

TYYPIN 2 DIABETESRISKIÄ ILMAISEVAT VEREN
BIOMARKKERIT

Kosonen Salli
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Elokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
KOSONEN SALLI S: Tyypin 2 diabetesriskiä ilmaisevat veren biomarkkerit
Kandidaatin tutkielma, 24 sivua
Ohjaaja: FT Anna Kårlund
Elokuu 2018

Avainsanat: biomarkkerit, tyypin 2 diabetes, esidiabetes

TYYPIN 2 DIABETESRISKIÄ ILMAISEVAT VEREN BIOMARKKERIT

Tyypin 2 diabetes on aineenvaihdunnallinen sairaus, jossa insuliinin hyväksikäytettävyys ja tuotanto ovat häiriintyneet aiheuttaen veren glukoosipitoisuuden kohoamisen. Suomessa tyypin 2 diabetesta sairastaa noin 450 000 henkilöä ja sen hoito aiheuttaa mittavia kuluja terveydenhuollolle. Sairauden kehittymistä voidaan ehkäistä tehokkaasti elintapamuutoksilla, minkä vuoksi korkean riskin henkilöiden tunnistaminen entistä varhaisemmassa vaiheessa on tärkeää ennaltaehkäisytoimenpiteiden tehokkaan kohdentamisen mahdollistamiseksi.

Biomarkkerilla tarkoitetaan elimistöstä mitattavaa vastetta, joka ilmaisee jotakin elimistön biologista tapahtumaa. Verenkierrosta mitattavia tyypin 2 diabeteksen riskiin liittyviä biomarkkereita on tutkittu muun muassa metabolomiikkatutkimuksissa neste- ja kaasukromatografialla yhdistettynä massaspektrometriaan sekä NMR-spektrometrialla. Tutkimuksissa on mitattu paitsi tyypin 2 diabeteksen ilmaantumista, mutta myös insuliiniresistenssiä, heikentynyttä glukoosinsietoa ja kohonnutta paastoglukoosia sekä kahdesta viimeksi mainitusta muodostuvaa esidiabetesta.

Tutkimuksissa on osoitettu haaraketjuisten ja aromaattisten aminohappojen, glysiinin sekä α -hydroksibutyraatin normaalista poikkeavien pitoisuuksien olevan mahdollisesti yhteydessä kasvaneeseen tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden riskiin. Myös L-GCP ja komplementti C3 ovat nousseet esille potentiaalisina biomarkkereina kyseisille tiloille. Aihetta käsitelleet tutkimukset ovat suurelta osin poikkileikkaustutkimuksia tai eteneviä kohorttitutkimuksia, joten mahdollisten biomarkkereiden ja tyypin 2 diabeteksen välisen yhteyden syy-seuraussuhteita ei ole pystytty osoittamaan. Myöskin kyseisten biomarkkereiden tarkat metaboliareitit ovat vielä osittain epäselvät. Kausaliteetin ja metaboliareittien lisäksi tulevaisuudessa tutkittaneen useiden biomarkkereiden muodostamia kokonaisuuksia tyypin 2 diabeteksen riskin ilmaisijoina ja kehitetään biomarkkereiden hyödyntämistä kliinisessä työssä.

LYHENNELUETTELO

BCAA	branched chain amino acids	haaraketjuiset aminohapot
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance	insuliiniresistenssin homeostaattinen malli
IFG	impaired fasting glucose	kohonnut paastoglukoosi
IGT	impaired glucose tolerance	heikentynyt glukoosinsieto
IR	insulin resistance	insuliiniresistenssi
L-GCP	linoleoylglycerophosphocoline	linoleoyylyglyserofosfokoliini

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO.....	5
2. TYYPIN 2 DIABETES JA SEN KEHITTYMINEN.....	6
3. DIABETESMARKKERIT VERINÄYYTEISSÄ.....	9
3.1 Diabetesmarkkereiden tutkimusmenetelmät	9
3.2 Haaraketjuiset ja aromaattiset aminohapot	9
3.3 Glysiini.....	12
3.4 α -Hydroksibutyraatti.....	14
3.5 Muut.....	15
4. POHDINTA.....	17
5. JOHTOPÄÄTÖKSET	21
LÄHTEET	22

1. JOHDANTO

Tyypin 2 diabetes on metabolinen sairaus, jossa henkilön insuliinin hyödynnettävyys ja mahdollisesti myös tuotanto ovat häiriintyneet (Saraheimo 2011). Tästä johtuen veren sokeripitoisuuden säätely on heikentynyt. Hoitamattomana tyypin 2 diabetes voi johtaa vakaviin komplikaatioihin. Suomessa tyypin 2 diabetesta sairastaa arviolta 500 000 henkilöä (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2015). Yleisyys niin Suomessa kuin maailmalla on kasvanut viimeisten vuosien aikana väestön elintapojen muutoksen seurauksena. Suomessa vuonna 2007 terveydenhuollon menoista 9 % kului diabeetikkojen sairaanhoitoon, ja Euroopan laajuisesti diabeteksen hoitoon on arvioitu kuluvan jopa 18 % terveydenhuollon menoista (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2016).

Tutkimuksissa on osoitettu, että tyypin 2 diabetesta voidaan tehokkaasti ehkäistä elintapamuutoksilla (Tuomilehto ym. 2001, Knowler ym. 2002). Liikunnan lisäämisen ja ruokavalion muuttamisen kautta saavutettava painonlasku voi lykätä tyypin 2 diabetekseen sairastumista tai jopa estää sen kokonaan.

Biomarkkereiden (biomarker, biological marker) määritelmä voi vaihdella eri lähteistä riippuen (Strimbu ja Tavel 2010). Laajasti katsottuna biomarkkerit ovat elimistöstä tai sen eritteistä mitattavia vasteita jollekin biologiselle tapahtumalle. Tällaisia vasteita voivat olla esimerkiksi verenpaine tai jonkin metaboliareitin lopputuote. Biomarkkerit voivat ilmaista muun muassa sairautta tai sen riskiä, altistumista kemikaaleille tai ravintoaineiden pitoisuuksia elimistössä. Tässä tutkielmassa biomarkkereilla tarkoitetaan erilaisia verenkierrosta mitattavia kemiallisia yhdisteitä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, mitä biomarkkereita on tutkimuksissa pystytty yhdistämään tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden lisääntyneeseen riskiin. Uusien biomarkkereiden avulla voidaan kehittää korkean sairastumisriskin omaavien potilaiden seulontaa. Tunnistamalla korkean riskin henkilöt voidaan ennaltaehkäisytoimia kohdistaa tehokkaasti niihin, jotka niistä eniten hyötyvät.

2. TYYPIN 2 DIABETES JA SEN KEHITTYMINEN

Tyypin 2 diabeteksessa insuliinin hyväksikäytettävyys on heikentynyt, ja samanaikaisesti insuliinin erittyminen haiman β -soluista voi olla häiriintynyt (Saraheimo 2011). Tämän seurauksena elimistö ei kykene säätelemään veren sokeritasoa normaalilla tavalla. Tyypin 2 diabeteksen taustalla on sekä perinnöllisiä että ympäristöön liittyviä tekijöitä (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2014). Sairauden riskitekijöinä voidaan pitää muun muassa ikää, geneettistä taustaa, metabolisia häiriötiloja, sairastettua raskausdiabetesta, ylipainoa, tupakointia, vähäistä liikuntaa ja unta sekä epäterveellistä ruokavaliota.

