



UPPSALA
UNIVERSITET

Diabetes Mellitus

Emelie Gabriellson

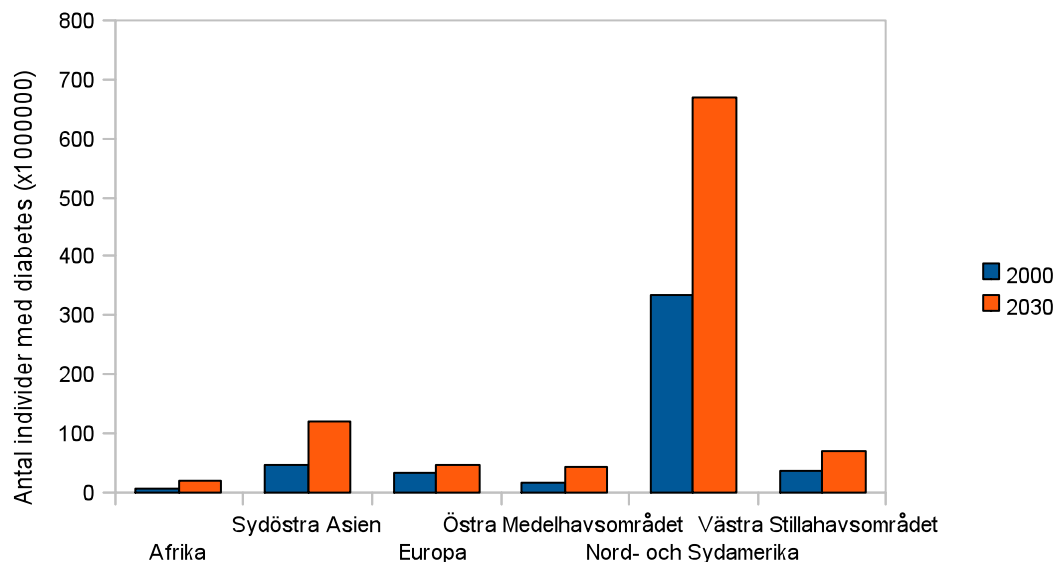
Degree project in biology, Bachelor of science, 2010
Examensarbete i biologi 15 hp till kandidatexamen, 2010
Biology Education Centre, Uppsala University
Supervisor: Karin Carlsson

Sammandrag

Diabetes är en av de mest kända sjukdomarna som finns. Den är idag vanligt förekommande men enligt prognoser spås den bli betydligt vanligare i framtiden. Ett av de stora problemen mänskligheten idag står inför är hur antalet diabetesfall ska kunna bromsas upp. Det finns idag flera olika sorters diabetes. Bland dessa orsakas diabetes typ 1 och latent autoimmun diabetes som orsakas av autoimmunitet. Vidare finns diabetes typ 2, graviddiabetes samt ärftligt betingad diabetes hos vuxna, som orsakas av målcellernas okänslighet för insulin. Diabetes spås öka för alla diabetiker, men främst för individer med typ 2-diabetes. Diabetes orsakas av både arv och miljö och det är just miljön som orsakar den dramatiska ökningen i diabetes. En förbättrad livsstil leder ofta till stillasittande liv, vilket leder till dåliga kost- och motionsvanor. Ökad vikt är i mångt och mycket kopplat till den ökade förekomsten av diabetes. Det är väldigt viktigt att vända denna trend då diabetes ofta leder till utvecklandet av komplikationer vilket kan leda till minskad livslängd. Om diabetes upptäcks i ett tidigt skede är det möjligt att fördröja sjukdomsförloppet, då främst av diabetes typ 2, och på så sätt vända den negativa trenden. En möjlighet skulle vara att screena människor som är i riskzonen för att drabbas av diabetes. Vidare skulle det vara fördelaktigt att nå ut med information till människor med och utan diabetes. Information som hur allvarlig sjukdomen egentligen är, hur den ska förebyggas samt hur komplikationer ska förebyggas för diabetiker vore bra.

Inledning

Diabetes är förmodligen den mest kända endokrina sjukdomen. År 2000 hade 292000 svenskar diabetes och år 2030 spås det att antalet som har diabetes är 404000, och då är Sverige ändå inte ett av de områden där sjukdomen spås öka mest (figur 1) (World health organisation 2010c). Det finns två huvudtyper av diabetes, typ 1 och typ 2. Av alla diabetespatienter har cirka 90 % typ två och endast 10 % typ 1 (Hjärt-Lungfonden 2007). De flesta känner någon som antingen har diabetes typ 1 eller typ 2, men inte många vet att det finns fler typer av diabetes. Varför en individ får diabetes är inte helt klart, men faktorer som arv och miljö spelar en viktig roll. Arvet går inte göra något åt, det föds en individ med. Miljön å andra sidan går till viss del att påverka. Diabetes är på väg att bli en av vår tids största sjukdomar, och det är väldigt alarmerande. Med dagens medicin och behandling för diabetes är sjukdomen inte alltför allvarlig, det är istället komplikationerna med diabetes som är farliga. Just förebyggande och nå ut till folk måste nog anses som det viktigaste för att hantera diabetes idag, samt att få ner siffran för odiagnostiserade fall av diabetes. Syftet med den här studien var att ta reda på hur allvarlig sjukdomen egentligen är och vad som kan göras, om det kan göras något, för att hindra utvecklingen av diabetes.



Figur 1. Förekomsten av diabetes i olika delar av världen år 2000 och 2030. Siffrorna för 2030 är de estimerade värdena. Siffrorna är tagna från World Health Organisation. (World Health Organisation 2010c)

Diabeteshistorik

De äldsta kända beskrivningarna av diabetes stod en egyptier för. Beskrivningen är över 3500 år gammal och har hittats på papyrus. Han beskrev sjukdomen med att mycket urin lämnade kroppen. Ungefär 1500 år senare gav en grek vid namn Aretaeus av Cappodocia den första riktiga sjukdomsbeskrivningen. Det skulle dock dröja till 1900-talet innan det stod klart hur sjukdomen skulle behandlas. (Canadian Diabetes Association 2010) På 1600-talet levde och verkade en läkare som heter Tomas Willis. Han upptäckte urinens söta smak hos diabetiker. Genom att testa om en patients urin var söt eller inte kunde han fastställa om patienten hade diabetes. Hans metod användes ända in på 1900-talet. (Diabetes Health 2008) En man vid

namn Paul Langerhans upptäckte senare cellgrupper i pankreas. Han förstod dock inte vad den celltypen gör. Han observerade dock att cellerna var omgivna av blodkärl. Så småningom fick denna cellgrupp namnet langerhanska öarna och idag står det klart att det var de insulinproducerande β -celler han hade hittat. (Canadian Diabetes Association 2010) I början av 1900-talet visste läkare mycket om sjukdomen diabetes, men fortfarande visste de inte hur den ska behandlas på ett bra sätt. 1921 började Frederick Banting och hans kollegor förstå insulinets verkan på diabetespatienter. Under sommaren lyckas de hålla en diabetessjuk hund vid liv under en lång period genom att injicera pankreasextrakt från nötkreatur i hunden. 1922 hade de lyckats rena fram insulin och gav det till en svårt diabetessjuk pojke. På 24 timmar gick han från döende till att ha normal blodsockerkoncentration. (Diabetes Health 2008) Redan året efter vann Banting Nobelpriset för sin upptäckt, som avsevärt förlänger livet för diabetiker. (Canadian Diabetes Association 2010)

Insulin och blodsockernivå

Kroppens kontroll av blodsockernivån

Det är viktigt att förhållanden i en cell hålls konstanta och detta sker genom olika regleringsmekanismer. Genom att hormonerna som är involverade i kontrollen av blodsockernivån hålls på en jämn nivå kommer homeostas att bli resultatet. Homeostas är ett tillstånd som inträffar då en cells förhållanden hålls konstanta.

