



Tiinamaija Tuomi

Sokeritaudista diabeteksen alatyyppeihin

Diabeteksen luokitus on edennyt kahdesta päätyypistä, tyypin 1 ja 2 diabeteksestä, käsittämään myös näiden heterogeenisen välimuodon LADA-diabeteksen ja useita monogeenisen diabeteksen muotoja. Päätyypit ovat kuitenkin varsin heterogeenisia sekä kliinisen kuvansa että diabetekseen liittyvien lisä- tai oheissairauksiensa kannalta: viisivuotiaalla ja 50-vuotiaalla todettu tyypin 1 diabetes merkitsee aivan eri suuruisia haasteita niin sairastumisvaiheessa kuin tulevaisuudessakin. Tyypin 2 diabetekselle ei ole minkäänlaisia luokittelukriteerejä, ja nimen alle lukeutuu heterogeeninen joukko potilaita, joita yhdistää lähinnä diabetesrajan ylittävä glukoosipitoisuus. Erityisesti potilaat eroavat insuliinieritykseltään ja insuliiniresistenssiltään sekä näihin peilautuvan oheissairauksien riskinsä osalta. Koska erityisesti insuliiniresistenssiin liittyy aiemmin osin piilossa ollutta sairastavuutta, sen arvioiminen ja hoito pitäisi nostaa glukoositasapainon rinnalle keskeiseksi diabeteksen hoidossa.

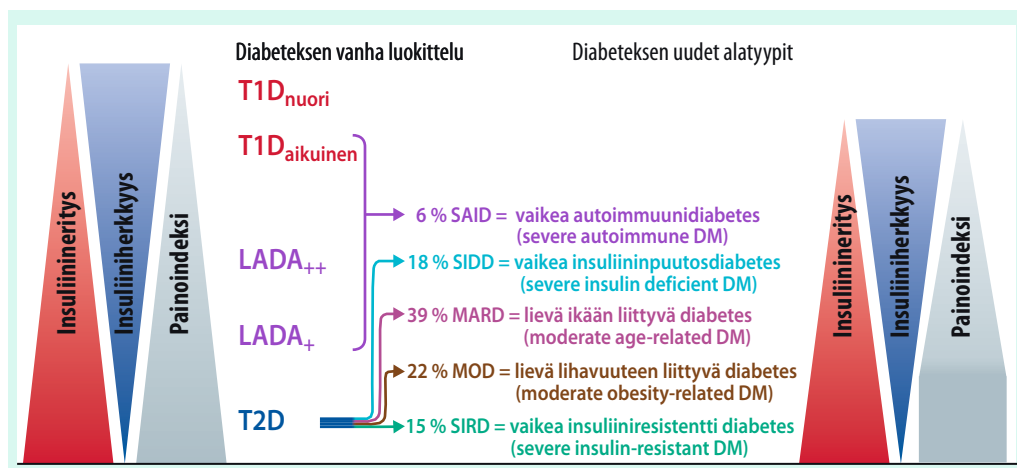
Suomalaisista 20–79-vuotiaista kymmenesosalla (9,8 %) eli noin 400 000 henkilöllä on diabetes ja 12,5 %:lla diabeteksen esiaste eli suurentunut glukoosin paastoarvo tai heikentynyt glukoosinsietokyky (1). Tähän ikäluokkaan kuuluvista noin 4 000 henkilöä kuolee vuosittain diabetekseen liittyvistä syistä, ja diabeteksen hoitoon kuluu yhteensä noin 1,8 miljardia euroa. Nämä luvut ovat huimia, ja diabetestutkimukseen satsataankin paljon resursseja maailmanlaajuisesti. Vaikka edistystä on tapahtunut, emme edelleenkään kunnolla tiedä, mitkä syyt johtavat diabeteksen kehittymiseen, miten löytää potilaat, jotka hyötyisivät eniten erilaisista interventioista, tai miten valita sopiva hoitomuoto. Yksimielisyyttä ei ole edes sen määrittämisestä, kenellä on diabetes.