Suomessa tyypin 2 diabetes on diagnosoitu noin 300 000 henkilöllä, minkä lisäksi arviolta 150 000 henkilöä sairastaa tautia tietämättään (Diabetesliitto 2017). Diabetes on yleistynyt Suomessa pääasiassa elintapojen muutoksesta johtuvan väestön lihomisen sekä liikunnan vähenemisen vuoksi (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2015). Tyypin 2 diabeteksen yleisyys on Suomessa kuitenkin muihin Euroopan maihin verrattuna keskitasolla. Tyypin 2 diabetekseen sairastutaan tyypillisesti yli 40 vuoden iässä, mutta sairaus on yleistymässä myös nuoremmilla ikäryhmillä ympäri maailman (Diabetesliitto 2017). Ennen varsinaisen diabeteksen toteamista voidaan todeta erilaisia insuliiniaineenvaihdunnan häiriöitä, jotka lisäävät riskiä varsinaiseen tyypin 2 diabetekseen sairastumiseen.

Heikentynyt glukoosinsieto (impaired glucose tolerance, IGT) tarkoittaa tilaa, jossa elimistö ei pysty käsittelemään ruoasta saatavaa glukoosia normaalilla tavalla (Eskelinen 2016b). Ainoastaan heikentyneestä glukoosinsiedosta kärsivällä henkilöllä paastotilan sokeriarvot ovat kuitenkin normaalit. Heikentynyt glukoosinsieto voidaan todeta kahden tunnin glukoosirasituskokeen perusteella. Kyseisessä kokeessa potilaalta otetaan paastoverinäyte, minkä jälkeen hän nauttii 75 g glukoosia nestemäisenä. Kahden tunnin kuluttua glukoosin nauttimisesta potilaalta mitataan uudestaan veren glukoosipitoisuus, ja tämän arvon ollessa viitearvojen yläpuolella voidaan potilaalla todeta heikentynyt glukoosinsieto. Suurentunut plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo eli kohonnut paastogluukoosi (impaired fasting glucose, IFG) puolestaan voidaan todeta yön yli paaston jälkeen otettavasta verinäytteestä (Eskelinen 2016a).

Veren pitkäaikaista glukoosipitoisuutta voidaan mitata hemoglobiini HbA_{1c} -arvon avulla (Eskelinen 2016c). Veren glukoosi kiinnittyy hemoglobiinimolekyyleihin sitä nopeammin, mitä enemmän glukoosia on verenkierrossa. Kyseinen arvo kertoo veren keskimääräisestä glukoosipitoisuudesta edeltävän 2-8 viikon aikana, eikä yksittäinen suuri glukoosiannos vaikuta

siihen merkittävästi. HbA_{1c} -arvoa voidaan käyttää diabeteksen diagnosoinnissa, mutta se ei välttämättä ilmaise kaikkia diabetestapauksia (Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018). Erityisen hyödyllinen kyseinen arvo on jo diagnosoitujen diabeetikkojen tilan ja hoidon tehokkuuden seuraamisessa.

Insuliiniresistenssi (insulin resistance, IR) tarkoittaa tilaa, jossa kohdekudosten vaste insuliinille on tavallisuudesta poikkeava (Mäkinen ym. 2013). Insuliinilla on keskeinen merkitys lihasten, maksan ja rasvakudoksen aineenvaihdunnassa, minkä lisäksi se vaikuttaa myös esimerkiksi aivoissa ja verisuonten seinämissä. Insuliiniresistenssi johtuu energiansaannin ja -kulutuksen välisestä epäsuhdasta, minkä vuoksi soluissa syntyy tulehduksellisia vasteita. Tämä laskee elimistön insuliiniherkkyyttä ja glukoosinsietoa. Aiemman tasoisen insuliinivasteen saamiseksi tulee insuliinia erittää haimasta entistä enemmän. Jos haima ei pysty vastaamaan kasvaneeseen insuliinin tarpeeseen, veren glukoosipitoisuus pääsee kohoamaan.

Diabeteksen perinteisiä oireita ovat jano, suuret virtsamäärät sekä selittämätön laihtuminen (Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018). Potilaalla, jolla esiintyy kyseisiä oireita, voidaan diagnosoida diabetes, jos plasman glukoosipitoisuus ylittää satunnaisessa plasmanäytteessä 11 mmol/l. Oireettomilla potilailla diagnoosi voidaan tehdä plasman glukoosipitoisuuden suurentuneen paastoarvon, kahden tunnin glukoosirasituskokeen tai kohonneen HbA_{1c} -arvon perusteella. Suuren riskin potilaille tulee tehdä glukoosirasituskoke, sillä kaikki tapaukset eivät ilmene pelkkien paastoarvojen perusteella. Viitearvot eri glukoosiaineenvaihdunnan häiriötiloille on esitetty taulukossa 1. Suomessa terveydenhuollossa käytettävät viitearvot perustuvat Maailman terveysjärjestö WHO:n antamiin arvoihin. Yhdysvalloissa American Diabetes Association on antanut omat viitearvonsa, jotka poikkeavat hieman Maailman terveysjärjestön ohjeistuksesta.

Taulukko 1. Glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden luokittelu (mukaiillen Virkamäki ja Niskanen 2010, Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018)

Mitattava suure	Normaali	Heikentynyt glukoosinsieto (IGT)	Kohonnut paastoglukoosi (IFG)	Diabetes
Paastoarvo, mmol/l	≤ 6,0		6,1-6,9	≥ 7,0
Glukoosirasituskokeen 2 h arvo, mmol/l	< 7,8	7,8-11,0		> 11,0
Satunnainen arvo, mmol/l				> 11,0
HbA _{1C} -pitoisuus, mmol/mol	< 42			≥ 48

Diabeteksen esiasteina voidaan pitää kohonnutta paastoglukoosia sekä heikentynyttä glukoosinsietoa (Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018). Tyypin 2 diabeteksen etenemistä voidaan hidastaa tai se voidaan jopa kokonaan ehkäistä elintapamuutosten avulla, mistä johtuen jo sen esiasteiden diagnosointi on tärkeää (Virkamäki ja Niskanen 2010). IFG:stä ja IGT:stä muodostuvaa tilaa voidaan kutsua esidiabetekseksi. Diabeteksen esiasteet lisäävät riskiä sairastua varsinaiseen diabetekseen, mutta toisaalta elintapamuutokset voivat tehokkaasti ehkäistä kehitystä. Elintapamuutokset voivat jopa puolittaa riskin sairastua diabetekseen henkilöllä, jolla on IGT tai IFG (Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018).

Hoitamattomana diabetes voi johtaa vakaviin komplikaatioihin, kuten näön menetykseen, munuaisten vajaatoimintaan tai alaraajojen amputaatioon (World Health Organization 2016). Diabetespotilaiden riski sydän- ja verisuonisairauksiin on kahdesta kolmeen kertaa korkeampi kuin terveillä henkilöillä. Riski kasvaa yhdessä veren glukoosipitoisuuden nousun kanssa ja riskin kohoaminen voidaan havaita jo ennen varsinaista diabetesdiagnoosia. Tyypin 2 diabeetikolla komplikaatioita voi ilmetä jo diagnoosihetkellä, jos sairaus on ollut piilevänä pidemmän aikaa (Diabetesliitto 2017).

