och med inslag av dysmetabola syndromet (bukfetma, hypertoni, dyslipidemi) [13,16-19]), således en bild som i allt väsentligt överensstämmer med klassisk typ 2-diabetes (Tabell 1). Sjukdomsdebuten är emellertid, återigen som i fallbeskrivningen, ofta akut och föregången av klassiska katabola prodromalsymtom. Vanligen inkommer patienterna också med uttalad hyperglykemi och kraftig ketos, ibland också acidosis (ketoacidosis), således en bild som direkt för tankarna till insulinopeni och vanlig typ 1-diabetes. Förvirringen tenderar att tillta då de negativa svaren på analyser av autoantikroppar mot betacellsantigen anländer. Den initiala behandlingen är väsentligen identisk med den som ges vid typ 1-diabetes, medan det fortsatta kliniska förloppet däremot mest liknar typ 2-diabetes.

Ketos

Beträffande den karaktäristiska ketosen vid KBT2 kan det ligga nära till hands att avfärda eller misstolka

densamma som beroende på kränkningar eller svält, vilket dock knappast orsakar en ketos av den magnitud vår patient uppvisade. Nyligen genomförda eleganta mekanistiska studier har klargjort att ketosen vid KBT2 – till skillnad från typ 1-diabetes – inte beror på ökad ketogenes på grund av ökat flöde av fria fettsyror till levern utan i stället på hämmad oxidation av ketoner [28, 29]. Till detta kommer en ökad oxidativ dekarboxylering av aminosyran leucin, vilket favoriserar såväl ketos som minskat anaplerotiskt flöde i citronsyracykeln. Allt detta pekar sammantaget men indirekt mot underliggande defekter i den mitokondriella substratmetabolismen (Figur 1). Då denna är den dominerande källan för ATP-produktion, som reglerar första fasen av glukosstimulerad insulinsekretion i betacellen [30], förväntas defekter i detta system även bidra till en nedsatt insulinsekretion, något som ju karaktäriserar KBT2. Störningar i den mitokondriella substratmetabolismen skulle därmed kunna vara en patogenetisk faktor som KBT2 delar med monogen mitokondriell diabetes [31, 32]. Molekylärgenetiska studier pågår för att mer precist kunna identifiera dessa defekter.

Genetiska faktorer

Det finns en klar ansamling av KBT2 i vissa släkter, och genetiska faktorer har sannolikt betydelse för uppkomsten av sjukdomen. Arvsgången är dock oklar och den genetiska penetransen okänd. Man vet följaktligen inte om KBT2 är polygen (som vanlig typ 2-diabetes) eller monogen, men studier pågår för att klarlägga detta. Mutationer i vissa transkriptionsfaktorer (PAX-4 och HNF-1a) med hög relevans för betacellens funktion har föreslagits vara kopplade till KBT2 i vissa populationsstudier [13, 33], men signifikansen av dessa fynd är ännu oklar. Immunogenetiskt har kartläggning av olika HLA-haplotyper påvisat en ökad förekomst av HLA-DR3 och HLA-DR4 hos vissa KBT2-patienter, liksom minskad förekomst av HLA-klass II-alleler (DQA*03 och DQB1*02) [34, 35].

Patogenes

Påfallande ofta sjunker insulinbehovet radikalt (i det beskrivna fallet ca 90 procent) relativt snart efter utskrivning hos KBT2-patienter. Sannolikt är detta relaterat till att betacellens »paralyserade» insulinproduktion vid KBT2 [3, 35, 36] snabbt återhämtar sig när den akuta glukototoxiciteten (hyperglykemin) hävts med insulinbehandling [13, 16-19]. Betacellen är mycket känslig för glukototoxicitet, som vanligen medför en reversibel funktionshämning hos betacellen [37, 38] som förefaller särskilt betydelsefull i patogenesen vid KBT2 [39].

Patogenesen vid KBT2 tycks – till skillnad från glukototoxicitet och även till skillnad från typ 2-diabetes – inte omfatta lipototoxicitet [40], medan det däremot är oklart huruvida långvarig ketos (med, som hos den beskrivna patienten, ketonkoncentrationer i blod i storleksordningen millimolar) per se utövar negativa effekter på KBT2-patienters betacellsfunktion. Ex vivo-studier på humana Langerhanska cellöar från icke-diabetiska donatorer talar dock för att så kan vara fallet [41].

Till skillnad från betacellsfunktionen tycks inte insulin känsligheten återställas när den akuta glukotox-

iciteten hävts, indikerande att det är förbättrad betacellsfunktion som driver remissionsprocessen [42].