Yksinkertaistetusti diabetes tarkoittaa pitkäaikaisesti tilanteeseen nähden liian suurta veren glukoosipitoisuutta – syystä riippumatta. Eri aikakausina on käytetty erilaisia diagnostisia raja-arvoja liian suurelle glukoosipitoisuudelle joko paastotilanteessa tai kaksi tuntia glukoosirasiituksen jälkeen (2). Ajatus on, että nämä arvot peilaavat eri mekanismeja, paastoarvo pitkälti maksan insuliiniresistenssiä ja glukoneogeneesiä, glukoosistimulaation jälkeinen glukoosipitoisuus taas insuliinipuutteen, lihasten glu-

koosinkäytön ja maksan glukoosintuotannon yhdistelmää.

Vuonna 1999 WHO julkaisi verengluukoosin päivitettyt raja-arvot, joita käytetään Suomessakin (2). Ne perustuivat kaikkiin tuolloin käytettävissä olleisiin seurantatutkimuksiin ja kohdistuivat ensisijaisesti sen määrittämiseen, kenellä on sen asteinen hyperglykemia, että se aiheuttaa merkittävän riskin myöhemmin kehittyvälle retinopatialle. Toisena arvioitavana päätetapahtumana käytettiin sydän- ja verisuonitauteja, joiden ennustamiseen määriteltiin erilliset glukoosipitoisuuden raja-arvot, mutta tämä lähestymistapa ei päätyntyn yleiseen käyttöön. Prediabetesdiagnoosille käytetään pienempiä raja-arvoja, jotka eroavat eri järjestöjen suosituksissa. Yhdysvaltain diabetesjärjestö (ADA) käyttää rajana pitoisuutta 5,6 mmol/l tai HbA_{1c} -arvoa 39 mmol/mol, kun WHO:n ja Euroopan diabetesjärjestön vastaavat arvot ovat 6,1 mmol/l ja 42 mmol/mol (3).

Viime vuosina on esitetty glukoosirasituksen aikaisen yhden tunnin arvon käyttämistä sekä diabetesriskin että diabeteksen toteamiin (3). Tunnin glukoosiarvo ennustaa muita ajankohtia paremmin tyypin 2 diabeteksen kehittymisen, ja käytännössä noin 8,6 mmol/l ylittävä tunnin glukoosiarvo merkitsee suhteel-



KUVA 1. Diabeteksen kehittämisessä ja luokittelussa insuliinipuutteella, insuliinin vaikutuksella eli insuliiniresistenssillä ja painoindeksillä on merkittävä vaikutus. Näiden piirteiden voimakkuuden vaihtelu eri alatyypeissä on esitetty kahdella tapaa: vasemmalla nykyisen kategorisiin kriteereihin perustuvan luokittelun mukaan ja oikealla ryppäsanalyysiin perustuvan luokittelun mukaan. LADA = latent autoimmune diabetes in adults.

lisen varmasti diabetesta kymmenen vuoden kuluessa ja lisäksi ennustaa kuolleisuutta sekä sydän- ja verisuonitautiriskiä (3,4). Tärkeämpää kuin yksittäisten desimaalien tarkistus olisi saada aikaan konsensus siitä, mitä diabetekseen liittyviä riskejä pidetään niin merkittävänä, että niitä halutaan ehkäistä asettamalla diagnoosi, johon interventiohoito pohjautuisi.

Miten diabetestyyppi määritellään?

Diabeteksen luokittelu alkoi kuvailevalla toteamisikään tai aloitettuun hoitoon perustuvalla jaottelulla nuoruus- ja vanhuus- tai aikuistyyppin diabetekseen, insuliinihoitoa edellyttävään tai edellyttämättömään diabetekseen (insulin-dependent ja non-insulin-dependent diabetes mellitus). Nämä osoittautuivat kuitenkin epätarkoiksi, ja sittemmin kuvailevista nimistä luovuttiin muokkaamatta varsinaisia potilasryhmiä tai kehittämättä luokittelua. Insuliinihoitoa edellyttävää nuoruustyyppin diabetesta alettiin kutsua tyypin 1 diabetekseksi, ja luokitteluun otettiin joukko muita muotoja, joiden tunnistaminen on kiinni hoitavan lääkärin huomiokyvystä. Näitä ovat haimasairauksien aiheuttama tai lääkityksiin liittyvä diabetes ja geneettiset diabetesmuodot.