3. DIABETESMARKKERIT VERINÄYYTEISSÄ

3.1 Diabetesmarkkereiden tutkimusmenetelmät

Diabetesmarkkereita voidaan tutkia verenkierrosta muun muassa metaboliikan keinoin. Metabolomiikassa tutkitaan aineenvaihduntatuotteiden eli metaboliittien pitoisuuksia elimistön eri nesteistä (Bujak ym. 2015). Metabolomiikkatutkimukset voidaan jakaa kohdennettuun sekä kohdentamattomaan metaboliikkaan. Kohdennetussa metabolomiikassa etsitään tiettyjä ennalta tunnettuja yhdisteitä ja mitataan näiden pitoisuuksia hyvinkin tarkasti. Kohdentamattomassa metabolomiikassa puolestaan pyritään kartoittamaan satoja yhdisteitä, joiden erilaisten pitoisuuksien perusteella voidaan löytää uusia, mahdollisesti tiettyyn sairauteen liittyviä metaboliitteja.

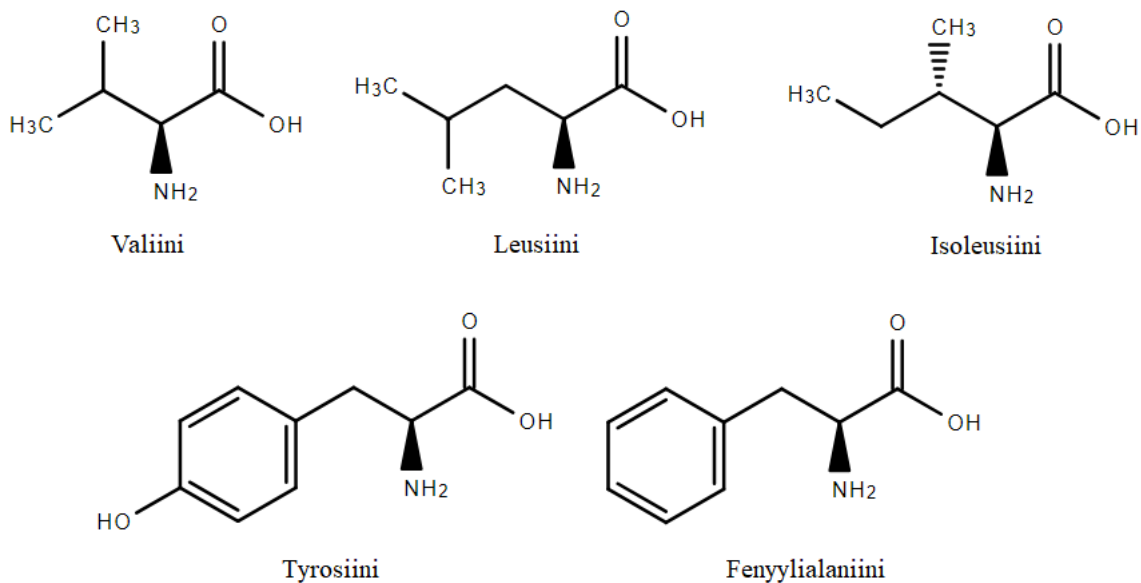
Useissa aiheen tutkimuksissa yhdisteitä on analysoitu verenkierrosta erilaisilla kromatografian ja massaspektrometrian menetelmillä. Yleisesti käytetty menetelmä on nestekromatografia yhdistettynä tandem-massaspektrometriin (McCormack ym. 2013, Cobb ym. 2016, Tulipani ym. 2016, Merino ym. 2018). Osassa tutkimuksissa on käytetty tavallisen nestekromatografian sijasta tehokkaampaa korkean erotuskyvyn nestekromatografia (Gall ym. 2010, Lustgarten ym. 2013, Ferrannini ym. 2013). Näiden ohella, aineen ominaisuuksista riippuen, osassa tutkimuksista pyrittiin löytämään laaja joukko biomarkkereita hyödyntämällä myös kaasukromatografiaa (Gall ym. 2010, Lustgarten ym. 2013).

Diabetesmarkkereita voidaan analysoida myös NMR-spektroskopian eli ydinmagneettisen resonanssispektroskopian avulla (Wurtz ym. 2013, Trico ym. 2017). Kyseinen menetelmä mahdollistaa aineiden erottamisen perustuen atomien ytimien käyttäytymiseen magneettikentässä. Immuunijärjestelmään liittyviä biomarkkereiden tutkimisessa voidaan puolestaan hyödyntää immunonefelometriaan perustuvia tutkimusmenetelmiä, joissa molekyylien tunnistaminen tapahtuu valon sironnan perusteella (Wlazlo ym. 2014, Bao ym. 2016).

3.2 Haaraketjuiset ja aromaattiset aminohapot

Haaraketjuisiin aminohappoihin (branched chain amino acids, BCAA) lasketaan rakenteensa puolesta kuuluvaksi välttämättömät aminohapot leusiini, valiini sekä isoleusiini (HMDB 2018). Jokaisella haaraketjuisella aminohapolla on oma metaboliareittinsä, mutta niiden kaikkien toiminta liittyy energiantuotantoon, stressiin ja lihasten aineenvaihduntaan. Tyypin 2 diabetesta ilmaisevista mahdollisista biomarkkereista haaraketjuiset aminohapot ovat yksi eniten tutkittu

yhdisteryhmä. Aromaatitset aminohapot puolestaan sisältävät rakenteessaan aromaattisen bentseenirenkaan. Mahdollisesti tyypin 2 diabetekseen liittyviä aromaattisia aminohappoja ovat tyrosiini ja fenyyialaniini, jotka ovat molemmat välttämättömiä aminohappoja. Näistä fenyyialaniini toimii elimistössä tyrosiinin esiasteena. Aromaatitset aminohappojen mahdollista soveltuvuutta tyypin 2 diabeteksen ja sen esiasteiden riskiä ilmaisevina biomarkkereina on tutkittu lähinnä yhdessä haaraketjuisten aminohappojen kanssa. Haaraketjuisten ja aromaattitset aminohappojen rakennekaavat on esitetty kuvassa 1.



Kuva1. Haaraketjuisten ja aromaattitset aminohappojen rakennekaavat (mukaiillen HMDB 2018).

Wang ym. (2011) pyrkivät metabolomiikkatutkimuksessaan etsimään mahdollisia tyypin 2 diabetekseen liittyviä metaboliitteja. Tutkimus koostui tapaus-verrokkiaineistosta, jonka lisäksi havaitut tulokset vahvistettiin etenevässä kohorttiaineistossa. Haaraketjuisten ja aromaattitset aminohappojen pitoisuuden todettiin korreloivan insuliiniresistenssin ja β -solujen toiminnan kanssa ja kohonnut pitoisuus voitiin havaita jopa 12 vuotta ennen diabeteksen puhkeamista. Isoleusiinin ja valiinin kohonnut pitoisuus pystyttiin yhdistämään kasvaneeseen tyypin 2 diabeteksen riskiin myös kohdennetussa metabolomiikkatutkimuksessa (Floegel ym. 2013). Eräässä kohorttitutkimuksessa puolestaan valiinin kohonneen pitoisuuden todettiin olevan yhteydessä insuliiniresistenssin kanssa painoindexistä riippumatta (Tulipani ym. 2016).

