
På jakt efter orsakerna till typ 2-diabetes

Leif Groop

Kunskapen om typ 2-diabetes har ökat enormt under de senaste åren. Ännu för 20 år sedan var det otänkbart att behandla patienten med insulin eller, än värre, med en kombination av insulin och tabletter – behandlingsformer som i dag är daglig rutin. Inte heller egenkontroll av blodsockret ansågs etiskt acceptabelt. I dag är kännedomen av patofysiologin vid denna sjukdom god och utgör grunden för en rationell behandling. Inom forskning som berör typ 2-diabetes ligger frontlinjen vid kartläggningen av sjukdomens genetiska bakgrund.

Jakten efter orsakerna till typ 2-diabetes började i Närpes i början på 1970-talet. På den tiden kännetecknades diabetesmottagningen av en lång kö av patienter som väntade utanför laboratoriet med sina urinprover. Typ 2-diabetes var en banal sjukdom som moster Svea insjuknade i på gamla dar. Behandlingen var relativt enkel: sockerbegränsning och tabletter. Därför hade också den statliga sockersjukekommittén lagt ansvaret för vården av typ 2-diabetes på hälsovårdscentralerna.

Men var det verkligen så enkelt? Tablettsvikt var vanligt, men eftersom vi inte hade något annat mått på metabol kontroll än urinsocker, var vi länge lyckligt ovetande om det. Begreppet insulinresistens introducerades, och eftersom alla typ 2-diabetiker var insulinresistenta ansågs insulinbehandling kontraindicerad. Alla patienter betedde sig ändå inte på samma sätt – ibland var vi ändå tvungna att tillgripa insulinbehandling eller en kombination av insulin och tabletter (1). Så var också fallet för en 39-årig kvinna med kraftig hereditär belastning för diabetes. Den hereditära belastningen styrkte ytterligare misstanken om typ 2-diabetes, mer än hälften av alla typ 2-diabetiker hade en annan diabetiker i familjen. Nu tjugo år senare vet vi att orsaken till hennes diabetes var en mutation i en transkriptionsfaktor HNF1 α (2).

Diabetessköterskor och hemmakontroll av blodsocker

Det var uppenbart att det inte gick att sköta diabetes genom att mäta patientens urinsocker var tredje månad. Dessutom var det i praktiken omöjligt att lära ut något om sjukdomen under de 15 minuter hälsocentralläkaren hade avsatt för sina patienter. Diabetessköterskorna blev räddningen. Med ett stipendium från kommunalläkarföreningen i Finland gjorde jag och diabetessköterskan 1974 ett studiebesök till vårdcentralen i Dalby utanför Lund. Det viktigaste var att lära patienten att sköta sig själv i sin egen

FÖRFATTAREN

Leif Groop är professor i endokrinologi vid Lunds universitet. Han började sin bana som hälsocentralläkare i Närpes och blev specialist i intern medicin vid Helsingfors universitetscentralsjukhus. Han verkade därefter som uppskattad lärare för den svenskspråkiga kursen vid IV medicinska kliniken. 1984–1986 arbetade han vid Yale university och utnämndes 1993 till professor i Lund.

omgivning (3). Hur förvånad blev jag inte när en äldre man med diabetes som alltid haft urusla blodsockervärden en dag kom till mottagningen med i det närmaste normalt blodsocker. Diabetessköterskan visste svaret. Hon hade gjort ett hembesök hos änklungen vars diet bestod av endast länkkorv. Hon lärde honom att tillreda två alternativa rätter; svårare än så var det inte.

Det stora problemet var avsaknaden av tillförlitliga mått på metabol kontroll. Ett högt blodsocker på morgonen kunde ju vara tecken på ett lågt blodsockervärde under natten. Vi lånade därför ut blodsockermätare till patienterna för att få dygnsprofiler med egenkontroll (4). Det ansågs dock i mitten på 70-talet oetiskt att låta patienterna själva mäta sitt blodsocker. Men det dröjde bara några år innan egenkontroll av blodsocker och HbA_{1c} revolutionerade diabetesbehandlingen och öppnade våra ögon för riktig metabol kontroll.

Långsamt progredierande autoimmun diabetes (LADA)

Vid III och IV medicinska klinikerna i Helsingfors fortsatte vi sökandet efter orsakerna till typ 2-diabetes. Det blev alltmer uppenbart att typ 2-diabetes var en heterogen sjukdom (5). Vi var rätt förbryllade när en 78-årig kvinna, som insjuknat i diabetes ett år tidigare kom in till jourpolikliniken i ketoacidosis. Svaret fanns i frysen. Ett serumprov taget vid sjukdomsdebuten visade höga titrar av öcellsantikroppar. Det blev uppenbart att en ansenlig grupp patienter (ca 10 %) som fått diagnosen typ 2-diabetes i själva verket hade en långsamt progredierande form av autoimmun diabetes (6–9).