Jäljelle jäävän isoimman potilasjoukon diabetesta alettiin kutsua tyypin 2 diabetekseksi,

joka on poissulkudiagnoosi eli diabetes, joka ei täytä minkään ”spesifisen” diabetestyyppin kriteereitä. Täydelliseen haimanpoistoon liittyvä diabetes on etiologialtaan selkein, ja siihen liittyy täydellisin insuliinipuute. Kaikkiin muihin diabetesmuotoihin liittyy vaihtelevan asteinen insuliinipuutos (tai kyvyttömyys lisätä insuliinintuotantoa vastaamaan lisääntyntä tarvetta), joka yhdistyneenä henkilön insuliiniherkkyyteen muokkaa lopullista ilmiänsä (**KUVA 1**) (5).

Miten tyypin 1 diabetes eroaa muista diabetesmuodoista?

Tyypin 1 diabetes katsotaan autoimmuunisairaudeksi, joka syntyy elimistön puolustusjärjestelmän tuhosta haiman insuliinia erittäviä beetasoluja. Kun insuliinintuotantokapasiteetti pienenee riittävän vähäiseksi, glukoosipitoisuus alkaa suurentua. Tämä raja riippuu henkilön insuliinintarpeesta eli insuliiniherkkyydestä. Hyvin insuliiniherkkä henkilö saa diabeteksen vasta, kun insuliinieritys on hyvin vähäistä, kun taas insuliiniresistentimmälle henkilölle voi kehittyä diabetes insuliinieritysarvojen ollessa vielä kohtalaisen hyviä. Lisäksi etenkin pitkäaikainen hyperglykemia aiheuttaa insuliiniresistenssiä, jolloin insuliinintarve lisääntyy ja beetasolujen pitkäaikainen stimulaatio joh-

taa niiden ylikuormittumiseen ja ohimenevään insuliinipuutukseen.

Raja-arvojen asettaminen insuliinineritystä mittaaville laboratoriotutkimuksille on vaikeaa etenkin diabeteksen varhaisvaiheessa tai pitkäaikaisen hyperglykemian yhteydessä. Yleensä on kuitenkin ajateltu, että tyypin 1 diabetesprosessin edetessä insuliinipuute syvenee ja valtaosalle kehittyy täysi insuliinipuute. On kuitenkin osoitettu, että Suomessa jopa viidesosalla totunnaisen tyypin 1 diabetesdiagnoosin saaneista säilyy jonkinasteinen oma insuliinituotanto jopa kymmenien vuosien ajan (6).

Merkkinä autoimmuuniprosessista valtaosalla tyypin 1 diabetesdiagnoosin saaneista on kiertäviä autovasta-aineita, niin sanottuja diabetesvasta-aineita, yleisimmin insuliinia, IA2- tai ZnT8-proteiinia tai glutamaattidekarboksylaasia (GAD) vastaan kohdistuvia (tavanomaisia saarekesoluvasta-aineita ei nykyään juuri mitata tutkimusprojektien ulkopuolella). Nuorimpana sairastuvilla lapsilla tai nuorilla on useampia vasta-ainetyyppejä, ja heillä on myös heikoin ja nopeimmin heikkenevä insuliinituotanto sekä eniten tyypin 1 diabetekselle altistavia geenivariantteja. Myös hyvin iäkkäiden henkilöiden tiedetään voivan sairastua ”klassiseen tyypin 1 diabetekseen”, jonka taudinkuva on samantyyppinen.

Yleisiä tyypin 1 diabetekseen viittaavia piirteitä ovat diabetesvasta-aineet, nuori ikä, merkittävästi heikentynyt insuliinituotanto ja sen aiheuttama reilu hyperglykemia niin hiilihydraattien nauttimisen jälkeen kuin paastotilanteessakin sekä merkittävän insuliiniresistenssin ja metabolisen oireyhtymän piirteiden puuttuminen. Näistä piirteistä mikään ei yksiselitteisesti yksinään todista, että kyse on tyypin 1 diabeteksestä.

Jo 1980-luvulla osalla tyypin 2 diabetesdiagnoosin saaneista todettiin saarekesoluvasta-aineita, ja vuonna 1993 osoitimme GAD-vasta-aineita noin 10 %:lla ilmiänsultaan tyypillistä tyypin 2 diabetesta sairastavista potilaista, jotka eivät olleet saaneet insuliinihoitoa ensimmäisen sairastamisvuotensa aikana (7). Osoitimme myös, että näiden GAD-vasta-ainepositiivisten potilaiden insuliininerityskyky oli vuosien saatossa vähäisempi kuin muiden ja heille kehittyi

useammin tarve insuliinihoidon aloitukselle. Ristimme alaryhmän LADA:ksi (latent autoimmune diabetes in adults), ja sittemmin tätä ryhmää on tutkittu laajalti, sillä kesäkuussa 2025 tehty PubMed-haku tuotti kyseisellä hakusanalla 1 333 artikkelia.