Haaraketjuisten aminohappojen kyvystä ennustaa tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden kehittymistä varhaisessa vaiheessa on hieman ristiriitaisia tutkimustuloksia. Wang ym. (2011) esittivät etenevän kohorttitutkimuksensa perusteella, että haaraketjuisten ja aromaattisten aminohappojen pitoisuuden nousu voi ennustaa tyypin 2 diabeteksen kehittymistä jo ennen perinteisillä menetelmillä havaittavaa insuliinin toiminnan häiriintymistä. Toisaalta Wang-Sattler ym. (2012) eivät pystyneet etenevässä kohorttitutkimuksessaan yhdistämään haaraketjuisia aminohappoja kohonneisiin kahden tunnin glukoosirasituskokeen tuloksiin. He totesivatkin, etteivät haaraketjuisten aminohappojen pitoisuudet välttämättä ilmaise insuliinitoiminnan häiriöitä erityisen varhaisessa vaiheessa, vaan aminohappojen pitoisuuden nousu saattaa ilmaista paremmin tyypin 2 diabeteksen kehittymistä vasta glukoosinsietokyvyn jo heikettyä.

Connelly ym. (2017) havaitsivat poikkileikkaustutkimuksessaan aiempien aihetta tutkineiden tutkimusten kanssa yhtenevästi haaraketjuisten aminohappojen ja insuliiniresistenssin välisen yhteyden. Kyseisessä tutkimuksessa tavoitteena oli selvittää myös, liittyykö yhteys adipokiinien eli rasvasolujen erittämien signaalintiproteiinien leptiinin ja adiponektiinin vaikutuksiin vai onko se havaittavissa näistä riippumatta. Leptiini ja adiponektiini olivat molemmat yksittäin yhteydessä insuliiniresistenssiin, mutta haaraketjuisten aminohappojen sekä insuliiniresistenssin välinen yhteys havaittiin myös leptiinistä ja adiponektiinistä huolimatta.

Yhdysvaltalaisessa poikkileikkaustutkimuksessa selvitettiin haaraketjuisten aminohappojen yhteyttä lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin 8-18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla (McCormack ym. 2013). Poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin yhteys veren kohonneiden BCAA-pitoisuuksien ja lihavuuden välillä sekä mahdollisesti itsenäinen yhteys BCAA-pitoisuuksien ja insuliiniresistenssin välillä. Tutkimuksessa toteutettiin samaisen aineiston 8-13-vuotiailla 18 kuukauden etenevä tutkimus, jonka perusteella kohonneet haaroittuneiden aminohappojen pitoisuudet saattavat ennustaa myös insuliiniresistenssin kehittymistä. Tyypin 2 diabeteksen matalan ilmaantumisen vuoksi lapsilla ja nuorilla ei pystytty tutkimaan haaroittuneiden aminohappojen ja varsinaisen diabeteksen välistä yhteyttä.

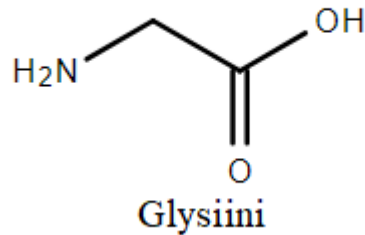
Terveillä nuorilla aikuisilla haaraketjuisten ja aromaattisten aminohappojen pitoisuudet pystyttiin yhdistämään eräässä tutkimuksessa sekä poikkileikkausasetelmassa, että kuuden vuoden seurannan jälkeen insuliiniresistenssin homeostaattisella mallilla (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) mitattuun insuliiniresistenssiin (Wurtz ym. 2013). HOMA on matemaattinen malli, jonka avulla voidaan arvioida insuliiniresistenssiä sekä β -

solujen toimintaa (Wallace ym. 2004). Kyseisen tutkimuksen poikkileikkausasetelmassa havaittu yhteys oli kaksi kertaa voimakkaampi miehillä kuin naisilla (Wurtz ym. 2013). Kaikki haaraketjuiset ja aromaattiset aminohapot ennustivat HOMA-IR:n kehitystä kuuden vuoden tarkastelujaksolla miehillä, mutta vain leusiini, valiini ja fenyylialaniini naisilla. Kuuden vuoden seurantajaksolla ei havaittu haaraketjuisten ja aromaattisten aminohappojen sekä paastoglukoosin välillä yhteyttä. Würtz ym. (2013) toteavat tulostensa perusteella haaraketjuisten ja aromaattisten aminohappojen mahdollisesti ilmaisevan insuliiniresistenssiä jo ennen häiriintynyttä paastoglukoosia.

Veren haaraketjuisten aminohappojen pitoisuuden ja tyypin 2 diabeteksen välistä yhteyttä on pyritty selvittämään myös geneettisiä variaatioita tutkimalla. Eräässä tutkimuksessa selvitettiin Mendelin randomisaation avulla yhteyden kausaalisuutta (Lotta ym. 2016). Mendelin randomisaatio tarkoittaa analyysimenetelmää, jossa tutkitaan biomarkkeriin liittyvien geneettisten varianttien yhteyttä tutkittavaan sairauteen. Geneettisten varianttien ja sairauden välinen yhteys vahvistaa teoriaa biomarkkerin ja sairauden välisestä kausaalisesta suhteesta. Lotta ym. (2016) totesivat analyysinsä perusteella haaraketjuisiin aminohappoihin liittyvien varianttien olevan yhteydessä tyypin 2 diabetekseen, ja siten tulos tukee käsitystä kyseisten aminohappojen ja diabeteksen välisen suhteen kausaalisuudesta. Xuan ym. (2018) puolestaan tutkivat viiden vuoden etenevässä poikkileikkaustutkimuksessaan haaraketjuisiin aminohappoihin liittyvän variantti rs1440581:n yhteyttä tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuuteen kiinalaisessa väestössä. Tutkimuksessa havaittiin variantin ja diabeteksen ilmaantuvuuden välillä merkittävä yhteys.

3.3 Glysiini

Glysiini on ei-vättämätön aminohappo, joka on osa DNA:n, fosfolipidien ja kollageenin rakenteita sekä osallistuu energian vapauttamiseen (HMDB 2018). Glysiini on noussut esille metabolomiikkatutkimuksissa potentiaalisena markkerina tyypin 2 diabeteksen esiasteiden ilmaisijaksi (Wang-Sattler ym. 2012, Tulipani ym. 2016). Glysiinin rakennekaava on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2. Glysiinin rakennekaava (mukaillen HMDB 2018).

Alentunut veren glysiinipitoisuus on yhdistetty sekä kohonneeseen paastotilan insuliinipitoisuuteen että sairaalloiseen lihavuuteen, jotka ovat molemmat varsinaisen diabeteksen kehittymisen riskitekijöitä (Tulipani ym. 2016). Wang-Sattler ym. (2012) havaitsivat glysiinipitoisuuksien olevan matalampia henkilöillä, joilla on heikentynyt glukoosinsieto tai tyypin 2 diabetes. Siten glysiini voi toimia ennustajana IGT:n ja tyypin 2 diabeteksen kehittymiselle. Kyseinen vaikutus havaittiin jopa seitsemän vuotta ennen taudin puhkeamista. Toisessa seitsemän vuoden etenevässä kohorttitutkimuksessa alentuneen glysiinipitoisuuden todettiin olevan yhteydessä myös kohonneeseen tyypin 2 diabeteksen ilmaantumiseen (Floegel ym. 2013).