Behandling

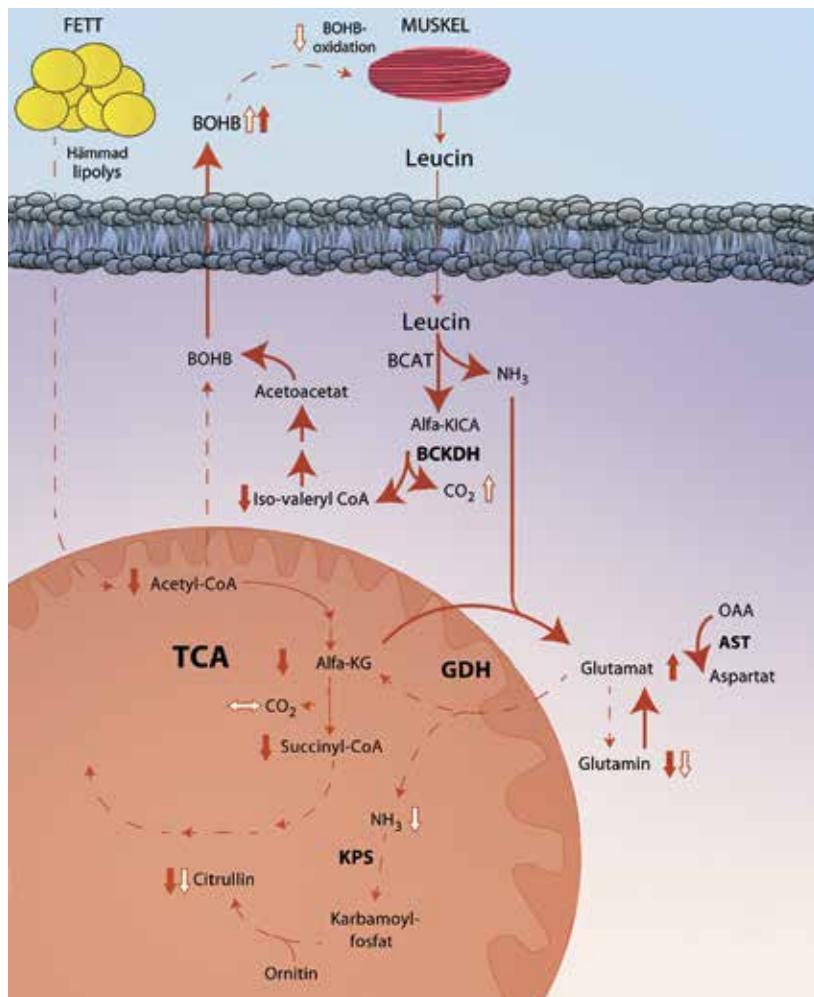
Betacellsfunktionen tycks vara mycket fluktuerande över tid vid KBT2, så till den grad att uppemot 75 procent av patienterna kan bli helt insulinfria - ibland under 10 år [3, 35, 36]. I äldre litteratur, före GLP-1-eran, valdes ofta sulfonyleurea för att stimulera insulinsekretionen och därigenom förlänga normoglykemin vid KBT2 [43]. Mot bakgrund av att många patienter med typ 2-diabetes med tiden utvecklar tablettsvikt vid sulfonyleureabehandling [44] och att naturalförloppet hos KBT2 (liksom vid vanlig typ 2-diabetes) präglas av en långsamt avtagande betacellsfunktion [3, 35, 36] valdes för den beskrivna patienten i stället en modernare terapi i form av sitagliptin (se ovan). Andra perorala preparat övervägdes, till exempel sulfonyleurea som dock ansågs mindre lämpat på grund av patientens fetma och lättväkta hypoglykemier. Metformin övervägdes också. Det som föllde avgörandet var dock att KBT2 primärt förefaller vara ett tillstånd av betacellsdysfunktion, något som inte bäst behandlas med metformin. I stället söktes något betacellsstimulerande preparat med potentiellt trofisk och protektiv effekt, men viktneutralt och utan hypoglykemisk risk. Metformin kan dock bli ett kommande tilläggspreparat. Det ska dock sägas att det finns mycket lite data avseende vilket peroralt preparat som är bäst vid KBT2. Det finns endast en (helt färsk) liten randomiserad klinisk studie som visar att sitagliptin och metformin är jämbördiga vad gäller att vidmakthålla remission vid KBT2 [45].