Kansainvälisissä luokituksissa LADA on jo vuosia sijoitettu tyypin 1 diabeteksen alaryhmäksi. Perusteet ontuvat, sillä LADA-diagnoosin saaneet vaikuttavat pikemminkin heterogeeniselta potilasryhmältä, jota lähinnä yhdistävät vaihtelevat piirteet molemmista niin sanotuista päätyypeistä, mikä tulee huomioida hoitopäätöksissä (8,9). Tavallaan tämä ensisijaisesti tutkimusta varten luotu entiteetti alkoi klinikoiden mielissä elää omaa elämäänsä, ja nykyäänkin törmää sairaskertomuksissa LADA-diagnoosiin perusteltuna yksinomaan sillä, että aikuinen henkilö ei ole ollut ylipainoinen ja on päätenyt aloittamaan insuliinihoidon (ilman mainintaa diabetesvasta-ainepositiivisuudesta).

Miten tunnistaa monogeenistä diabetesta sairastavan?

Ensimmäiset monogeenisen diabeteksen muodot tunnistettiin 1990-luvulla (10,11). Patogeeniset geenivariantit voivat aiheuttaa perinnöllisen insuliiniresistenssin (esimerkiksi insuliinireseptorigeenin variantit) tai insuliininerityksen heikkenemisen, joka yleensä jaetaan vastasyntyisyyskaudella todettaviin neonataalidiabeteksen muotoihin ja myöhemmin ilmeneviin MODY-muotoihin (maturity-onset diabetes of the young) (12). Sittemmin genejä, joissa esiintyvät variantit voivat aiheuttaa monogeenisen diabeteksen, on tunnistettu kymmeniä, ja samalla on opittu paljon insuliinineritykseen vaikuttavista mekanismeista.

Kliininen taudinkuva vaikutti alkuun varsin selkeältä, ja ensimmäisten tunnistettujen MODY-perheiden pohjalta luodut kriteerit MODY-epäilylle ovat vahvasti vaikuttaneet siihen, kenellä MODY-diabetes on lopulta todettu. Lukuun ottamatta glukokinaasi-MODY:a varhaiset MODY-potilaat olivat normaalipainoisia murrosikäisiä tai nuoria aikuisia, joiden perheessä todettiin samantyyppisen diabeteksen autosomaalinen vallitseva periytyminen. Joka

sukupolvesta noin puolet sairastui, ja kantajat sairastuivat diabetekseen lähes 100 %:n todennäköisyydellä. Lisäksi mitattu insuliinineritys oli heikkoa – etenkin insuliinivaste glukoosipitoisuuden suurenemiseen (aterioihin) oli heikko ja aterianjälkeinen hyperglykemia voimakas. Monella oli insuliinihoito, mutta se voitiin usein vaihtaa pienannoksiseen sulfonyyliurealääkitykseen, koska beetasolujen kyky valmistaa ja erittää insuliinia oli säilynyt ja potilaat olivat hyvin insuliiniherkkiä.

Vastaavasti *HNFB*-geenin toisen geenikopion deleetion, joka liittyy laajempaan mikrodeleetioalueeseen, katsotaan aiheuttavan erilaisia autismitilaa ja kognition häiriöitä (13). Kuitenkaan kaikilla henkilöillä, joilla on kyseinen mikrodeleetio, ei ole osoitettavissa minkäänlaista kognitio-ongelmaa keski-ikänsä (oma havainto). MODY-potilaiden monomorfinen taudinkuva on ilmeisesti osittain seurausta kehäpäätelmästä: kun vain tietynlaisia potilaita tai perheitä tutkitaan MODY:n kannalta, ei sitä tietenkään voida todeta kuin henkilöillä, joiden taudinkuva on tietynlainen.