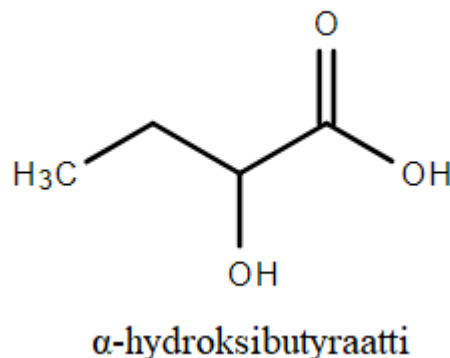
Eräässä poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin glysiinin olevan toimintakyvyltään heikentyneillä ikääntyneillä henkilöillä yhteydessä sekä rasvakudoksen määrään että insuliiniresistenssiin (Lustgarten ym. 2013). Alemman glysiinipitoisuuden todettiin olevan yhteydessä suurentuneeseen insuliiniresistenssiin, jota mitattiin HOMA-IR-mallin avulla. Samaisessa tutkimuksessa havaittiin myös alentuneen glysiinipitoisuuden olevan yhteydessä kasvaneeseen lihastenvälisen ja vatsaontelon rasvakudoksen määrään sekä vähentyneeseen ihonalaiseen rasvakudokseen. Tämä tukee käsitystä siitä, että eri rasvakudoksilla on toisistaan poikkeava yhteys insuliinisensitiivisyyteen.

Merino ym. (2018) tutkivat etenevässä kohorttitutkimuksessaan mahdollisia biomarkkereita henkilöillä, joilla oli lähtötilanteessa normaali paastoglukoosi, ja joille kehittyi tyypin 2 diabetes 20 vuoden tarkastelujakson aikana. Tutkimuksessa todettiin 19 metaboliitin muodostaman kokonaisuuden, johon myös glysiini sisältyi, ennustavan tyypin 2 diabeteksen riskiä tavanomaisia riskitekijöitä paremmin. Lisäksi typen metaboliareittiin liittyvien glysiinin sekä fenyylialaniinin todettiin olevan yhteydessä kasvaneeseen diabeteksen riskiin. Muutokset typen metaboliareitissä saattavat olla yhteydessä tyypin 2 diabeteksen varhaiseen

patogeneesiin. Kyseisessä tutkimuksessa myös geneettisesti kohonneen glysiinipitoisuuden todettiin pienentävän todennäköisyyttä sairastua tyypin 2 diabetekseen.

3.4 α -Hydroksibutyraatti

α -Hydroksibutyraatti on α -ketobutyraatin valmistuksen oheistuotteena syntyvä orgaaninen happo, jota muodostuu lähinnä maksakudoksessa (HMDB 2018). Viime vuosina kohonnuttua α -hydroksibutyraattipitoisuutta on alettu tutkimaan mahdollisena biomarkkerina tyypin 2 diabeteksen riskille ja kehittymiselle. Kohonnut pitoisuus on yhdistetty mahdollisesti lisääntyneeseen oksidatiiviseen stressiin (Gall ym. 2010). α -Hydroksibutyraatin metaboliareitti liittyy aminohappojen kataboliaan sekä glutationin synteesiin (Ferrannini ym. 2013). Yhdisteen rakennekaava on esitetty kuvassa 3.



Kuva 3. α -Hydroksibutyraatin rakennekaava (mukaillen HMDB 2018).

Kohonnut α -hydroksibutyraattipitoisuus on eräässä kohorttiaineistossa yhdistetty sekä heikentyneeseen glukoosinsietoon että insuliiniresistenssiin (Gall ym. 2010). Kyseisessä aineistossa todettiin α -hydroksibutyraatin ilmaisevan heikentyneitä glukoosinsietoa itsenäisesti sekä yhdessä insuliiniresistenssin kanssa. Myös Cobb ym. (2016) totesivat kohdennetussa metabolomiikkatutkimuksessaan kohonneen α -hydroksibutyraattipitoisuuden olevan yhteydessä heikentyneeseen glukoosinsietoon. α -Hydroksibutyraatilla ei nähty olevan yhteyttä kohonneeseen paastoglukoosiin. Yhdessä muiden biomarkkereiden kanssa α -hydroksibutyraatti voi olla potentiaalinen markkeri insuliiniresistenssin ja heikentyneen glukoosinsiedon tunnistamisessa nykyisiä diagnostiikkakeinoja aikaisemmassa vaiheessa (Gall ym. 2010)

Eräässä etenevässä kohorttitutkimuksessa havaittiin 9,5 vuoden tarkastelujakson aikana tyypin 2 diabetekseen sairastuneiden alkutilanteen veren α -hydroksibutyraattipitoisuuden olleen korkeampi verrattuna terveenä säilyneiden vastaaviin pitoisuuksiin (Ferrannini ym. 2013). Kohonnut α -hydroksibutyraattipitoisuus saattaa siis ennustaa tyypin 2 diabeteksen kehittymistä. *In vitro* –kokeessa todettiin α -hydroksibutyraatin inhiboivan haiman β -soluissa tapahtuvaa insuliinin eritystä, mikä kertoo sen mahdollisesta vaikutusmekanismista. Syy-seuraussuhdetta ja tarkkoja mekanismeja on kuitenkin vielä mahdotonta arvioida tarkasti pelkkien kohortti- ja *in vitro* –tutkimusten perusteella.

α -Hydroksibutyraatin mahdollista vaikutusta tyypin 2 diabetekseen tutkittiin eräässä poikkileikkaustutkimuksessa vertaamalla kohonneen α -hydroksibutyraattipitoisuuden ja yhden tunnin glukoosirasituskokeen tulosten välistä yhteyttä (Varvel ym. 2014). Tutkimuksessa todettiin kohonneen pitoisuuden olevan vahvasti yhteydessä epänormaaleihin yhden tunnin glukoosirasituskokeen tuloksiin sekä myös insuliiniresistenssiin, häiriintyneeseen insuliinin eritykseen ja häiriintyneeseen veren glukoosipitoisuuden säätelyyn. α -Hydroksibutyraatti voi toimia itsenäisenä indikaattorina yhden tunnin glukoosirasituskokeen kohonneille tuloksille myös kliinisessä käytössä. Toisaalta Suomessa yhden tunnin glukoosirasituskoetta ei voida käyttää diabeteksen tai sen esiasteiden diagnosoinnissa, koska kyseiselle kokeelle ei ole asetettu viitearvoja (Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018).

Nuorilla henkilöillä perinteiset glukoosirasituskokeet eivät ilmaise tyypin 2 diabetesta yhtä tehokkaasti kuin aikuisilla, minkä vuoksi muita glukoosinsietokykyä kuvaavia markkereita on pyritty etsimään myös lapsilla ja nuorilla (Trico ym. 2017). Eräässä poikkileikkaustutkimuksessa todettiin kohonneen α -hydroksibutyraattipitoisuuden olevan yhteydessä heikentyneeseen insuliinisensitiivisyyteen 8-18-vuotiailla. Samaisen tutkimuksen osa-aineistossa todettiin kahden vuoden seuranta-ajan jälkeen alkutilanteen kohonneen α -hydroksibutyraattipitoisuuden olevan yhteydessä glukoosinsietokyvyn heikentymiseen. Myös α -hydroksibutyraatin ja haaraketjuisten aminohappojen yhtäaikaisesti kohonneen pitoisuuden todettiin olevan yhteydessä insuliinisensitiivisyyden heikentymiseen.