Ett par faktorer har visats predicera långvarig remission och insulinoberoende samt förebygga recidiv av hyperglykemisk ketos: dels behandling med perorala antidiabetika efter den initiala insulinbehandlingen (som vanligen ges ett par månader) i stället för enbart livsstilsåtgärder, dels ett robust svar på glukagonstimulerad C-peptidfrisättning [3, 13, 35, 36]. Det senare antyder att utbrottet av KBT2 inte beror på en förlust av betaceller utan snarast att dessas glukosavkänning fallerat och att potentialen för långvarig remission är relaterad till betacellsmassan.

Det är väsentligt att klassificera ketotisk diabetes korrekt. Om KBT2 felklassificeras som autoimmun typ 1-diabetes riskerar dessa patienter att i onödan få kronisk - kanske livslång - insulinbehandling. Därmed utsätts de också för de risker och nackdelar insulinbehandling medför: hypoglykemi, viktuppgång, påverkan på livskvalitet (krav på tät egenmonitorering och multipla dagliga injektioner), karriärbegränsningar i form av utestängning från vissa yrken och möjliga försäkringsmässiga konsekvenser.

Forskning

KBT2 är mycket intressant i ett forskningsperspektiv. Den intermittenta och reversibla paralyseringen av betacellen - som gör den »blind« specifikt för glukos - utgör en mycket lämplig modell för studier av de molekylära mekanismer som ligger till grund för defekt insulinfrisättning vid betacellssvikt. Vilka faktorer som framkallar denna paralysering och vilka intracellulära signalvägar som medierar den, liksom hur tillståndet kan behandlas och förebyggas, är uppenbara frågor som behöver ställas. Likaså huruvida det vaskulära kompli-



Figur 1. Schematisk bild av de patogenetiska rubbningarna i metabolismen vid KBT2. Korta röda pilar representerar ökning eller minskning av en metabolit, analyserad med metabolomik. Korta vita pilar representerar ökning, minskning eller ingen ändring av en metabolit i kinetiska studier [28]. Den gråa transversella strukturen under fett och muskel ska föreställa plasmamembranet och den bruna runda strukturen som dominerar nedre vänstra hörnet en mitokondrie i en levercell. Streckade långa pilar indikerar minskat flöde och heldragna långa pilar indikerar ökat flöde. Alfa-KG = alfa-ketoglutarat; Alfa-KICA = alfa-ketoisokaproinsyra; AST = aspartataminotransferas; BCAT = grensyraaminotransferas; BCKDH = grensyraketosyradehydrogenas; BOHB = betahydroxybutyrat; GDH = glutamatdehydrogenas; KPS = karbamoyl-fosfatsyntetas; OAA = oxaloacetat; TCA = citronsyracykeln.

Figuren publicerad med tillstånd från och omritad efter [28] av Jonas Adner.

kationspanoramata skiljer sig från typ 1- och typ 2-diabetes. Identifikation av molekylära defekter vid KBT2, till exempel rubbningar i den mitokondriella energimetabolismen, kan även komma att lägga grunden till nya angreppssätt för behandlingen av diabetes, relevant inte bara för KBT2 utan kanske också för konventionell typ 2-diabetes. Några djurmodeller för KBT2, eller studier ex vivo på Langerhanska cellöar isolerade från KBT2-patienter, finns oss veterligen ännu inte.

Det ambitiösa initiativ, ANDIS (<http://andis.ludc.med.lu.se>), som lanserats vid Lunds universitet och som syftar till systematisk molekylärgenetisk karaktäristik av nyinsjuknade diabetiker, kommer säkerligen att öka kunskapen om patogenetiska mekanismer vid KBT2, vilket senare kan bana väg för precisionsmedicin i form av skräddarsydd terapi för dessa patienter.

All personal involverad i diabetesvården kan oav-

sett vårdnivå förväntas träffa på dessa hittills ovanliga patienter i stigande utsträckning varför ökad kunskap om KBT2 - inklusive dess symtomatologi, diagnostik och behandling - behövs. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EA79