Jo 1990-luvulla julkaisimme kliinisen kuvauksen laajojen suomalaissukujen ilmiänsuun vaihtelusta, ja seurantalutkimus osoitti, että noin 25 %:lla merkittävän patogeenisen *HNFB*-variantin kantajista ei ollut diabetesta 40-vuotiaana (14,15). Tämän ”monogeenisen” diabetesmuodon ilmiänsuun vaikutti myös tyyppin 2 diabeteksen perimä: jokainen yhden keskihajonnan verran suurempi riskisumma nuorensi sairastumisikää noin kolmella vuodella (15). Suomessa ja maailmalla on käynnissä useita tutkimuksia muista MODY-muodoista, ja vastaavaa näyttöä alkaa kertyä (julkaisemattomia tutkimuksia). Monogeenisen ja polygeenisen diabeteksen raja on siis häilyvä.

Kun käytimme ainoana seulontakriteerinä diabetesvasta-aineiden puuttumista ja alle 35 vuoden sairastumisikä, 12 %:lla tyyppin 1 diabetesdiagnoosin saaneista (pediatrisen diabetesrekisteri) (16) ja 11 %:lla eri diabetesdiagnooseja saaneista (Vaasan diabetesrekisteri, julkaisematon havainto) kriteerit täyttävistä potilaista oli todettavissa patogeeninen MODY-variantti. Monen heistä insuliinihoito pystyttiin vaihtamaan tablettihoitoon. Valikoimaton iso-

jen kohorttien sekvensointi ”laimentanee” tai ”laajentanee” lähivuosina alkuperäistä ilmiänsuun suuressa osassa MODY-muotoja.

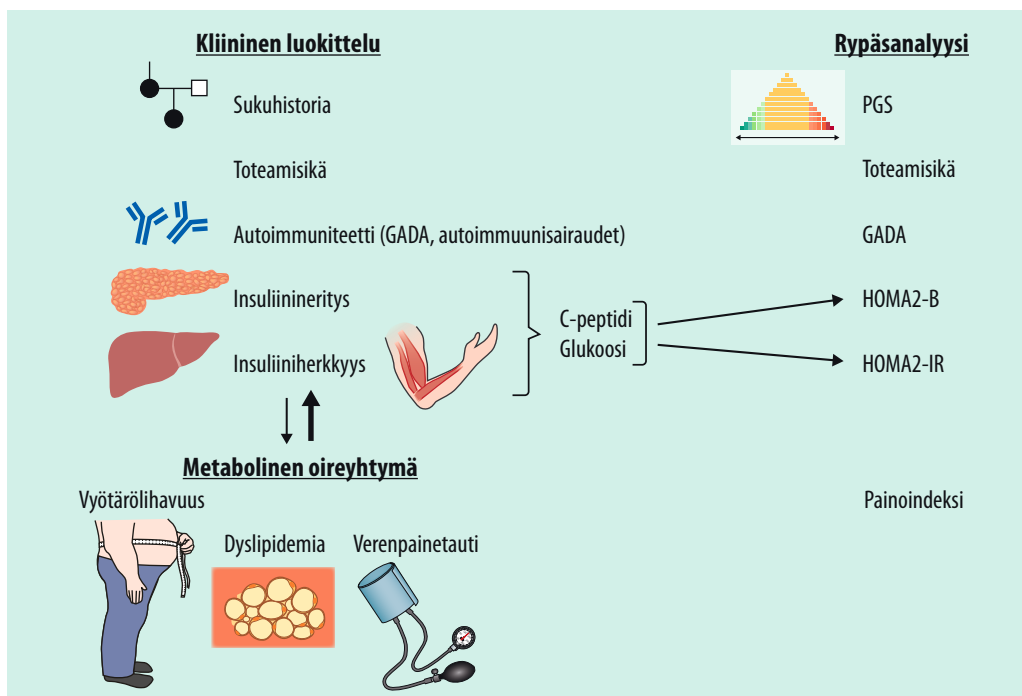
Suurivaikutuksiset geenivariantit yhdistyneenä monigeeniseen riskiin

Yleensä monitekijäisille sairauksille altistavat geenivariantit ovat väestössä yleisiä mutta yksinään heikkotehoisia. *RFX6*-geeni tarjoaa kiinnostavan esimerkin harvinaisten geenivarianttien merkityksestä monitekijäisen sairauden kannalta. Geenin proteiiniirakenteen katkaisevat variantit, kuten p.His293Leufs, aiheuttavat molemmissa geenikopioissa esiintyessään neonatalidiabeteksen (haiman puuttumisen) ja suoliatresian, kun taas yhden geenikopion (heterotsygoottien) varianttien ajateltiin pitkään olevan merkityksettömiä.