3.5 Muut

Edellä mainittujen tyypin 2 diabetesta tai sen esimuotoja ilmaisevien biomarkkerien lisäksi on tutkittu myös muita mahdollisia markkereita. Useita eri yhdisteitä on noussut esille yksittäisissä tutkimuksissa, mutta näiden osalta tarvitaan lisää tutkimusta niiden merkityksen ja yhteyden selvittämiseksi.

Linoleoyylyglyserofosfokoliini (linoleoylglycerophosphocoline, L-GPC) on plasmasta löytyvä lysofosfolipidi, jota on tutkittu potentiaalisena biomarkkerina insuliiniresistenssille ja tyypin 2 diabetekselle (Perez-Matos ym. 2017). Ferranini ym. (2013) totesivat L-GPC:n mahdolliseksi tyypin 2 diabeteksen riskiä ilmaisevaksi biomarkkeriksi tarkastellessaan kahta erillistä kohorttiaineistoa. Molemmissa aineistossa havaittiin alkutilanteen L-GPC-pitoisuuden olleen matalampi niillä henkilöillä, joille kehittyi IGT tai tyypin 2 diabetes kolmen ja 9,5 vuoden tarkastelujakson aikana. Toisessa kahta kohorttiaineistoa analysoineessa tutkimuksessa todettiin alentuneen L-GPC:n pitoisuuden olevan yhteydessä heikompaan glukoosinsietoon (Cobb ym. 2016). Näistä kohorteista vain toisessa L-GPC:n havaittiin olevan yhteydessä myös paastoglukoosin sekä yhdistettynä glukoosinsiedon ja paastoglukoosin kanssa. Pérez-Matos ym. (2017) puolestaan havaitsivat poikkileikkaustutkimuksessaan negatiivisen yhteyden insuliiniherkkyyden sekä koko elimistön yhteenlasketun glukoosin hävittämiskyvyn välillä. Lisäksi he totesivat, että tutkittavilla, joilla veren L-GPC-pitoisuudet olivat suuremmat, glukoosin hävittäminen aterian jälkeen oli tehokkaampaa. Näiden havaintojen perusteella L-GPC saattaa toimia insuliiniresistenssiä ilmaisevana biomarkkerina.

Komplementti C3 on immuunipuolustuksen komplementtijärjestelmässä esiintyvä proteiini, jonka on todettu olevan yhteydessä tyypin 2 diabeteksen ilmaantumiseen kuuden ja seitsemän vuoden etenevissä kohorttitutkimuksissa (Engstrom ym. 2005, Wlazlo ym. 2014). Wlazlo ym. (2014) totesivat tutkimuksessaan, että plasman kohonnut komplementti C3 –pitoisuus saattaa olla yhteydessä kohonneeseen insuliiniresistenssiin ja sitä kautta tyypin 2 diabeteksen kehittymiseen. Komplementti C3:n on todettu olevan myös yhteydessä esidiabeteksen ilmenemiseen ja nostavan riskiä esidiabeteksen kehittymiseen (Bao ym. 2016). Kyseisessä tutkimuksessa esidiabeteksella tarkoitettiin tilaa, jossa henkilöllä on joko IGT tai IFG. Komplementtijärjestelmän ja diabeteksen yhteyden vuoksi tulehdusta vähentävät toimet saattavat olla hyödyllisiä esidiabeteksen ja tyypin 2 diabeteksen kehittymisen ehkäisyssä.

4. POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli selvittää mitä verenkierrosta mitattavia biomarkkereita on pystytty yhdistämään kohonneeseen riskiin sairastua tyypin 2 diabetekseen tai sen esiasteisiin. Tarkastelluista tutkimuksista nousivat vahvimmin esille haaraketjuiset ja aromaattiset aminohapot, glysiini sekä α -hydroksibutyraatti. Näiden lisäksi myös plasman LGP-C- ja komplementti C3-pitoisuuksilla vaikuttaisi olevan mahdollinen yhteys tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden kohonneeseen riskiin.

Tarkastelluista biomarkkereista haaraketjuisista ja aromaattisista aminohapoista löytyi eniten tutkimusnäyttöä. Plasman kohonneet haaraketjuisten aminohappojen pitoisuudet on yhdistetty useissa tutkimuksissa kohonneeseen tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden riskiin (Wang ym. 2011, Floegel ym. 2013, Tulipani ym. 2016, Connelly ym. 2017). Etenevissä tutkimuksissa kohonnut pitoisuus voitiin havaita jopa 12 vuotta ennen varsinaista tyypin 2 diabeteksen diagnosoimista. Yhteys kohonneiden veren haaraketjuisten ja aromaattisten aminohappojen sekä insuliiniresistenssin välillä on havaittu myös lapsilla, nuorilla sekä nuorilla aikuisilla (McCormack ym. 2013, Wurtz ym. 2013).

Haaraketjuisten aminohappojen ja tyypin 2 diabeteksen välistä mahdollista syy-seuraussuhdetta on pyritty selvittämään myös geenitutkimusta hyödyntäen (Lotta ym. 2016, Xuan ym. 2018). Kyseisten tutkimusten tulokset puoltavat kausaalisen suhteen olemassa oloa.

Matalien glysiinipitoisuuksien on todettu olevan yhteydessä kohonneeseen paastoinsuliiniin, insuliiniresistenssiin, IGT:seen sekä tyypin 2 diabeteksen ilmaantumiseen (Wang-Sattler ym. 2012, Lustgarten ym. 2013, Tulipani ym. 2016). Yhteys tyypin 2 diabeteksen ilmaantumiseen havaittiin kahdessa eri tutkimuksessa jopa seitsemän vuotta ennen sairauden diagnosoimista (Wang-Sattler ym. 2012, Floegel ym. 2013). Glysiinin on havaittu myös olevan osa useamman biomarkkerin kokonaisuutta, joka mahdollisesti voisi ilmaista tyypin 2 diabeteksen riskiä nykyisiä diagnosointimenetelmiä paremmin (Merino ym. 2018).

Glysiiniä käsitelleissä tutkimuksissa mitatut diabetesta tai sen esiasteita kuvaavat määreet poikkesivat toisistaan. Esimerkiksi Tulipani ym. (2016) tutkivat glysiinipitoisuuksien ja paastoinsuliinipitoisuuksien välistä yhteyttä, kun taas Wang-Sattler ym. (2012) mittasivat heikentynyttä glukoosinsietoa sekä diabeteksen ilmaantumista. Tämä toisaalta vahvistaa näyttöä siitä, että glysiinipitoisuudet todella pystyisivät kuvaamaan tyypin 2 diabeteksen riskiä,

eivätkä ainoastaan yksittäisiä tiloja kuten insuliiniresistenssiä tai heikentyntä glukoosinsietoa. Toisaalta tutkimusnäyttöä yksittäisten tilan osalta ei ole kovin paljoa.