REFERENSER

- Groop L, Pociot F. Genetics of diabetes - are we missing the genes or the disease? *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):726-39.
- Yang Y, Chan L. Monogenic diabetes: what it teaches us on the common forms of type 1 and type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2016;37(3):190-222.
- Choukem SP, Sobngwi E, Boudou P, et al. β - and α -cell dysfunctions in africans with ketosis-prone atypical diabetes during near-normoglycemic remission. *Diabetes Care*. 2013;36(1):118-23.
- Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-Saharan Africans. *JAMA*. 2008;299(23):2770-6.
- Sobngwi E, Gautier JF, Kevoorkian JP, et al. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(8):4446-51.
- Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*. 2003;144(12):5149-58.
- Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(11):5991-7.
- Holz GG 4th, Kühnreiter WM, Habener JF. Pancreatic β -cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature*. 1993;361(6410):362-5.
- Gutniak M, Ørskov C, Holst JJ, et al. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326(20):1316-22.
- Ahrén B, Foley JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on α - and β -cell function and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2016;59(5):907-17.
- Winter WE, Maclaren NK, Riley WJ, et al. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med*. 1987;316(6):285-91.
- Mbanya JC, Motala AA, Sobngwi E, et al. Diabetes in sub-Saharan Africa. *Lancet*. 2010;375(9733):2254-66.
- Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, et al. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(3):292-302.
- Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes - a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5087-9.
- Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Long-term normoglycemic remission in black newly diagnosed NIDDM subjects. *Diabetes*. 1996;45(3):337-41.
- Banerji MA. Diabetes in African Americans: unique pathophysiologic features. *Curr Diab Rep*. 2004;4(3):219-23.
- Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2006;144(5):350-7.
- Steenkamp DW, Alexanian SM, Sternthal E. Approach to the patient with atypical diabetes. *CMAJ*. 2014;186(9):678-84.
- Misra S, Oliver N, Dornhorst A. Diabetic ketoacidosis: not always due to type 1 diabetes. *BMJ*. 2013;346:f3501.
- Ahrén B, Corrigan CB. Intermittent need for insulin in a subgroup of diabetic patients in Tanzania. *Diabet Med*. 1985;2(4):262-4.
- Ahrén B, Corrigan CB, Alberti KG. Plasma insulin and C-peptide responses to oral glucose in newly diagnosed diabetics in north-western Tanzania. *East Afr Med J*. 1988;65(12):847-51.
- Dodu SR. Diabetes in the tropics. *BMJ*. 1967;2(5554):747-50.
- Wang ZH, Kihl-Selstam E, Eriksson JW. Ketoacidosis occurs in both Type 1 and Type 2 diabetes - a population-based study from Northern Sweden. *Diabet Med*. 2008;25(7):867-70.
- Aguilera E, Casamitjana R, Ercilla G, et al. Adult-onset atypical (type 1) diabetes: additional insights and differences with type 1A diabetes in a European Mediterranean population. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1108-14.
- Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. *Flatbush diabetes*. *Diabetes*. 1994;43(6):741-5.
- 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.
- Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, et al. Pathogenesis of β ketosis-prone diabetes. *Diabetes*. 2013;62(3):912-22.
- Ramos-Roman MA, Burgess SC, Browning JD. Metabolomics, stable isotopes, and β ketosis-prone diabetes. *Diabetes*. 2013;62(3):682-4.
- Maechler P, Wollheim CB. Mitochondrial function in normal and diabetic β -cells. *Nature*. 2001;414(6865):807-12.
- Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr Diabet*. 2015;16:1-9.
- Maassen JA, 't Hart LM, Van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation. *Diabetes*. 2004;53(Suppl 1):S103-9.
- Mauvais-Jarvis F, Smith SB, Le May C, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes. *Hum Mol Genet*. 2004;13(24):3151-9.
- Balti EV, Ngo-Nemb MC, Lontchi-Yimagou E, et al. Association of HLA class II markers with autoantibody-negative ketosis-prone atypical diabetes compared to type 2 diabetes in a population of sub-Saharan African patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(1):31-6.
- Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and β -cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5090-8.
- Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*. 2004;53(3):645-53.
- Weir GC, Marselli L, Marchetti P, et al. Towards better understanding of the contributions of overwork and glucotoxicity to the β -cell inadequacy of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(Suppl 4):82-90.
- Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet β -cells in diabetes. *J Biol Chem*. 2004;279(41):42351-4.
- Gosmanov AR, Smiley D, Robalino G, et al. Effects of intravenous glucose load on insulin secretion in patients with ketosis-prone diabetes during near-normoglycemia remission. *Diabetes Care*. 2010;33(4):854-60.
- Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, et al. Lack of lipotoxicity effect on β -cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(3):626-31.
- Zhou YP, Grill V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits β -cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(5):1584-90.
- Rasouli N, Elbein SC. Improved glycemic control in subjects with atypical diabetes results from restored insulin secretion, but not improved insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6331-5.
- Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Prolongation of near-normoglycemic remission in black NIDDM subjects with chronic low-dose sulfonylurea treatment. *Diabetes*. 1995;44(4):466-70.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427-43.
- Vellanki P, Smiley DD, Stefanovski D, et al. Randomized controlled study of metformin and sitagliptin on long-term normoglycemia remission in African American patients with hyperglycemic crises. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1948-55.