Majoriteten av typ 2-diabetikerna var emellertid överviktiga och insulinresistenta. Mer än hälften av dem hade hypertension, och hypertensionen var klart förknippad med insulinresistens (5). Det blev allt mer uppenbart att insulinresistensen inte berodde på minskad bindning av insulin till sin receptor. Detta var snarast ett sekundärt fenomen till följd av höga blodglukos- och insulinivåer. Men insulinresistensens egentliga orsaker är höljda i dunkel ännu i dag.

Typ 2-diabetes uppvisar en stark ärftlig belastning. Den livstida risken för barn till typ 2-diabetiker att insjukna i sjukdomen är 40 procent, och konkordansen hos monozygota tvillingar är klart högre än hos dizygota tvillingar (10). Därför var det rätt självklart att

man sökte genetiska markörer för sjukdomen. De var dock inte så många före molekylärbiologins genombrott.

Klorpropamid-alkohol-blodvallning – artefakt eller genetisk markör?

Fyndet att en del diabetiker med starkt arvet belastning för diabetes uppvisade en typisk blodvallningsreaktion (flush) efter intag av alkohol och klorpropamid (CPAF) väckte stor uppmärksamhet (11). I synnerhet patienter med den dominanta diabetesformen MODY (maturity-onset diabetes of the young) uppvisade en positiv flushreaktion. Mycket riktigt fann vi en starkare typ 2-hereditet hos patienter med CPAF (5). Det fanns också en överrepresentation av kvinnor. Men flushreaktionen visade sig vara beroende av mängden såväl klorpropamid som alkohol, och dessa faktorer var beroende av kroppsvikten (12). Det mesta talar för att flushreaktionen var en artefakt, och kanske var det just därför som normalviktiga MODY kvinnor oftare hade blodvallningar än överviktiga typ 2-diabetiker. Eller var det verkligen en genetisk markör som berodde på polymorfism i genen för acetaldehyddehydrogenas? Detta har nyligen hävdats av en japansk grupp (13).

Även om typ 1-diabetes uppvisade en klar association med vissa HLA-typer, bl.a. DR3 och DR4, hade någon sådan association inte visats med typ 2-diabetes. Vi var därför förvånade över att finna ökad frekvens av DR4 bland patienter med typ 2-diabetes (14), ett fynd som senare bekräftats i andra undersökningar (15, 16). Ökningen av DR4 sågs framför allt hos insulinbehandlade patienter med låga C-peptidkoncentrationer, men var inte begränsad till patienter med positiva öcellsantikroppar (15). Kunde det vara fråga om en undergrupp av typ 2-diabetes som också har ett genetiskt arv för typ 1-diabetes?

Insulinbrist eller insulinresistens?

Sökandet fortsatte under några år vid Yaleuniversitet i USA, där insulinklampen hade tagits i bruk för att undersöka insulinresistens och indirekt kalorimetri för att mäta substratoxidation. Det visade sig svårt att dra några slutsatser om den primära störningen vid diabetes genom att undersöka patienter med manifest diabetes eftersom alltför

många av störningarna var en följd av kronisk hyperglykemi. Tanken att utforska tidiga störningar vid diabetes genom att undersöka personer med ökad risk att utveckla typ 2-diabetes, dvs. familjemedlemmar till patienter med typ 2-diabetes, väcktes redan i USA, men undersökningen kunde genomföras först när jag hade återvänt till IV medicinska kliniken i Helsingfors. Problemet kunde lösas med hjälp av indirekt kalorimetri. Den apparatur vi hade använt i USA var såväl dyr som komplicerad. Men hjälpen fanns på närmare håll än vi trodde. Ett ungt ingenjörsteam vid Datex Instrumentarium hade utvecklat en ny användarvänlig modell och samtidigt lyckats lösa de initialproblem som tidigare varit förknippade med indirekt kalorimetri. Det är ingen slump att Datex är världsetta på området i dag.