α -Hydroksibutyraatti on yhdistetty kohorttitutkimuksissa heikentyneeseen glukoosinsietoon, insuliiniresistenssin ja tyypin 2 diabetekseen (Gall ym. 2010, Ferrannini ym. 2013, Cobb ym. 2016). Lapsilla α -hydroksibutyraatin on todettu olevan yhteydessä heikompaan insuliinisensitiivisyyteen sekä glukoosinsiedon heikentymiseen (Trico ym. 2017). Kyseisen biomarkkerin on myös todettu mahdollisesti olevan potentiaalinen indikaattori yhden tunnin glukoosirasituskokeelle (Varvel ym. 2014). α -Hydroksibutyraattia käsitelleet tutkimukset ovat keskittyneet lähinnä havainnoimaan yhdisteen kohonneen pitoisuuden ja tyypin 2 diabeteksen sekä sen esiasteiden välistä yhteyttä. Siten mahdollisesta syy-seuraussuhteesta ei ole saatavilla näyttöä.

Edellä mainittujen yhdisteiden lisäksi myös L-GCP ja komplementti C3 on yhdistetty tyypin 2 diabetekseen tai sen esiasteisiin. L-GCP:llä on kohorttiaineistoissa havaittu olevan negatiivinen yhteys IGT:seen ja tyypin 2 diabetekseen sekä insuliiniherkkyyteen (Ferrannini ym. 2013, Cobb ym. 2016, Perez-Matos ym. 2017). Immuunijärjestelmän komplementti C3:n kohonneet pitoisuudet puolestaan on yhdistetty lisääntyneeseen esidiabeteksen ja tyypin 2 diabeteksen ilmaantumiseen (Engstrom ym. 2005, Wlazlo ym. 2014, Bao ym. 2016). Edellä mainittujen biomarkkereiden osalta tutkimusnäyttö on kuitenkin vielä melko rajallista.

Lähes kaikki aihetta käsittelevät tutkimukset ovat poikkileikkaustutkimuksia tai eteneviä kohorttitutkimuksia. Aiheen tutkiminen kokeellisesti on haastavaa. Myöskään tarkkoja biokemiallisia metaboliareittejä tyypin 2 diabeteksen taustalla ei täysin tunneta. Tämän vuoksi havainnot puoltavat lähinnä eri yhdisteiden ja diabeteksen tai sen esiasteiden välisiä yhteyksiä. Syy-seuraussuhteiden selvittäminen vaatisi monipuolisempia tutkimusmenetelmiä sekä biokemiallisten reittien laajempaa ymmärtämistä. Esimerkiksi Ferranini ym. (2013) esittivät artikkelissaan osittain vielä hypoteettisia mahdollisuuksia α -hydroksibutyraatin metaboliareitin ja tyypin 2 diabeteksen välillä.

Käsiteltyjen tutkimusten otoskoot vaihtelivat kymmenistä tutkittavista jopa kymmeneen tuhansiin tutkittaviin. Useassa tutkimuksessa oli käytetty suuria kohorttiaineistoja ja osassa tutkimuksissa käytetyt aineistot olivat samoja. Suuret aineistot lisäävät tulosten luotettavuutta etenkin, kun kyseessä on kohorttitutkimus. Saman aineiston käyttäminen eri tutkimuksissa ja osittain eri analyysimenetelmin lisää tulosten luotettavuutta. Toisaalta tällöin kyseisen aineiston

erityispiirteet saattavat korostua, kun samaisia tutkittavia on käytetty useammassa eri tutkimuksessa.

Esimerkiksi Merino ym. (2018) tutkivat mahdollisia biomarkkereja suurempana kokonaisuutena. Kyseisessä tutkimuksessa todettiin 19 eri markkerin muodostaman kokonaisuuden ilmaisevan tyypin 2 diabeteksen riskiä tavanomaisia riskitekijöitä paremmin. Tulevaisuudessa tämänkaltaiset useamman biomarkkerin muodostamat kokonaisuudet saattaisivat olla yksittäisiä biomarkkereita potentiaalisempia tyypin 2 diabeteksen riskin ilmaisijoita. Yhtenä haasteena tyypin 2 diabeteksen riskiä kuvaaviin biomarkkereihin liittyen on se, kuinka tutkimusten tuloksia pystytään jatkossa mahdollisesti hyödyntämään myös kliinisessä työssä.

Tutkimusten vertailtavuuteen vaikuttavat erilaiset tutkimusmenetelmät, tutkimusaineistot ja käsitteiden määrittely. Suurimmassa osassa tutkimuksista mahdollisia biomarkkereita on mitattu neste- tai kaasukromatografian ja massaspektrometrin avulla. Osassa tutkimuksissa kuitenkin käytettiin muita analysointimenetelmiä. Myös vaihtelevat tilastolliset analysointimenetelmät voivat vaikuttaa tutkimusten tulosten vertailtavuuteen.

Tutkimuksissa mitatut tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden riskiä kuvaavat tilat vaihtelevat jonkin verran. Joissakin tutkimuksissa mitattiin suoraan tyypin 2 diabeteksen ilmaantumista, kun taas toisissa IGT:n, IFG:n tai IR:n kehittymistä. Myös käsitteiden määrittely on hieman poikkeavaa eri tutkimuksissa. Esimerkiksi Bao ym. (2015) määrittelivät tutkittavalla olevan esidiabetes, jos hänellä on IGT, IFG tai veren HbA_{1C}-arvo 39-46 mmol/mol, kun taas Tulipani ym. (2016) määrittelivät esidiabeteksen paastoglukoosin ja insuliiniresistenssin perusteella. Jo pelkästään IGT:n ja IFG:n viitearvot ovat toisistaan poikkeavat Maailman terveysjärjestö WHO:n ja American Diabetes Associationin antamissa ohjeistuksissa (Tyypin 2 diabetes Käypä hoito-suositus 2018).

Myös tutkimusaineistot olivat erilaisia eri tutkimuksissa. Aihetta on tutkittu muun muassa eri etnisillä ryhmillä sekä eri ikäisillä henkilöillä. Joissakin tutkimuksissa oli taustatietojen yhteydessä selvitetty tutkittavien ruokavaliota esimerkiksi frekvenssikyselyn avulla. Osassa tutkimuksista tutkittiin henkilöitä, joilla glukoosiaineenvaihdunta oli jo lähtökohtaisesti häiriintynyt, kun taas toisissa tutkimuksissa tutkittaviksi hyväksyttiin vain alkutilanteessa normaalin glukoosiaineenvaihdunnan omaavia henkilöitä. Monipuoliset aineistot lisäävät näyttöä sille, että jokin tietty biomarkkeri todella ilmaisee tyypin 2 diabeteksen riskiä ja

parantavat tulosten yleistettävyyttä. Toisaalta tämä myös hankaloittaa tutkimusten vertailtavuutta ja tulokset saattavat olla osin ristiriitaisia.

Käsiteltyjen tutkimusten tulokset olivat melko yhteneviä. Toisaalta useissa kohdentamattoman metaboliikan tutkimuksissa tutkittiin suurta määrää mahdollisia biomarkkereita ja artikkelit käsittelevät niitä yhdisteitä, joilla havaittiin olevan yhteys tyypin 2 diabetekseen. Harvinaisempaa on raportointi niistä yhdisteistä, joilla ei ole havaittu yhteyttä tutkittuun sairauteen. Tämä johtunee siitä, että tutkimus on vielä useiden yhdisteiden osalta melko alkuvaiheessa ja painottuu nimenomaan uusien mahdollisten biomarkkerien etsimiseen sekä niiden ja diabeteksen välisien yhteyksien havaitsemiseen.