I β -cellerna i de langerhanska öarna i pankreas produceras insulin, ett hormon som tillsammans med glukagon upprätthåller glukosnivån i vårt blod. När kolhydratrik mat äts höjs glukosnivån i blodet. (Campbell & Reece 2005) Hög blodglukosnivå resulterar i depolarisation av β -cellmembranet vilket leder till ett influx av kalciumjoner genom membranet. Dessa joner stimulerar exocytos av insulin från β -cellerna till blodet. (Refererat av Flatt *et al.* 2006) Insulin ger signaler till kroppens celler och levern att de ska ta upp glukos från blodet. Glukos förvaras sedan som glykogen i dessa celler. När glukosnivån är stabil producerar β -cellerna endast en liten mängd insulin. När blodsockernivån istället är för låg så börjar α -celler i bukspottkörteln att producera glukagon. Det leder till att levern bryter ner glykogen till glukos och detta höjer blodsockernivån (Campbell & Reece 2005) Vid lågt blodsocker bildas det aktionspotential av natrium och kalcium i pankreas α -celler. Denna aktionspotential aktiverar glukagonsekretionen. Vid hög blodglukosnivå så inhiberas dessa händelser, och på så sätt kan inte glukagon utsöndras. (Refererat av Quesada *et al.* 2008) Just balansen mellan insulin och glukagon är ett av många exempel på reglering av hormoner i kroppen. (Campbell & Reece 2005)

Diabetes är ett samlingsnamn på för flera sjukdomar som leder till ökad blodglukosnivå. (Alvarsson *et al.* 2007)

Fördiabetes

Förhöjt fasteblodsocker (IFG) och nedsatt glukostolerans (IGT) räknas som fördiabetes, alltså ett förstadium till sjukdomen. Om diabetes upptäcks redan på förstadiet går det att förhindra att sjukdomen vidareutvecklas. En omläggning av livsstil, där mat och träning spelar stor roll, hjälper fördiabetikern att minska risken för utvecklandet av diabetes. Förhöjt fasteblodsocker inträffar när den normala blodsockerkoncentrationen vid fasta är högre än normalt, men lägre än den för diabetiker. Nedsatt glukostolerans är när blodsockerkoncentrationen är högre än normalt efter ett glukostest, men lägre än den för diabetiker. Ett glukostest mäter halten glukos i blodet två timmar efter intag av 75 g glukos. De båda typerna av fördiabetes kan överlappa varandra, men de behöver inte göra det. (World health organisation 2010a)

Individer med förhöjt fasteblodssocker eller nedsatt glukostolerans löper ökad risk för hjärtkärlsjukdomar jämfört med icke-diabetiker. Individer med förhöjt fasteblodssocker har mindre effektiva β -celler jämfört med andra former av insulinresistans. Det finns ingen skillnad i insulinresistans mellan de båda typerna av fördiabetes. (Nóvoa *et al.* 2005). Normalt sett visar det sig inga symptom för fördiabetes, och fördiabetes upptäcks oftast genom att en individ i en riskgrupp begär ett test för att kontrollera om han eller hon har sjukdomen. (World health organisation 2010a). Många som får fördiabetes riskerar att få typ 2 diabetes inom 10 år (National Diabetes Information Clearinghouse 2005). Hos individer med fördiabetes är det β -cell funktionen som är en riskfaktor för diabetes. Lyssenko *et al.* (2008) har visat att gener i 11 loci är associerade med större risk för framtida diabetes. Många av dessa gener verkar ha med β -cellsfunktionen att göra. Exempel på dessa gener är de som kodar för fettmassa- och fettmaassocierat (FTO) protein, peroxisomal proliferatoraktiverad receptor gamma (PPARG), 7-lik transkriptionsfaktor 2 (TCF7L2) och inåtrektifierande kaliumkanal, underfamilj J, medlem 11 (KCNJ11). FTO är kopplat till ökad BMI, och mutationer här tillsammans med mutationer i PPARG, TCF7L2 och KCNJ11 förutspår en övergång från fördiabetes till diabetes. En kombination av övervikt och insulinresistens spelar en viktig roll när en individ får diabetes.

Upprätthållandet av jämn blodssockerkoncentration under tid

För diabetiker är det viktigt att hålla blodssockret på en jämn nivå hela tiden. Kroppen mår som bäst när blodssockerkoncentration är på en jämn nivå och eftersom diabetikers blodssockernivå oftast inte sköts av kroppen så måste individen ta insulin. För att kontrollera blodssockernivån får diabetikern ta blodprov flera gånger per dag och sedan anpassa mängden insulin efter det. HbA1c är ett mått på mängden glukosbundet hemoglobin i blodet. Friska personer har 4,0- 5,3 % glukosbundet hemoglobin i blodet, men mängden ökar med blodssockerkoncentration och kan bli så hög som 15 % hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes (Alvarsson *et al.* 2007). HbA1c-värdet är alltså ett indirekt mått på blodets glukoshalt över 6-8 veckor (erytrocyternas livslängd) (Hjärt-lungfonden 2007), vilket ger patienten och läkaren värdefull information om sjukdomstillståndet.

Orsak till diabetes

Littorin *et al.* (2001) har visat att ökad frekvens av diabetes rapporterades om en familjemedlem hade diabetes. Alltså spelar ärftlighet en stor roll när en individ får diabetes. Barn som föds efter att modern har diagnostiserats med diabetes löper större risk att utveckla diabetes samt fetma vid tidig ålder jämfört med barn som föds innan moders fått diabetes. Barn födda både före och efter diagnosen löper lika stor genetisk risk att drabbas av diabetes, så i detta fallet kan inte den genetiska faktorn vara orsaken, utan det tros istället vara exponeringen i livmodern som är orsaken. (Dabelea *et al.* 2000) Nationella undersökningar från 1960- 2000 visade på ökande nivåer av diagnostiserad diabetes. Förekomsten av diabetes ökade i alla viktgrupper, men den största ökningen skedde hos dem med störst fetma. Där var förekomsten tre gånger så hög 2000 jämfört med 1960. Vad som inte får glömmas är att idag så upptäcks diabetes oftare. För 25 år sedan var det bland dem med mest fetma som den största mängden odiagnostiserade fall av diabetes förekom. Ökningen kan till viss del förklaras av detta. Det har beräknats att ungefär 30 % av alla individer med diabetes är odiagnostiserade, vilket betyder att detektion av sjukdomen måste förbättras. (Gregg *et al.* 2004)

Diabetes som orsakas av autoimmunitet

Diabetes typ 1

Diabetes typ 1 är en autoimmun sjukdom där kroppens egna immunförsvar förstör β -cellerna i de langerhanska öarna i pankreas. Detta kallas autoimmunitet. (Campbell & Reece 2005) Autoimmunitet kan orsakas av genetiska anlag eller externa faktorer (Rioux & Abbas 2005). Det är delvis $CD8^+$ T-celler som orsakar förstörelsen av de insulinproducerande cellerna. (Pinkse *et al.* 2005) Förstörelsen av β -cellerna leder i normala fall till att de insulinproducerande cellerna inte längre kan producera insulin. Då kommer blodsockerkoncentrationen att skjuta i höjden då insulin inte längre kan bryta ner och lagra glukos. När koncentrationen i blodet överstiger kapaciteten för återlagring i njurarna kommer resten av glukosen följa med ut i urinen. Mycket socker i urinen medför att vatten också dras med vilket kommer leda till mer frekvent urinering, och bristen på vatten kommer att leda till att individen blir mer törstig än vanligt. (Campbell & Reece 2005)

Symptom

Symptom vid typ1-diabetes är ökad törst, trötthet och viktnedgång. Vidare är synförändring ett symptom. Dessa symptom uppträder när ungefär 70 till 80 % av β -cellerna i pankreas inte längre producerar insulin. Själv insjuknandet sker vanligtvis mycket snabbt, det tar oftast inte mer än ett par veckor. Diabetes typ 1 leder också till ökad förlust av vatten eftersom mycket av kroppens vatten följer med glukosen ut vid urinering. Både trötthet och viktnedgång beror på störningar i ämnesomsättningen vilka orsakas av insulinbrist. (Hjärt-Lungfonden 2007) Vid diabetes kan ketonkroppar produceras i levern eftersom fettsyror används som energikälla i stället för glukos. När dessa ketonkroppar (bl a acetoättiksyra) produceras i stor mängd under lång tid faller pH i blodet. Detta kallas för ketoacidosis. (Murray & Harper 2003) Om inte individen kommer till sjukhus snabbt kan individen hamna i koma och i värsta fall dö. (National diabetes information clearinghouse 2010) Ungefär 15 % av alla som får diabetes typ 1 drabbas av ketoacidosis. Det är dock ovanligt att en individ faller i koma. Studier har visat att om typ 1-diabetes upptäcks tidigt kan β -cells förstörelsen i kroppen bromsas upp och detta skulle leda till en mindre allvarlig form av diabetes. (Alvarsson *et al.* 2007).

