
Genetiken vid typ 2-diabetes – kommer vi något närmare?

LEIF GROOP

Typ 2-diabetes (T2D) brukade kallas för genetikens mardröm, men under de senaste åren har bilden om inte klarnat så ljusnat betydligt. Mycket av det här kan tillskrivas den snabba teknologikutvecklingen och introduktionen av s.k. helgenomkartläggningar (Genome Wide Association Studies, GWAS).

År 2007 publicerades fem GWAS om genetiken vid T2D, och 10 gener kunde visas vara tydligt associerade med risk för T2D (TCF7L2, PPARG, KCJN11, CDKAL1, IGFBP2, CDKN2A/CDKN2B, HHEX, SCL30A8, FTO och WFS1). Med stora meta-analyser av upp till 60 000 patienter har den här siffran senare ökat till över 40 genvarianter. De flesta av de här genvarianterna ser ut att försämra betacellernas förmåga att öka sin insulinproduktion för att kompensera för det ökade insulinbehovet som ökad vikt och ökad insulinresistens medför. I motsats till vad vi tidigare har trott, påverkade få av dem insulinresistensen. Även om de här genvarianterna kan förklara högst 15 procent av ärftheten vid T2D har vi lärt oss mycket



FÖRFATTAREN

MKD **Leif Groop** är professor i diabetes och endokrinologi vid Lunds universitets Diabetescenter och överläkare på Endokrinologiska kliniken vid universitetssjukhuset i Malmö.

nytt om biologin kring patogenesen vid T2D. Den variant som har störst effekt, TCF7L2, reglerar en transkriptionsfaktor som ser ut att påverka celledöd och proliferation i betacellerna. Intressant är att riskvarianten finns i en kromosomregion av öppet kromatin, vilket gör det möjligt för proteiner att binda till den. Den skyddande varianten är däremot gömd av kromatinhöljet. En annan genvariant i melatoninreceptor 1B ser ut att öka melatoninets insulinhämmande effekt, kanske för att skydda kroppen mot hypoglykemi under natten när melatonin koncentrationerna är som högst. Variation i genen för alfa-2-adrenerga receptorn (ADRA2) ökar också effekt av adrenalin på betaceller och hämmar därigenom insulinsekretionen, en effekt som kan neutraliseras genom en hämmare av ADRA2, yohimbin. Slutligen visade sig en variant i receptorn för glucose-dependent insulinotrophic peptide (GIPR) ha effekt i såväl pankreas som fett och blodkärl och kan eventuellt kasta nytt ljus över den dramatiska förbättring i glukostolerans man ser efter fetmakirurgi som kopplar bort de GIP-producerande K-cellerna i proximala tunntarmen.

Det är dock för tidigt att börja använda den genetiska informationen för prediktion av individuell sjukdomsrisk. Det blir däremot viktigt att kliniskt utvärdera dess betydelse för sjukdomsprogression, utveckling av komplikationer och behandlingssvar. De närmaste åren med stark utveckling av sekvenseringstekniken kommer säkert också att svara på frågan om resten av ärftheten förklaras med ovanligare genvarianter med starkare effekt eller genom samspel (epistas) av kända genvarianter, något som gängse analysmetoder har varit dåliga på att klarlägga.

Prof. Leif Groop
Lunds universitets Diabetescentrum
Malmö
Sverige
leif.groop@med.lu.se