Osoitimme kuitenkin aiemmin, että myös yksittäisen geenikopion muuttavat variantit liittyvät voimakkaasti MODY-ilmiänsuun (vetosuhde, OR 22–131), joskin diabeteksen penetraanssi kantajilla oli pienempi kuin muissa MODY-muodoissa (17). Kyseinen variantti on kuitenkin rikastunut suomalaisväestöön, ja siihen liittyivät 80 % suurempi tyyppin 2 diabeteksen ja raskausdiabeteksen riski sekä jonkin verran nuorempi sairastumisikä ja pienempi painoindeksi (18). Kantasoluista erilaistettujen geenivariantin sisältämien haimasaarekkeiden insuliinineritys oli puutteellista, mutta ihmistutkimuksissa emme toistaiseksi ole pystyneet osoittamaan insuliininerityshäiriötä, vaikkakin vaikutus glukoosin paastoarvoon ja suolistohormoni GIP:n määrään on selvä. Muokkaamme nyt koeasetelmaa niin, että käytämme voimakkaampaa stimulusta insuliinineritykselle kuin juotu glukoosiliuos ja huomioimme tyyppin 2 diabeteksen polygeenisen riskin.

Muodostaako tyyppin 2 diabetes oman diabetesmuotonsa?

Tyyppin 2 diabetesta luonnehtivia piirteitä asetettaessa on huomioitava ylipainon ja metabolisen oireyhtymän piirteiden voimakas lisääntyminen koko väestössä ja siten myös muita diabetesmuotoja sairastavilla. Nämä



KUVA 2. Tekijät, jotka huomioidaan aikuisiällä todettavan diabeteksen tavanomaisessa luokittelussa (vasemmalla) ja rypäsanalyysiin perustuvassa alaryhmäluokittelussa.

piirteet eivät siis yksistään ”todista” tyypin 2 diabetesmuodon olevan kyseessä. Jo vuosina 2008–2014 toteutetussa PPP-Botnia-väestötutkimuksemme neljäsosalla Pohjanmaan aikuisväestöstä oli metabolinen oireyhtymä (julkaisematon havainto). Nykyisessä kliinisessä päätöksenteossa diabetestyyppin määrittämisessä huomioidaan pitkälti sairastumisikä, sukuhistoria, insuliininpuutteen ja hyperglykemian aste (jotka osin korreloivat), painoindeksi ja mahdolliset muut metaboliseen oireyhtymään viittaavat asiat (**KUVA 2**). Kuten tyypin 1 diabetesta käsittelevässä kappaleessa totesin, tarkkoja raja-arvoja on mahdotonta asettaa, mikä tekee kategoriset kriteeristöt mahdottomiksi.

Vuonna 2018 julkaisimme tyypin 2 diabeteksen alatyypityksen, joka tehtiin käyttämällä niin sanottua rypäsanalyysia (cluster analysis). Sen mukaan jaettiin ruotsalaisen Skåne diabetesrekisterin (Alla Nya Diabetiker i Skåne, ANDIS) kaikki noin 9 000 aikuisiässä sairastunutta potilasta viiteen keskenään kliinisesti samankaltaiseen alaryhmään (**KUVAT 1 ja 2**) (19). Muututtajat, joita analyysissa käytettiin, peilaavat edellä kuvattuja kliinisiä piirteitä: sairastumisikä,

painoindeksi, HbA_{1c} -arvo ja paastotilanteen glukoosi- ja C-peptidipitoisuudesta lasketut insuliinineritys- ja insuliiniresistenssi-indeksit HOMA2-B ja HOMA2-IR. Tätä ennen erotettiin GAD-vasta-ainepositiivisuuden perusteella autoimmuuniperäisen diabeteksen ryhmä, joka kattaa aikuisiällä todetun tyypin 1 diabeteksen ja LADA-diabeteksen, joita on pääosa ryhmän potilaista (SAID, **KUVA 1**). Tulokset vahvistettiin samassa julkaisussa muun muassa suomalaisessa Vaasan diabetesrekisterissä (DIREVA) ja sittemmin lukuisissa kansainvälisissä tutkimuksissa (19).