Möjliga orsaker

En hypotes om hur typ 1 diabetes uppkommer säger att en viktig händelse under barnets tidiga år, till exempel skilsmässa eller våld mot moder, skulle kunna leda till att en autoimmun reaktion startar. Speciellt utsatta är barn i två års åldern. Varför detta inträffar är oklart (Sepa *et al.* 2005). Individer som drabbas av typ 1 diabetes löper större risk att drabbas av andra sjukdomar, till exempel autoimmuna tyroideasjukdomar, glutenintolerans samt tarmsjukdomar. De sjukdomar som är vanligast att få som typ 1-diabetiker är de två först nämnda. Autoimmuna tyroideasjukdomar är, som namnet säger, också autoimmuna sjukdomar medan glutenintolerans och diabetes är genetiskt kopplade till varandra. (Sjöblad 2008) Virusinfektioner som röda hund och påssjuka samt infektioner med coxsackievirus och enterovirus tros kunna bidra till utvecklandet av diabetes. Förmodligen är det inte bara ett virus som orsakar sjukdomen, utan individen måste troligen ha en förhöjd genetisk risk för att kunna drabbas. (Agardh & Berne 2010) Snabb viktökning eller tillväxt kan leda till diabetes (Hjärt-Lungfonden 2007). När en individ växer mycket och snabbt behöver kroppen mer insulin, och om kroppens förmåga att producera insulin redan är nedsatt kan det komma att leda till att diabetes utvecklas. (Alvarsson *et al.* 2007)

Latent autoimmun diabetes

Latent autoimmun diabetes (LADA) diagnostiseras oftast när individen är i vuxen ålder. I Sverige är det troligt att ungefär 10 % av dem som har blivit diagnostiserade med typ 2-diabetes egentligen har latent autoimmun diabetes. Om så är fallet skulle latent autoimmun diabetes vara den diabetestyp som är näst vanligast i Sverige. (Agardh & Berne 2010) Sjukdomen har likheter med både diabetes typ 1 och typ 2. Liksom typ 2 uppträder latent autoimmun diabetes oftast senare i livet och en individ med latent autoimmun diabetes är inte insulinberoende när sjukdomen debuterar. Likheten med typ 1-diabetes ligger i de autoantikroppar som både finns i latent autoimmun diabetes och diabetes typ 1. (Pozzilli & Di Mario 2010)

Autoantikroppars koppling till latent autoimmun diabetes

Autoantikroppar är ett tecken på autoimmunitet. Autoimmunitet inträffar när kroppens eget immunförsvar förstör β -cellerna i de langerhanska öarna i pankreas. Hos individer med latent autoimmun diabetes uppkommer autoimmuniteten oftast under en längre period. Resultater av detta blir att individerna med sjukdomen inte behöver ta insulin under början av sjukdomen, men ju längre tid som går sedan sjukdomen debuterade ju mer troligt är det att individen måste ta insulin. (Pozzilli & Di Mario 2001) Autoantikroppar är antikroppar som attackerar kroppens egna vävnaderna och immunförsvar. Det finns flera olika autoantikroppar, till exempel anti-glutaminsyredekarboxylas 65-antikroppar (GADA) som är speciellt förknippade med diabetes. Nästan alla som hade autoantikroppar förknippade med diabetes vid diagnos hade utvecklat totalt insulinberoende efter en tolvårig studie av Borg *et al.* (2002). Utvecklandet av antikroppar efter diagnos var ovanligt, men förekom med vissa typer av diabetesautoantikroppar. Eftersom utvecklandet av antikroppar efter sjukdomens inträffande var ovanligt så spelar dessa autoantikroppar och den autoimmunitet de leder till en stor roll ifall en individ med latent autoimmun diabetes kommer bli totalt insulinberoende eller inte. Individer med mer autoantikroppar av typen anti-GADA-antikroppar var oftast mer beroende av insulin än de individer med mindre av samma sorts autoantikropp (Radtke *et al.* 2009).

Riskfaktorer och diagnostisering

Latent autoimmun diabetes är fyra gånger så vanlig hos individer med familjehistoria av diabetes. Vidare så var det dubbelt så troligt att en individ skulle utveckla sjukdomen om ett syskon hade diabetes jämfört med individer utan familjehistoria med diabetes. Familjehistoria är en riskfaktor för latent autoimmun diabetes på samma sätt som det är för typ 2-diabetes, enligt en norsk studie av Carlsson *et al.* (2007). Det finns fem olika parametrar för att diagnostisera diabetes som uppträder senare i livet. Dessa är: BMI högre än 25, uppträdande av sjukdomen efter 50 års ålder, akuta symptom, personlig historia eller familjehistoria av autoimmuna sjukdomarna. Om två av dessa parametrar stämmer så är det enligt en australiensk studie av Furlanos *et al.* (2006) 71 % risk att personen har latent autoimmun diabetes och 90 % risk att personen riskerar att utveckla latent autoimmun diabetes. Om färre än två parametrar stämmer in på en individ är det 99 % chans att individen inte har latent autoimmun diabetes.

Diabetes som orsakas av bristande känslighet för insulin hos målcell

Diabetes typ 2

Uppkomst

Diabetes typ 2 fungerar på ett lite annorlunda sätt än typ 1. Här är det inte någon autoimmun reaktion som förstör β -cellerna utan det är istället målcellernas receptorer som har minskad känslighet för insulin. Det är även β -cellernas minskade förmåga att kompensera för den minskade känsligheten som orsakar sjukdomen. Det som händer vid typ 2-diabetes är att kroppen inte klarar av att öka frisättningen av insulin i den mängd som receptorerna kräver. Glukosnivån kan då inte hålls inom normala gränser. (Alvarsson *et al.* 2007) Enligt studier av Speer *et al.* (2001) så är östrogen- och vitamin D-receptorer associerade med ändrad insulinutsöndring. Polymorfism hos dessa receptorer kan påverka β -cellernas sekretionskapacitet, och därmed orsaka diabetes typ 2. Till skillnad från förhållandena vid typ 1-diabetes så utvecklas sjukdomen och symptomen för typ 2-diabetes under en längre tid. Det kan i vissa fall ta flera år innan en individ inser att han eller hon har sjukdomen. Det är inte helt ovanligt att sjukdomen upptäcks vid en hälsoundersökning (Hjärt-Lungfonden 2007)

Symptom och riskfaktorer

Symptomen vid typ 2-diabetes är ökad törst och ökad urinmängd. Även torrhet i mun och trötthet förekommer. Vidare inkluderar symptomen klåda i underliv och urinvägsinfektioner. Män kan även drabbas av inflammerat ollon.

Övervikt och då framförallt bukfetma är en riskfaktor för diabetes typ 2. Vidare är fysisk inaktivitet, stress och tobaksbruk även riskfaktorer. Kvinnor i klimakteriet löper en något ökad risk för att drabbas av diabetes; så gör även gravida kvinnor. (Hjärt-Lungfonden 2007)

C-reaktivt protein är ett protein som finns i blodet och ökar i mängd vid inflammationer. Höga halter av C-reaktivt protein är en stark riskfaktor för diabetes typ 2. Ungefär en tredjedel av alla diabetesfall är relaterade till till hög nivå av C-reaktivt protein. (Dehahn *et al.* 2007)

Metoder för att minska risken för att få diabetes är motsatsen till risker för att få sjukdomen. Viktminskning och motion minskar risken att få typ 2-diabetes. Vid hög fysisk aktivitet kan risken för en individ drabbas av typ 2-diabetes sänkas med 80 % jämfört med en individ som inte är fysiskt mycket aktiv. (Alvarsson *et al.* 2007)

Orsak

Typ 2-diabetes är associerat med genetiska riskfaktorer, enligt en amerikansk studie av Gregg *et al.* (2004). Gener som FTO, PPAR γ , TCF7L2 och KCNJ11, som tidigare nämnts, är exempel på gener som är starkt förknippade med diabetes typ 2 (Lyssenko *et al.* 2008) I Sverige har diabetes ökat drastiskt under de senast 25 åren (World health organisation 2010c). Genetiska och miljömässiga faktorer spelar en stor roll men det får inte glömmas av att det finns faktorer som inte går att göra någonting åt. Diabetes typ 2 är mer genetiskt kopplad än typ 1. Om en enäggstvilling har typ 2-diabetes löper den andra tvillingen 90 % risk att också drabbas av typ 2 diabetes någon gång under livet. Vid typ 1-diabetes löper den andra tvillingen endast 25- 50 % risk att drabbas av diabetes typ 1. Ungefär 10 % av alla individer i Sverige som är över 65 år beräknas ha diabetes typ 2 (Hjärt-Lungfonden 2007).