5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tyypin 2 diabeteksen riskiä kuvaavia biomarkkereita käsitteleviä tutkimuksia tarkasteltaessa mahdollisista markkereista vahvimmin esille nousivat haaraketjuiset ja aromaattiset aminohapot, α -hydroksibutyraatti sekä glysiini. Myös komplementti C3 sekä L-GCP nousivat esille useammissa tutkimuksissa mahdollisina tyypin 2 diabeteksen riskiä ilmaisevina yhdisteinä. Yhteyksiä on havaittu biomarkkereiden ja tyypin 2 diabeteksen välillä, mutta myös diabeteksen esiasteiden kuten IGT:n, IFG:n ja insuliiniresistenssin osalta. Kyseiset biomarkkerit saattavat siis ilmaista henkilön suurentunutta riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen, mutta myös sen esiasteisiin tai esiasteiden kehittymistä varsinaiseksi sairaudeksi.

Kokonaisuudessaan tyypin 2 diabeteksen tai sen esiasteiden riskiä ilmaisevien biomarkkereiden tutkiminen on kuitenkin vielä melko varhaisessa vaiheessa. Lisää tutkimusta tarvitaan etenkin syy-seuraussuhteiden osoittamiseksi sekä tarkkojen metaboliareittien ymmärtämiseksi. Myös mahdolliset useiden biomarkkereiden muodostamat kokonaisuudet tyypin 2 diabeteksen riskin ilmaisijoina vaativat lisätutkimusta.

LÄHTEET

Bao X, Xia Y, Zhang Q. Elevated serum complement C3 levels are related to the development of prediabetes in an adult population: the Tianjin Chronic Low-Grade Systematic Inflammation and Health Cohort Study. *Diabet Med* 2016;33:446-453.

Bujak R, Stuck-Lewicka W, Markuszewski MJ, Kaliszan R. Metabolomics for laboratory diagnostics. *J Pharm Biomed Anal* 2015;113:108-120.

Cobb J, Eckhart A, Motsinger-Reif A, Carr B, Groop L, Ferranini E. alpha-Hydroxybutyric Acid Is a Selective Metabolite Biomarker of Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2016;39:988-995.

Connelly MA, Wolak-Dinsmore J, Dullaart RPF. Branched Chain Amino Acids Are Associated with Insulin Resistance Independent of Leptin and Adiponectin in Subjects with Varying Degrees of Glucose Tolerance. *Metab Syndr Relat Disord* 2017;15:183-186.

Diabetesliitto. Tyypin 2 diabetes. 2017. https://www.diabetes.fi/diabetes/tyypin_2_diabetes (luettu 7.6.2018).

Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005;54:570-575.

Eskelinen S. Glukoosi. Kirjassa: Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016.

Eskelinen S. Glukoosikoe, oraalinen, lyhyt, eli ”sokerirasituskoe” (Pt-Gluk-R). Kirjassa Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016.

Eskelinen S. Hemoglobiini HbA1c (B-HbA1c). Kirjassa: Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016.

Ferrannini E, Natali A, Camastra S ym. Early metabolic markers of the development of dysglycemia and type 2 diabetes and their physiological significance. *Diabetes* 2013;62:1730-1737.

Floegel A, Stefan N, Yu Z ym. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach. *Diabetes* 2013;62:639-648.

Gall WE, Beebe K, Lawton KA ym. Alpha-Hydroxybutyrate is an Early Biomarker of Insulin Resistance and Glucose Intolerance in a Nondiabetic Population. *PLoS One* 2010;5:e10883.

HMDB. The Human Metabolome Database. 2018. <http://www.hmdb.ca/> (luettu: 28.6.2018)

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE ym. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

Lotta LA, Scott RA, Sharp SJ ym. Genetic Predisposition to an Impaired Metabolism of the Branched-Chain Amino Acids and Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomisation Analysis. *PLoS Med* 2016;13:e1002179.

Lustgarten MS, Price LL, Phillips EM, Fielding RA. Serum glycine is associated with regional body fat and insulin resistance in functionally-limited older adults. *PLoS One* 2013;8:e84034.

Mäkinen S, Skrobuk P, Nguyen YH, Koistinen H. Insuliiniresistenssin mekanismit. *Aikakauskirja Duodecim* 2013;129:2115-22.

McCormack SE, Shaham O, McCarthy MA ym. Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents. *Pediatr Obes* 2013;8:52-61.

Merino J, Leong A, Liu CT ym. Metabolomics insights into early type 2 diabetes pathogenesis and detection in individuals with normal fasting glucose. *Diabetologia* 2018;61:1315-1324.

Perez-Matos MC, Morales-Alvarez MC, Toloza FJK ym. The Phospholipid Linoleoylglycerophosphocholine as a Biomarker of Directly Measured Insulin Resistance. *Diabetes Metab J* 2017;41:466-473.

Saraheimo M. Tyypin 2 diabetes. Kirjassa: Iilanne-Parikka P, Ronnema T, Saha M, Sane T, toim. *Diabetes*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, Diabetesliitto 2011, s. 30-32

Strimbu K, Tavel JA. What are Biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:463-466.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Diabeteksen kustannukset. 2016.
<https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/diabetes/diabeteksen-kustannukset> (luettu 13.6.2018).

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Diabeteksen yleisyys. 2015.
<https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/diabetes/diabeteksen-yleisyys> (luettu 13.6.2018).

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Tyypin 2 diabeteksen riskitekijät. 2014.
<https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/diabetes/tyypin-2-diabeteksen-riskitekijat> (luettu 16.6.2018).

Trico D, Prinsen H, Giannini C ym. Elevated alpha-Hydroxybutyrate and Branched-Chain Amino Acid Levels Predict Deterioration of Glycemic Control in Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2473-2481.

Tulipani S, Palau-Rodriguez M, Minarro Alonso A ym. Biomarkers of Morbid Obesity and Prediabetes by Metabolomic Profiling of Human Discordant Phenotypes. *Clin Chim Acta* 2016;463:53-6.

Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG ym. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.

Tyypin 2 diabetes. Käypä hoito-suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Päivitetty 2018.

Varvel SA, Pottala JV, Thiselton DL ym. Serum alpha-hydroxybutyrate (alpha-HB) predicts elevated 1 h glucose levels and early-phase beta-cell dysfunction during OGTT. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;2:e000038.

Virkamäki A, Niskanen L. Glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden diagnostiset kriteerit ja diabeteksen luokittelu. Kirjassa: Välimäki M, Sane T, Dunkel L, toim. Endokrinologia. Helsinki: Duodecim 2010.

Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27:1487-1495.

Wang TJ, Larson MG, Vasan RS ym. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med* 2011;17:448-453.

Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C ym. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. *Mol Syst Biol* 2012;8:615.

Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I ym. Complement factor 3 is associated with insulin resistance and with incident type 2 diabetes over a 7-year follow-up period: the CODAM Study. *Diabetes Care* 2014;37:1900-1909.

World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva: WHO 2016.
<http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (luettu: 3.6.2018).

Wurtz P, Soininen P, Kangas AJ ym. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care* 2013;36:648-655.

Xuan L, Hou Y, Wang T ym. Association of branched chain amino acids related variant rs1440581 with risk of incident diabetes and longitudinal changes in insulin resistance in Chinese. *Acta Diabetol* 2018;55:901-908.