Luokitus on huomioitu äskettäisessä Euroopan ja Yhdysvaltain diabetesyhdistysten katsauksessa ja suosituksessa, joissa toki on myös käsitelty muita, esimerkiksi polygeenisiin riskisummiin perustuvia, tapoja uudelleen luokitella aikuisiällä todettavaa diabetesta oletetun etiologian perusteella (20,21). Jo alkuperäisjulkaisussa osoitettiin selvästi lisääntynyt munuaiskomplikaatioiden sekä sydän- ja verisuonitautien esiintyvyys ja ilmaantuvuus insuliiniresistenteimmässä SIRD-ryhmässä. Nyt toteutetussa ANDIS-rekisteritutkimuksen

Ydinasiat

- ▶ Diabetes määritellään suurentuneen veren-glukoosipitoisuuden perusteella, mutta se voi olla seurausta useista eri mekanismeista.
- ▶ Laboratoriokokeilla voidaan arvioida insuliinipuutoksen astetta mutta ei sen syytä eikä edes sitä, onko kyseessä solutuho vai toiminnallinen erityshäiriö.
- ▶ Monen elimen häiriöt voivat aiheuttaa insuliiniresistenssiä, mutta näihin tiloihin liittyy erilainen lisäsairauksien riski.

jatko-osassa, joka kattaa noin 20 000 potilasta, tulokset ovat entisestään vahvistuneet.

SIRD-ryhmässä on eniten munuaisten vajaatoimintaa, rasvamaksatauti, sydän- ja verisuonitauteja (sydäninfarkti, eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta) niin ennen diabeteksen toteamista kuin sen jälkeenkin (22). Kyse ei siis näytä olevan hyperglykemian aiheuttamista lisäsairauksista (komplikaatioista), vaan nämä oheissairaudet ja diabetes näyttävät kehittyvän yhtä aikaa ja liittyvät oletettavasti insuliiniresistenssiin. On merkille pantavaa, että alaryhmän keskimääräinen glukoosipitoisuus on varsin maltillinen ja HbA_{1c}-arvo hyvä eivätkä glukositasoon selvästi yhteydessä olevat lisäsairaudet kuten retinopatia ja neuropatia ole ylliedustettuina ryhmässä.

Koska diabeteksen hoitosuosituksukset ovat pitkään keskittyneet glukositasapainon parantamiseen, SIRD-ryhmän osalta hoidon tehostamisen kriteerit eivät täyty, vaikka voidaan olettaa, että oheissairauksien merkittävän riskin vuoksi ryhmä nimenomaan hyötyisi tehostetusta hoidosta muun muassa GLP1-analogeilla ja SGLT2:n estäjillä jo varhaisvaiheessa. Insuliiniresistenssin arvioiminen ja hoito pitäisikin nostaa keskeiseksi diabeteksen hoidossa. Toimen suhteellisen pieni mutta kliinisesti merkit-

tävä ryhmä on insuliinipuutosdiabetes ilman merkkejä autoimmunitetista, SIDD (KUVA 1). Siihen liittyy keskimäärin voimakas hyperglykemia ja lisäsairauksien kehittyminen sen seurauksena.

Lopuksi

Suhteellisen selkeästikin luokiteltavat diabetestyytit, kuten tyypin 1 diabetes tai monogeeninen diabetes, vaativat yksilöllistä hoidon suunnittelua muun muassa ylipainon ja insuliiniresistenssin pahentuessa koko väestössä. Vaikka virallisia käyttöaiheita ei ole, alun perin tyypin 2 diabetekseen tai lihavuuden hoitoon kehitettyjä lääkkeitä käytetään insuliinihoidon ohella yhä enemmän tyypin 1 diabeteksen hoidossa. Kategorisiin kriteereihin perustuva diabeteksen luokitus ei siis yksistään toimi hoitopäätösten pohjana.