Graviddiabetes

Symptom och riskfaktorer

Symptomen för graviddiabetes är densamma som för typ 2-diabetes (World health organisation

2010b). Efter en metaanalys av 20 studier främst från Europa och Nordamerika rapporterade Chu *et al.* (2007) att en riskfaktor för graviddiabetes är övervikt. Kvinnor med BMI högre än 25 löper två gånger så stor risk att få graviddiabetes, kvinnor med BMI högre än 30 löper fyra gånger så stor risk och kvinnor med BMI högre än 35 löper sex gånger så stor risk att få graviddiabetes jämfört med normalviktiga kvinnor. (New York Bariatric Group 2010). Svare *et al.* (2001) gjorde undersökningar av gravida kvinnor som både hade och inte hade diabetes och de hittade signifikanta skillnader i moderns ålder, vikt och etnicitet. Kvinnor som drabbas av graviddiabetes är ofta äldre när barnet föds och väger mer.

Komplikationer

Graviddiabetes kan leda till komplikationer både för modern och barnet. Till exempel löper kvinnor med graviddiabetes ungefär 1,5 gånger större risk att drabbas av dödfödsel jämfört med kvinnor utan graviddiabetes. Vidare drabbas barn till kvinnor med graviddiabetes oftare av makrosomi jämfört med icke-diabetiker som får barn. Makrosomi innebär att barnet föds med onormal stor vikt och förekomsten av makrosomi är inte begränsad till graviditeten där kvinnan drabbats av graviddiabetes, utan även graviditeter innan. (Åberg *et al.* 1997) En ny studie av Gilman *et al.* (2010) visar att makrosomi minskar hos barn till mödrar som fått upplysning och hjälp om hur makrosomi ska kunna undvikas under sin graviditet. Makrosomin undveks genom dietråd, blodglukos bevakning samt insulinterapi, jämfört med en kontrollgrupp som inte fått vare sig hjälp eller upplysning. Dessvärre verkar övervikten vara densamma för både kontroll- och testgrupp när barnen når 4 till 5 års ålder.

Förekomst

I Sverige leder ungefär 1 % av alla graviditeter till graviddiabetes (Agardh & Berne 2010). I studier som gjordes i New York mellan 1990 och 2001 ökade förekomsten av diabetes med 46 %, från 2,6 till 3,8 % samtidigt som födelseantalet minskade med 12 % under samma tid. Ökningen var genomgående för alla etniciteter, förutom hos icke-latinamerikanska vita kvinnor. Mest dramatisk var ökningen bland asiatiska kvinnor där den var hela 90 % . (Thope *et al.* 2005) Kvinnor som drabbas av graviddiabetes löper tretton gånger så stor risk att drabbas av typ 2-diabetes inom ett år efter förlossningen jämfört med kvinnor utan graviddiabetes (Åberg *et al.* 2002). I en finsk studie påvisas det att 10 % av de kvinnor som haft graviddiabetes utvecklade diabetes inom 6 år efter sin graviditet. I kontrollgruppen var siffran näst intill obefintlig. Graviditeten hos kvinnorna med graviddiabetes verkar identifiera vilka kvinnor som har insulinresistans och som senare i livet möjligen skulle utveckla diabetes även om de inte fått graviddiabetes. (Järvälä *et al.* 2006) Det är inte bara kvinnorna med graviddiabetes som löper större risk att få diabetes utan även deras barn. Mer än 20 % av individer födda av mödrar med graviddiabetes hade utvecklat typ 2-diabetes eller fördiabetes innan 22 års ålder. Jämfört med en kontrollgrupp så hade barnen till dessa kvinnor en åtta gånger större risk att drabbas av diabetes. Studien gjordes i Danmark mellan 1980 och 2000. (Clausen *et al.* 2005)

Ärftligt betingad diabetes hos vuxna

Ärftligt betingad diabetes hos vuxna är en variant av diabetes som orsakas av mutationer som är dominant och ärvs autosomt (Refererat av Fajans *et al.* 2001) . Sjukdomen uppträder vanligen innan individen fyller 25 år. Runt 5 % av alla som diagnostiserats med diabetes typ 2 har egentligen ärftligt betingad diabetes hos vuxna (Agardh & Berne 2010). Det finns sex kända varianter av ärftligt betingad diabetes hos vuxna, MODY 1-6. Vidare finns även MODY X som karaktäriseras av att det finns flera mutationer som inte är helt utredda. Genen som är relaterad till MODY 2 kodar för det glykolytiska enzymet glukokinas. De andra

varianterna av ärftligt betingad diabetes hos vuxna är kopplade till gener som kodar för transkriptions faktorer. MODY 1 är kopplat till transkriptionsfaktorn HNF-4 α , MODY 3 till HNF-1 α och MODY 5 till HNF-1 β . MODY 4 och MODY 6 är kopplade till IPF-1 respektive NeuroD1. Alla dessa gener uttrycks i β -celler och mutationer i dessa gener är det som orsakar ärftligt betingad diabetes hos vuxna och mutationerna leder till β -cells dysfunktion. (Refererat av Fajans *et al.* 2001) Vad som gör ärftligt betingad diabetes hos vuxna speciellt är att mutationerna är familjespecifika och därför skiljer sig mellan olika familjer. (Agardh & Berne 2010)

Ärftligt betingad diabetes hos vuxna variant 2

Enligt studier av Matschinsky *et al.* (1993) kan en sammankoppling mellan ärftligt betingad diabetes hos vuxna 2 (MODY2) och glukokinasgenen påvisas, alltså orsakar mutationer att MODY2 utvecklas. Mutationer i glukokinasgenen orsakar nedsatt känslighet för glukos och orsakar även att glukos inte bryts ned. Vidare har Vehlo *et al.* (1996) påvisat att även avvikelser i leverns glykogenmetabolism spelar en viktig roll vid MODY2. Individer med bristande mängd glukokinas, som orsakas av mutationen, har nedsatt ackumulering av hepatiskt glykogen vilket tyder på att glukokinasgenen och MODY 2 är sammankopplade.

Ärftligt betingad diabetes hos vuxna variant 3

Individer med ärftligt betingad diabetes hos vuxna 3 (MODY3) har mutationer i genen som kodar för HNF-1 α . Denna variant av ärftligt betingad diabetes hos vuxna och MODY2 är de vanligaste varianterna. Mutationen i transkriptionsfaktorn, HNF-1 α , orsakar att mindre mängd insulin produceras i β -cellerna. (Agardh & Berne 2010; Yamataga *et al.* 1996) Bärare av HNF-1 α -mutationer har generellt en reducerad pankreasvolym jämfört individer utan denna mutation. Minskad pankreasvolym är kopplad till reducerad insulinsekretion. (Vesterhus *et al.* 2008)

Ärftligt betingad diabetes hos vuxna variant 5

Det är inte helt ovanligt att ärftligt betingad diabetes hos vuxna 5 (MODY 5) misstas för MODY X. Deletion av TCF2-genen, som kodar för transkriptionsfaktorn HNF-1 β , som är involverad i MODY 5 hittas inte alltid vid screening för MODY 5. Mutationen är förknippad med reducerad glukosinduktion av insulinutsöndringen (Fujimoto *et al.* 2007) Ungefär hälften av alla MODY 5-fall som är associerade med en deletion i TCF2 var från början diagnostiserade som MODY X. (Bellanné-Chantelot *et al.* 2005)

Ärftligt betingad diabetes hos vuxna variant X

Det finns ett flertal mutationer associerade med ärftligt betingad diabetes hos vuxna och som inte är kopplade till MODY1- MODY6. Dessa kallas ärftligt betingad diabetes hos vuxna X (MODYX). Fraylin *et al.* (2006) hittade mutationer på kromosom 3, 5, 6 samt 10. Vidare har Sung-Hoon *et al.* (2004) hittat MODY-mutationer på kromosom 8. Mutationerna hittades genom en undersökning på personer som fått typ 2-diabetes tidigt, men som inte har någon av de tidigare kända mutationerna. Hos dessa personer hittades mutationer på kromosom 8 i 30 % av fallen. Vidare hittades det mutationer relaterade till ärftligt betingad diabetes hos vuxna på kromosom 2 hos 25 % av individerna. Sung-Hoon *et al.* hittade även mutationer på kromosom 1, 4, 11, 19 samt ytterligare en på kromosom 2. MODY X-mutationer tros påverka olika steg i kedjan av händelser som leder fram till att glukos släpps ut i blodet vid hög blodsockernivå. (Refererat av Flatt *et al.* 2006)

Insulin som behandling och syntetisk insulinproduktion

Som tidigare nämnt var det Frederick Banting som lyckades producera den första medicinen mot diabetes från djurpankreas. Hans upptäckt gjorde att diabetes gick från att vara en dödlig sjukdom till att vara en sjukdom där livsprognosen var betydligt bättre. Det gick att överleva och ha relativt bra livskvalitet. Individer med diabetes typ 1 måste ta insulin för att kroppen ska sänka blodsockerkoncentrationen och upprätthålla den livsviktiga homeostasen. 1978 tillverkades det första syntetiska insulinet. Innan dess användes insulin från grisar eller nötkreatur. Det var långt ifrån riskfritt då vissa diabetiker fick allergiska symptom från djurinsulinet då detta och människoinsulinet inte är helt identiska. Sedan i början av 80-talet har syntetiskt insulin använts istället. (Diabeteswellbeing.com 2009) Idag används rekombinant-DNA-teknologi för att framställa insulin. Insulin består av en A- och en B-kedja som är sammankopplade med två svavelbryggor. A-kedjan har 21 aminosyror och B-kedjan har 30 aminosyror. (Chemical Society 2005) DNA-sekvensen för antingen A- eller B-kedjan klonas in i en plasmid med hjälp av restriktionsenzymer och DNA-ligas. Dessa plasmider introduceras sedan i *Escherichia coli*. Väl i *E. coli* produceras kedjorna från plasmiderna. När rätt mängd producerat renas kedjorna fram och till sist kombineras de båda kedjorna och bildar en insulinmolekyl. (Advameg inc. 2010)

Andra behandlingssätt

Det har länge forskats på alternativa behandlingssätt för diabetiker. Numera kan läkare transplantera delar av pankreas för att förbättra eller helt ta bort insulinberoendet. Vidare forskas det även mycket på stamceller och om de kan gör insulinproducerande celler i den mängd som behövs. Ryan *et al.* (2001) testade pankreastransplantation på tolv typ 1-diabetiker. Efter transplantationen hade tre egen insulinproduktion och stabil blodsockernivå. Fem av patienterna hade nedsatt glukostolerans, men deras tillstånd var bättre jämfört med före operationen. Även Shapiro *et al.* (2000) har transplanterat delar av pankreas till sju individer med typ 1-diabetes och dessa individer behövde inte längre ta insulin utan insulinproduktionen fungerade normalt i den transplanterade vävnaden (Shapiro *et al.* 2000) I båda fallen var det pankreas från humana donatorer som användes. Det verkar som om transplantationer i de allra flesta fall förbättrar diabetesen avsevärt. Nackdelen med dessa transplantationer är bristen på humana cellor från pankreas i levande donatorer. Transplantationer av cellor kommer kanske i framtiden vara väldigt effektivt, men än så länge borde inte denna transplantation genomföras i större utsträckning. Anledningen till detta är att det inte står klart hur effektiv transplantationen är. (Refererat av Halban *et al.* 2010)

Komplikationer med diabetes

Diabetes är en allvarlig sjukdom och det är inte ovanligt att komplikationer uppträder i samband med sjukdomen. Det tar vanligen några år innan komplikationer uppträder och det är därför viktigt att förebygga dessa komplikationer så de inte uppträder eller att endast mildare former uppträder. (Alvarsson *et al.* 2007) Komplikationerna beror främst på förtjockningar av blodkärl samt nervskador (National Diabetes Information Clearinghouse 2005 & 2009). Individer med diabetes löper generellt 50 % större risk chans att dö jämfört med icke-diabetiker. (World health organisation 2010b) Dock är det är i vissa fall svårt att veta fall en

patient har dött av diabetes och dess komplikationer. I vissa fall rapporterar inte läkaren in diabetes och komplikationen som dödsorsak utan bara komplikationen. Det kan ge en skev bild av hur farlig diabetes egentligen är. (McEwen *et al.* 2008)

Orsak till komplikationer

Hyperglykemi, högt blodsocker under en period, resulterar i reaktiva syreföreningar (ROS) och reaktiva kväveföreningar (RNS). Oxidativ stress blir resultatet av detta. Cellen skadas av oxidativ stress genom att DNA, proteiner och lipider oxideras. Cellerna skadas också indirekt genom att stresskänsliga intracellulära signaleringsvägar så som glykosylerade slutprodukter (AGE) aktiveras. (Refererat av Evans *et al.* 2003) Ökad ackumulation av AGE är sammankopplat med utvecklandet av komplikationer inom diabetes. Genom att hindra ackumulationen, till exempel med vitamin B₁, kan utvecklandet av komplikationer till viss del förhindras. (Refererat av Karachalias *et al.* 2003) Vidare spelar även genetiska faktorer en stor roll. Genom att ha genetiska anlag för en komplikation så ökas risken för en individ med diabetes att drabbas av komplikationer. Individen riskerar även att drabbas allvarligare än om denna inte haft anlag för komplikationen. Bukfetma är generellt dåligt, men är extra dåligt för diabetiker. Fettet som lagras i buken släpper ut signalmolekyler, cytokiner, som orsakar inflammation i blodkärlens väggar. Inflammationen påverkar blodkärl och nerver negativt. Vidare påverkar även signalmolekylerna β -cellerna i pankreas negativt. (Alvarsson *et al.* 2007) Tobaksrökning är dåligt för diabetiker då det leder till förtjockade blodkärl (National Diabetes Information Clearinghouse 2005). Det är väldigt viktigt att hålla blodsockerkoncentration på en jämn låg nivå för att minska risken för komplikationer samt att reducera komplikationsnivån. För att hålla en låg blodsockerkoncentration krävs bra kontroll samt hälsosam livsstil. (National diabetes information clearing house 2005, 2008a, 2008b, 2009)

Hjärt- och kärlkomplikationer

Individer med fördiabetes likväl som de med diabetes löper ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar på grund av att deras blodkärl har förtjockats. Det är dubbelt så vanligt för diabetiker att få hjärt- och kärlsjukdomar och dessa sjukdomar inträffar även tidigare än för individer utan diabetes. (National diabetes information clearing house 2005) Cirka hälften av alla individer över 50 år, som har diabetes, drabbas av förtjockade blodkärl (Alvarsson *et al.* 2007). De förtjockade blodkärlen ökar risken för en individ att drabbas av arterioskleros. De förtjockade blodkärlen kan leda till att mindre syre kan transporteras till kranskärlen och på så sätt kan hjärtat drabbas av kärlkramp. (Hjärt-Lungfonden 2007) Både typ 1- och typ 2-diabetiker löper större risk att drabbas av dessa komplikationer, men individer med typ 2-diabetes drabbas generellt tidigare i sjukdomsskedet. En anledning till detta kan vara att typ 2-diabetiker normalt drabbas av diabetes senare i livet, där även hjärt- och kärlsjukdomar är vanligare. (Alvarsson *et al.* 2007) Ungefär hälften av alla som får diabetes dör på grund av hjärt- och kärlsjukdomar och då vanligen hjärtinfarkt eller stroke (World Health Organisation 2010b). Riskfaktorer för dessa komplikationer är magfetma, högt blodtryck och hög kolesterolhalt i blodet samt att även rökning. Därför är det extra viktigt för diabetiker att inte röka eftersom både sjukdomen i sig och rökandet leder till förtjockade blodkärl. (National diabetes information clearing house 2005) Ungefär 70 % av alla dödsfall som är relaterade till diabetes orsakas av hjärt- och kärlkomplikationer och risken för hjärtinfarkt är två till fyra gånger så stor hos individer med diabetes. (Hjärt-Lungfonden 2007)