Tunnistetuilla alaryhmillä on ensisijaisesti sijansa tutkimuksessa, kun pyritään selvittämään eri kliinisiin ja geneettisiin piirteisiin liittyviä riskejä. Käytännön työssä yksilöllinen riskinarviointi olisi kuitenkin hyödyllisempää kuin tarkan luokittelun ja alaluokittelun kehittäminen. Kliinisten muuttujien lisäksi riskinarviointityökalun kehittämisessä tulee huomioida monigeeninen riskinarvio. Diabeteksen osalta toimivan geneettisen työkalun rakentaminen on ollut ongelma (23) – osittain todennäköisesti, koska kliiniseltä kultaan ja diabetismekanismeiltaan hyvin erilaiset potilaat on yhdistetty analyysissa. ■

TIINAMAIJA TUOMI, LKT, dosentti, osastonylilääkäri
Vatsakeskus, endokrinologia, HUS
Folkhälsanin tutkimuskeskus
Suomen molekyyli lääketieteen instituutti (FIMM) ja tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Tiinamaija Tuomi: Luottamustoimet (Virtuaalisairaalan Diabetestalo, ohjausryhmä; Käypä hoito, Diabetesneuvottelukunta)

KIRJALLISUUTTA

1. IDF Diabetes Atlas 2025. Bryssel: International Diabetes Federation. <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
2. 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;15:539–53.
3. Bergman M, Manco M, Satman I, ym. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2024;209:111589.
4. Peddinti G, Bergman M, Tuomi T, ym. 1-hour post-OGTT glucose improves the early prediction of type 2 diabetes by clinical and metabolic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1131–40.
5. Kettunen J, Tuomi T. Human physiology of genetic defects causing beta-cell dysfunction. *J Mol Biol* 2020;432:1579–98.
6. Harsunen M, Haukka J, Harjutsalo V, ym. Residual insulin secretion in individuals with type 1 diabetes in Finland: longitudinal and cross-sectional analyses. *Lancet Diab Endocrinol* 2023;11:465–73.
7. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, ym. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359–62.
8. Tuomi T, Santoro N, Caprio S, ym. The many faces of diabetes: a disease with increasing heterogeneity. *Lancet* 2014;383:1084–94.
9. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, ym. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* 2020;69:2037–47.
10. Miettinen PJ, Tuomi T. MODY-diabetes – yksigeeninen haiman beetasolujen kehitys- ja toimintahäiriö. *Duodecim* 2012;128:1989–98.
11. Kettunen J, Tuomi T. Monogeeninen diabetes. *Duodecim* 2024;140:1345–51.
12. Murphy R, Colclough K, Pollin TI, ym. The use of precision diagnostics for monogenic diabetes: a systematic review and expert opinion. *Commun Med (Lond)* 2023;3:136.
13. HNF1B Nephropathy. The European Rare Kidney Diseases Reference Network. www.erknet.org/patients/your-kidney-disease/hnf1b-nephropathy/disease-information.
14. Lehto M, Tuomi T, Mahtani MM, ym. Characterization of the MODY3 phenotype. Early-onset diabetes caused by an insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;99:582–91.
15. Kettunen JLT, Rantala E, Dwivedi OP, ym. A multigenerational study on phenotypic consequences of the most common causal variant of HNF1A-MODY. *Diabetologia* 2022;65:632–43.
16. Harsunen M, Kettunen JLT, Härkönen T, ym. Identification of monogenic variants in more than ten percent of children without type 1 diabetes related auto-antibodies at diagnosis in the Finnish Pediatric Diabetes Register. *Diabetologia* 2023;66:438–49.
17. Patel KA, Kettunen J, Laakso M, ym. Heterozygous RFX6 protein truncating variants cause maturity-onset diabetes of the young (MODY) with reduced penetrance. *Nat Commun* 2017;8:888.
18. Ibrahim H, Balboa D, Saarimäki-Vire J, ym. RFX6 haploinsufficiency predisposes to diabetes through impaired beta cell functionality. *Diabetologia* 2024;67:1642–62.
19. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, ym. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:361–9.
20. Misra S, Wagner R, Ozkan B, ym. Precision subclassification of type 2 diabetes: a systematic review. *Commun Med (Lond)* 2023;3:138.
21. Tobias DK, Merino J, Ahmad A, ym. Second international consensus report on gaps and opportunities for the clinical translation of precision diabetes medicine. *Nat Med* 2023;29:2438–57.
22. Asplund O, Thangam M, Prasad RB, ym. Comorbidities and mortality in subgroups of adult diabetes: a prospective analysis with up to 14 years follow-up. *Lancet Diabetes Endocrinol*, julkaistu verkossa 14.11.2025. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00283-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00283-9).
23. Prasad RB, Hakaste L, Tuomi T. Clinical use of polygenic scores in type 2 diabetes: challenges and possibilities. *Diabetologia* 2025;68:1361–74.