Nervkomplikationer

En majoritet av alla diabetiker drabbas någon gång i livet av nervkomplikationer. Inte alla av dessa utvecklar symptom till att börja med och vissa gör det inte alls. Primära symptom kan vara smärta, pirrande eller avdommning i händer, armar, fötter eller ben. (National diabetes information clearing house 2009) Nervförändringar kan leda till en mängd olika komplikationer, varav alla inte kopplas direkt till nerverna. Till exempel kan förändringar i nerverna leda till att förmågan att svettas försämras. Huden blir torr och skavsår och sedan sår kan bildas som en reaktion på den minskade förmågan att svettas. Det är inte helt ovanligt att sårsläkning är dålig hos diabetiker. Därför är det viktigt att som diabetiker regelbundet se efter sår, vanligast förekommande på fötterna. Vidare är även illamående, förstoppning, diarré, svårigheter med att tömma blåsan och erektionsproblem förekommande nervkomplikationer hos diabetiker. (Alvarsson *et al.* 2007) Nervkomplikationer är vanligast hos dem som haft diabetes i mer än 20 år och de är även vanligare hos dem som har haft svårt att kontrollera blodsockerkoncentrationen och även hos dem med högt blodtryck och höga halter av blodfetter likväl för dem som är överviktiga. (National diabetes information clearing house 2009) Det är även vanligare att män drabbas av nervkomplikationer (Raile *et al.* 2007). För att bromsa nervkomplikationer gäller det att hålla blodsockerkoncentrationen på en så jämn nivå som möjligt. (National diabetes information clearing house 2009) Ungefär 70 till 90 % av alla som har haft diabetes i mer än 40 år drabbas, i någon form, av nervkomplikationer. Av dessa är det cirka 50 % som drabbas av svårare komplikationer (Alvarsson *et al.* 2007)

Njurkomplikationer

Cirka en tredjedel av alla som har haft diabetes under en längre tid drabbas av njurproblem (Alvarsson *et al.* 2007). Det tar vanligen flera år innan dessa komplikationer utvecklas och det är ovanligt att få komplikationer under de 10 första åren av sjukdomen. Vanligast är att få njurkomplikationer mellan 15 till 25 år efter att diabetesen debuterade. (National diabetes information clearing house 2008a) Ungefär 10 till 20 % av alla med diabetes dör av njurrelaterade komplikationer (World health organisation 2010b) Det är betydligt vanligare att individer med typ 2-diabetes får njurkomplikationer jämfört med typ 1-diabetiker (Alvarsson *et al.* 2007). Om en individ inte fått njurkomplikationer efter 25 år så minskar risken för att få det för varje år som går. Högt blodtryck är den vanligast källan till njurkomplikationer och vid njurproblem kommer blodtrycket hos individen att öka och det blir en negativ spiral som hela tiden leder till högre blodtryck. Därför är det viktigt att upptäcka njurproblem i tid, och alltså får inte blodtrycket vara kvar på en hög nivå för länge. (National diabetes information clearing house 2008a) I värsta fall kan en individ drabbas av njursvikt och behöver då dialys eller njurtransplantation för att överleva (Drum & Zierenberg 2005). Intensiv terapi kan sakta ner sjukdomsförloppet för njurkomplikationer med mellan 39 och 70 % (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Den procentuella skillnaden beror på vilken form av njurkomplikation som individen drabbats av.

Ögonkomplikationer

Retinopati

Det flesta av alla som har haft diabetes i 20 till 25 år drabbas av förändringar i näthinnan, även kallat retinopati (Alvarsson *et al.* 2007). Hög blodsockerkoncentration leder till att blodkärl på näthinnan förstörs. När detta är fallet kommer nya, svaga, kärl att bildas och även dessa kommer att gå sönder. Blod kommer då att läcka in i ögat. För en individ som drabbas av detta kan det yttra sig så att han eller hon ser mörka fläckar och ibland inte ser något alls. Ibland kommer blodet att försvinna av sig själv, men i vissa fall kommer en ögonoperation att

behövas för att blodet ska försvinna. (National diabetes information clearing house 2008b) Blödningarna kommer att leda till att ärr bildas på näthinnan. Ett resultat av detta kan bli näthinneavlossning, vilket i sin tur kan leda till blindhet. Intensiv terapi bromsar progressionen av retinopati hos typ 1-diabetiker med 35 % (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Riskfaktorer för retinopati inkluderar bland annat sjukdomstidens längd och förhållandet mellan midje- och höftmått. Det sistnämnda är en markör för insulinresistens och är starkt relaterat till retinopati. Förekomsten av retinopati är hög hos typ 1-diabetiker. Ungefär 55 % av alla individer med typ 1-diabetes i Europa har retinopati inom 7 år efter att diabetes typ 1 debuterade. (Chaturvedi *et al.* 2001)

Glaukom och grå starr

Glaukom och grå starr kan uppträda om blodsockerkoncentrationen varit hög under en längre tid. (Drum & Zierenberg 2005) Vid glaukom kommer trycket i ögat att öka och till slut kommer det att skada den optiska nerven. De första symptomen är att synen begränsas på så sätt att individen inte ser åt sidorna. Vid grå starr kommer ögats lins att bli grumlig, vilket gör att individen ser suddigt. För att bli av med sjukdomen tas ögats lins ut och en plastlins som sitter kvar hela tiden sätts in. (National diabetes information clearing house 2008b)

Erektionsbesvär och impotens

Minskad testosteronnivå är vanlig hos män med diabetes oavsett vilket typ av diabetes det handlar om. Dock är det vanligare för typ 2-diabetiker. Testosteronnivån beror delvis på insulinresistens och ungefär 40 % av alla män med diabetes typ 2 hade lägre halt av testosteron än vad som var brukligt. (Grossman *et al.* 2008) Den minskade mängden kan leda till erektionsproblem samt impotens (Drum & Zierenberg 2005). Om en man drabbas av minskad testosteronhalt behandlas detta vanligen med tillsats av manligt könshormon (Alvarsson *et al.* 2007). Impotens kan förekomma hos diabetiker som har haft sjukdomen under många år. Det är de drabbade männens svällkroppar som tappar sin funktion. Denna impotens beror på nedsatt nervfunktion och förtjockade blodkärl. Det finns idag läkemedel som vidgar penisens blodkärl som i sin tur aktiverar svällkropparna vid sexuell stimulering. (Drum & Zierenberg 2005)

Övriga komplikationer

Det är inte helt ovanligt med depression hos diabetiker. Till exempel så visade vuxna med diabetes typ 1 mer symptom på depression och tog mer antidepressiv medicin jämfört med individer utan diabetes. Det var dubbelt så vanligt med depression samt med medicin hos diabetikerna. Det var även vanligare med komplikationer hos typ 1-diabetiker med depression jämfört med de utan depression. (Gendelman *et al.* 2009) Pearson *et al.* (2010) hittade ett positivt samband mellan depression och diabetes hos unga män och kvinnor. Vidare ökar även diabetes risken för att få Alzheimers samt andra demenssjukdomar. Risken var större när diabetes uppträdde i patientens medelålder jämfört med senare i livet (Xu *et al.* 2009).

Diskussion

Diabetes är onekligen ett folkhälsohot och enligt alla prognoser så kommer det bli ett ännu större hot i framtiden. Enligt världshälsoorganisationen kommer ökningen att vara lavinartad under de närmsta åren (World Health Organisation 2010c). Det är väldigt allvarligt då de flesta med diabetes drabbas av någon form av komplikation, speciellt om de har haft diabetes under en längre tid (National diabetes information clearing house 2005, 2008a, 2008b, 2009) . En fråga som borde ställas i större utsträckning än vad den gör idag är: vad kan mänskligheten göra för att stoppa ökningen av diabetes? Diabetes torde vara vanligare i länder i välfärd eftersom individerna i dessa länder lever ett mer stillasittande liv. Alltså borde länder som går från nyligen industrialiserade länder till I-länder vara de länder där diabetes ökar mest. Självklart ska det strävas efter att minska ökningen av diabetes i alla länder, men det vore bra om länder där välfärd ökar får mer information om diabetes och dess komplikationer. Om det finns resurser för det så borde i alla fall människor i riskgrupper testas för diabetes, i så väl I-land som nyligen industrialiserade länder och U-land. Diabetes skulle påverkas positivt av detta. För att ju mer folk som testar sig ju större chans är det att diabetes upptäcks på ett tidigt skede.

Fördiabetes, som är en väldigt mild form av diabetes, är symptomfri och därför krävs ganska mycket för att just fördiabetes ska upptäckas (World health organisation 2010a). Om individer med fördiabetes upptäcks så kan dessa individer få information och utbildning för att förebygga vidare utveckling till diabetes. Genom att lägga om livstil så löper individen mindre risk att drabbas av diabetes under samma tidsspänn som en individ som inte lägger om sin livsstil. En individ som drabbas av fördiabetes löper en stor risk att drabbas av typ 2-diabetes inom 10 år (National Diabetes Information Clearinghouse 2005). Förebyggande skulle kunna skjuta upp detta.

En drastisk ökning av diabetes har ägt rum de senaste åren och kommer se ännu mera ökning framöver, detta kommer då också att leda till att antalet individer mer komplikationer ökar och dödsfall relaterade till diabetes ökar. Eftersom diabetes, och då främst diabetes typ 2, sjunker i åldrarna kommer det även leda till att diabetiker dör vid en tidigare ålder (Hjärt-Lungfonden 2007). Att förebygga är extra viktig under dessa omständigheter. En av de viktigaste delarna i detta anser jag vara information.

De flesta diabetiker har inte tillräckligt med kontroll på sjukdomen och dess komplikationer. Genom mer information om vad som kan hända så kan individen förhoppningsvis sköta sin diabetes bättre. Vidare skulle mer uppföljningar med individer i riskgrupp, det vill säga individer som har högt HbA1c värde, kunna förhindra komplikationer. Om dessa människor följs upp oftare och får hjälp med sin sjukdom kommer förhoppningsvis deras HbA1c värde att sjunka och då minskar risken för komplikationer.

Så för att sammanfatta så krävs det att information om diabetes når ut till alla och framförallt de i nyligen industrialiserade länder. Deras nya livsstil leder till stillasittande och då ökar även risken för diabetes. Förebyggande är en av de bästa metoderna för att hindra diabetes, genom att få folk att förstå att ett stillasittande liv och dåliga matvanor kan leda till inte bara diabetes utan en mängd olika sjukdomar. Förhindrandet av stillasittande liv och dåliga matvanor måste vara en av de viktigaste punkterna som våran generation har att handskas med. Sker det inte en förbättring inom de närmsta åren kommer följderna att bli katastrofala.

Tack

Miriam Asgadome, Fredrik Brattlöf, Linda Elvingsson, Catharina Jörgensen, Miriam Ramliden, Elin Willborg.

Referenser

- Advameg inc. 2010. Insulin. WWW-dokument:
<http://www.discoveriesinmedicine.com/Hu-Mor/Insulin.html>. Hämtad 2010-04-20.
- Agardh C, Berne C. 2010. Diabetes. 4:e upplagan. Liber AB, Ljubljana.
- Alvarsson M, Brismar K, Viklund G, Örtqvist E, Östensson C. 2007. Diabetes. Karolinska Institutets University Press, Kristianstad.
- Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Chauveau D, Collin P, Daumont M, Douillard C, Dubois-Laforgue D, Dusselier L, Gautier J, Jadoul M, Laloi-Michelin M, Jacquesson L, Larger E, Louis J, Nicolino M, Subra J, Wihem J, Young J, Velho G, Timsit J. 2005. Large genomic rearrangement in the hepatoocyte nuclear factor-1beta (TCF2) gene are the most frequent cause of Maturity-onset Diabetes of the Young type 5. Diabetes 54: 3126- 3132.
- Borg H, Gottsäter A, Fernlund P, Sundkvist G. 20002. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after diagnosis in the patients with adult-onset diabetes. Diabetes 51: 1754- 1762.
- Campbell N A, Reece J B. 2005. Biology. 7:e upplagan. Pearson Education Inc., San Fransisco
- Canadian Diabetes Association. 2010. The History of Diabetes. WWW-dokument:
<http://www.diabetes.ca/about-diabetes/what/history/> Hämtat 2010-05-19
- Carlsson S, Midthjell K, Grill V. 2007. Influence of family history of diabetes on incidence and prevalence of latent autoimmune diabetes of the adult. Diabetes Care 30: 3040- 3045.
- Chaturvedi N, Sjoelie A, Porta M, Aldington S J, Fuller J H, Songini M, Kohner E M, The EURODIAB Prospective complications study group. 2001. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. Diabetes care 24: 284-289.
- Chemical Society. 2005. Insulin. WWW-dokument:
pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325insulin.html. Hämtad 2010-04-20.
- Chu S Y, Callaghan W M, Kim S Y, Schmid C H, Lau J, England Lucinda J, Dietz Patricia M. 2007. Maternal Obesity and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 60: 2070- 2076.
- Clausen T D, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. 2005. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. Diabetes Care 28: 323-328.
- Clausen T D., Mathiesen E R., Hansen T, Pedersen O, Jensen D M, Lauenborg , Damm P. 2008. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. Diabetes Care 31: 340- 346.
- Dabelea D, Hanson R L., Lindsay R S., Pettitt D J., Imperatore G, Gabir M M., Roumain J, Bennett P H, Knower W C. 2000. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for diabetes type 2 and obesity: a study of discordant sibships. Diabetes 49: 2208- 2211
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands E J G, Stijnen T, Hofman A, Witteman J C M. 2007. Risk of type 2 diabetes attributable to C-reactive protein and other risk factors. Diabetes care 30: 2695- 2699.
- Diabeteswellbeing.com. 2009. How is synthetic insulin made? WWW-dokument:
<http://www.diabeteswellbeing.com/synthetic-insulin.html>. Hämtad 2010-04-20
- Diabetes Health. 2008. The History of Diabetes. WWW-dokument:
<http://www.diabeteshealth.com/read/2008/12/17/715/the-history-of-diabetes/> Hämtat: 2010-05-19
- Drum D E, Zierenberg T. 2005. Type 2 Diabetes Sourcebook. The McGraw-Hill companies.
- Evans J L, Goldfine I D, Maddux B A, Grodsky G M. 2003 Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabetes 52:

- Fajans S S, Bell G I, Polonsky K. 2001. Molecular Mechanism and clinical pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young. *The New England Journal of Medicine* 345: 971- 980.
- Frayling T M, Lindgren C M, Chevre J C, Menzel S, Wishart M, Benmezroua Y, Brown A, Evans J C., Rao P S, Dina C, Lecoeur C, Kanninen T, Almgren , Bulman M P, Wang Y, Mills J, Wright-Pascoe R, Maghtani M M, Prisco F, Costa A, Cagnet I, Hansen T, Pedersen O, Ellard S, Tuomi T, Groop L C, Froguel P, Hattersley A T, Vaxillaire M. 2003. A genome-wide scan in families with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes* 52: 872- 881.
- Fourlanos S, Perry C, Stein M S, Stankovich J, Harrison L C, Colman P G. 2006. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 29: 970- 975.
- Fujimoto K, Sasaki T, Hiki Y, Nemoto M, Utsunomiya Y, Yokoo T, Nakai N, Ohashi T, Hosoya T, Eto Y, Tajima N. 2007. In vitro and pathological investigations of MODY 5 with R276X-HNF1 β (TCF2) mutation. *Endocrine Journal* 54: 757- 764
- Gendelman N, Snell-Bergeron J K, McFann K, Kinney G, Wadwa R P, Bishop F, Rewers M, Maahs D M. 2009. Prevalence and correlates of depression in individuals with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 575- 579.
- Gillman M W, Oakey H, Baghurst P A, Volkmer R E, Robinson J S, Crowther C A. 2010. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 33: 964- 968.
- Gregg E W, Cadwell B L, Cheng Y J, Cowie C C, Williams D E, Geiss L, Engelgau M M, Vinicor F. 2004. Trends in the prevalence and ratio of diagnosed to undiagnosed diabetes according to obesity levels in the U.S. *Diabetes Care* 27: 2806- 2812
- Grossman M, Thomas M C, Panafiotopoulos S, Sharpe K, MacIsaac R J, Clarke S, Zajac J D, Jerums G. 2008. Low testosterone levels are common and associated with insulin resistance in men with diabetes. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 93: 1834- 1840.
- Halban P A, German M S, Kahn S E, Weir G C. 2010. Current status of islet cell replacement and regeneration. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 95: 1034-1043
- Helgeson V S, Viccaro L, Becker D, Escobar O, Siminerio L. 2006. Diets of adolescents with and without diabetes. *Diabetes Care* 29: 982- 987.
- Hjärt- Lungfonden. 2007. Diabetes- en kärleksjukdom. WWW-dokument: http://www.hjart-lungfonden.se/PageFiles/313/Diabetes_07.pdf Hämtat: 2010-06-02
- Järvala I Y, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen A, Kulmala P, Knip M, Tapanainen J S. 2006. Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 diabetes and type 2 diabetes in fertile age. *Diabetes Care* 29: 607- 612.
- Karachalias N, Babaei-Jadidi R, Ahmed N, Thornalley P J. 2003. Accumulation of fructosyl-lysine and advanced glycation end products in the kidney, retina and peripheral nerve of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biochemical society transaction* 31: 1423- 1425
- Klein R, Klein B E K., Moss S E, Davis M D, DeMets D L. 1984. The Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic. *Archives of ophthalmology* 102:520- 526.
- Littorin B, Sundqvist G, Nyström L, Carlson A, Landin-Olsson M, Östman J, Arnqvist H J, Björk E, Blomhé G, Bolinder J, Erikson J W, Scherstén B, Wibell L. 2001. Family characteristics and life events before the onset of autoimmune type 1 diabetes in young adults. *Diabetes Care* 24: 1033- 1037.
- Liu Y, Nakagawa Y, Wang Y, Sakurai R, Tttripathi P V, Lufty K, Friedman T C. 2005. Increased glucocorticoid receptor and 11 β - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in hepatocytes may contribute to the phenotype of type 2 diabetes in *db/db*

- mice. *Diabetes* 54: 32- 40.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, Berglund G, Altshuler, Nilsson P, Groop L. 2008. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type two diabetes. *The New England Journal of Medicine* 359: 2220-2232.
- Matschinsky F, Liang Y, Kesavan P, Wang L, Frougel P, Velho G, Cohen D, Permutt M A, Tanizawa Y, Jetton T L, Niswender K, Magnuson M A. 1993. Glucokinase as pancreatic β cell glucose sensor and diabetes gene. *Journal of clinical investigation* 92: 2092-2098.
- McEwen L N, Kim C, Haan M, Ghosh D, Lantz P M, Mangione C M, Safford M M, Marrero D, Thompson T J, Herman W H. 2008. Diabetes Reporting as a Cause of Death. *Diabetes Care* 29: 247- 253.
- Murray R K, Harper H A. 2003. *Harper's Illustrated biochemistry*. McGraw-Hill, New York, London
- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). 2005 Diabetes, Heart disease and Stroke. WWW-dokument: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/stroke/index.htm>. Hämtat 2010-05-08.
- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). 2008a Kidney disease of diabetes. WWW-dokument: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/kdd/index.htm>. Hämtat: 2010-05-08
- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). 2008b Prevent diabetes problems: keep your eyes healthy. WWW-dokument: http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/complications_eyes/index.htm. Hämtat: 2010-05-08
- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). 2009 Diabetic neuropathies: The nerve damages of diabetes. WWW-dokument: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/neuropathies/index.htm>. Hämtat: 2010-05-08
- National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). 2010. Diabetes dictionary A-E. WWW-dokument: <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/dictionary/A-E.htm#D>. Hämtat 2010-05-08.
- New York Bariatric Group. 2010. Body Mass Index (BMI). WWW-dokument: <http://www.stopobesityforlife.com/bmi.html>. Hämtat: 2010-05-20.
- Nóvoa F J, Boronat M, Saavedre P, Díaz-Cremades J M, Varillas V F., La Roche F, Alberiche M P, Carrillo A. 2005. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 28: 2388- 2393.
- Pearson S, Schmidt M, Patton G, Dwyer T, Blizzard L, Otahal P, Venn A. 2010. Depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 33: 1128- 1133.
- Pinkse G G M, Tysma O H M, Bergen C A M, Kester M G D, Ossendorp F, van Veelen P A, Keymeulen B, Pipeleers D, Drijfhout J W, Roep B O . 2005. Autoreactive CD8 T cells associated with β cell destruction in type 1 diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 18425-18430
- Pozzilli P, Di Mario U. 2001. Autoimmune Diabetes Not Requiring Insulin at Diagnosis (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult). *Diabetes Care* 24: 1460-1467.
- Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Musch P, Holl R W. 2007. Diabetic neuropathy in 27,805 children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes care* 30: 2523- 2528.
- Radtke M A., Midthjell K, Lund Nielsen T I., Grill V. 2009. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment. *Diabetes Care* 32: 245- 250.
- Rioux J D, Abbas A K. 2005. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune

- disease. *Nature* 435: 584- 589.
- Ryan E A, Lakey J RT, Rajotte R V, Korbitt G S, Kin T, Imes S, Rabinovitch A, Elliott J F, Bigam D, Kneteman N M, Warnock G L, Larsen I, Shapiro A M J. 2001. Clinical outcome and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 50: 710- 719.
- Sepa A, Froi A, Ludvigsson J. 2005. Mother's experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes* 28: 2394- 2399
- Svare J A, Hansen B B, Molsted- Pedersen L. 2001. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 80: 899-904.
- Shapiro A.M. J, Lakey J RT, Ryan E A, Korbitt G S, Toth E, Warnock G L, Kneteman N M, Rajotte R V. 2000. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *The New England Journal of Medicine* 343: 230- 238.
- Sjöblad S. 2008. Barn- och ungdomsdiabetes. Studentlitteratur, Ungern.
- Speer G, Cseh K, Winkler G, Vargha P, Braun E, Takács I, Lakatos P. 2001. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *European Journal of Endocrinology* 144: 385- 389.
- Sung-Hoon K, Ma X, Weremowicz S, Ercolino T, Powers C, Mlynars W, Bashan K A, Warram J H, Mychaleckyj J, Rich S S, Krolewski A S, Doria A. 2004. Identification of a locus for maturity-onset diabetes of the young on chromosome 8p23. *Diabetes* 53: 1374- 1384.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of Long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 329: 977- 986.
- Thope L E, Berger D, Ellis J A, Bettgowda V R, Brown G, Matte T, Bassett M, Frieden T R. 2005. Trends and Racial/Ethnic Disparities in Gestational Diabetes Among Pregnant Women in New York City, 1990-2001. *American Journal of Public Health* 95: 1536- 1539.
- Thorn L M., Forsblom C, Wadén J, Söderlund J, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Heikkilä O, Hietala K, Fernholm-Pettersson K, Ilonen J, Groop P. 2009. Effect of parental type 2 diabetes on offspring with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 63- 68.
- Velho G, Petersen K F, Perseghin G, Hwang J H, Rothman D L, Pueyo M E, Cline G W, Frougel P, Shulman G I. 1996. Impaired hepatic glycogen synthesis in glucokinase-deficient (MODY-2) subjects. *Journal of clinical investigation* 98: 1755- 1761
- Vesterhus M, Haldorsen I S, Raeder H, Molven Am Njölstad P R. 2008. Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-Maturity-onset Diabetes of the Young. *Journal of clinical endocrinology & metabolism* 93: 3505- 3509.
- Vårdguiden. 2009. Diabetes Mellitus (typ-1 diabetes, typ-2 diabetes). WWW-dokument: <http://www.vardguiden.se/Sjukdomar-och-rad/Omraden/Sjukdomar-och-besvar/Diabetes-mellitus/>. Hämtat: 2010-05-19
- World Health Organisation (WHO). 2010a.About Diabetes. WWW-dokument: <http://www.who.int/diabetesactiononline/diabetes/basics/en/index2.html>. Hämtat 2010-05-08
- World Health Organisation (WHO). 2010b. Diabetes. WWW-dokument: <http://www.who.int/diabetes/en/>. Hämtat 2010-04- 13
- World Health Organisation (WHO). 2010c.WHO European region. WWW-dokument: http://www.who.int/diabetes/facts/world_figures/en/index.html . Hämtat 2010-04-13.
- Xu W, Qiu C, Gatz M, Pedersen N L, Johansson B, Fratiglioni L. 2009. Mid- and late-life diabetes in relation to the risk of dementia. *Diabetes* 58: 71- 77.

- Yamataga K, Oda N, Kaisaki P J, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, Southam L, Cox R D, Lathrop M, Boriraj V V, Chen X, Cox N J, Oda Y, Yano H, Le Beau M M, Yamada S, Nishigori H, Takeda J, Fajans S S, Hattersley A T, Iwasaki N, Hansen T, Pedersen O, Polonsky K S, Turner R C, Velho G, Chèvre J C, Frougell P, Bell G I. 1996. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 384: 455- 457
- Åberg A, Rydhström H, Källén B, Källén K. 1997. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding kids. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 76: 212- 217
- Åberg A, Jönson E K, Eskilsson I, Landin-Olsson M, Frid A H. 2002. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 81: 11-16.