Det här gjorde det tekniskt möjligt att visa att insulinresistens manifesterad som minskad insulinstimulerad glykogensyntes är en tidig störning vid diabetes, medan insulinbrist är avgörande vid progression från nedsett glukostolerans (IGT) till manifest diabetes (14, 15). Den störda glykogensyntesen var förenad med minskad aktivitet hos nyckelenzymet glykogensyntas (16). Detta ledde oss till steget in i molekylärgenetiken. En polymorfism i genen för glykogensyntas var associerad med insulinresistens och typ 2-diabetes (17). Däremot kunde vi inte finna några vanligt förekommande avvikelser i genens kodande områden (18), och det blev uppenbart att vi måste använda oss av mer sofistikerade metoder för att finna de ärftliga orsakerna till typ 2-diabetes. De små diabetesfamiljer vi hade undersökt i Helsingfors räckte inte längre till, utan vi måste vända tillbaka till Österbotten. Tanken på Botniaprojektet började ta form.

Botniaprojektet

Botniaprojektet startade i januari 1990 vid hälsovårdscentralerna i Närpes, Malax-Korsnäs och Korsholm. Två år senare kom Jakobstad med, och 1995 anslöt sig Vasa. Vi kontaktade primärt samtliga kända diabetiker i området och frågade om de ville ställa upp i undersökningen. Samtidigt bad vi dem fråga sina familjemedlemmar om de också vore villiga att delta. Svarsprocenten var 95 procent, och vi har kunnat undersöka 75 procent av familjemedlemmarna. Sammanlagt har ca 1 400 diabetiker och 3 200 icke-diabetiska familjemedlemmar deltagit i projek-

tet. 550 makar utan släktbelastning för diabetes har fungerat som kontrollpersoner. Överläkare Michael Nissén vid Vasa Central sjukhus har fungerat som regional koordinator. En laboratoriesköterska har tillsammans med den lokala diabetessköterskan stått för kontakterna med familjerna och provtagningen. På somliga orter har en lokal ansvarig läkare (Björn Forsén, Börje Snickars, Björn-Olof Ehrnström, Bo Isomaa och Kaj Lahti) haft det medicinska ansvaret för undersökningen, som förutom oral glukosbelastning också omfattat en kombinerad intravenös glukosbelastning-insulinklamp vid tre centra (Närpes, Vasa, Jakobstad). DNA prover och prover för serologisk diagnostik (GAD-antikroppar) har också ingått i projektet.

Ett klinisk-kemiskt centrallaboratorium har funnits vid HUCS, IV medicinska kliniken, medan lipidanalyserna har gjorts vid III medicinska kliniken. Wallenberglaboratoriet i Malmö har fungerat som genteknologiskt centrallaboratorium. Ett intimt samarbete på det genetiska området har bedrivits med professor Eric Landers forskningsgrupp vid Whitehead-institutet, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, USA.

Projektets mål är ambitiösa men inte helt realistiska:

- 1) att identifiera tidiga metabola störningar vid typ 2-diabetes
- 2) att identifiera gener som ökar risken för insjuknandet i typ 2-diabetes
- 3) att prospektivt evaluera betydelsen av genetiska och metabola riskmarkörer
- 4) att testa olika interventioner i syfte att förebygga typ 2-diabetes.

Projektet har framför allt finansierats med medel från Sigrid Jusélius stiftelse medan många av forskarna erhållit personliga understöd från Finska Läkaresällskapet. Botniaprojektet utgör också en del av ett EU-samarbetsprojekt (PARADIGM).

Många av de resultat som uppnåtts inom Botniaprojektet redovisas i detta nummer av Finska Läkaresällskapets Handlingar. För en mer ingående beskrivning av de metabola konsekvenserna av en släkthistoria för typ 2-diabetes hänvisas till Groop och medarbetare (19). Personer med en familjehistoria av typ 2-diabetes karakteriseras av insulinresistens, bukfetma samt minskad energiförbrukning. Således förefaller en släkthistoria av typ 2-diabetes vara en riskfaktor för viktökning. En mutation i genen för den β_3 -adrenerga receptorn förefaller att bidra till

dessa fynd (20). Den β_3 -adrenerga receptorgenen utgör således en utmärkt kandidat för en s.k. thrifty gene, dvs. en gen som hjälpt våra förfäder att klara långa perioder av energibrist genom att hushålla med energi. Men det är uppenbart att det finns många fler.

Typ 2-diabetes har visat sig vara en mycket mer heterogen sjukdom än vi först trodde, och här utgör inte Österbotten något undantag. Även om tre ungdomar från samma familj insjuknat i diabetes i åldern 10–16 år visade de sig att ha tre olika typer av diabetes, klassisk typ 2-diabetes, MODY3 och typ 1-diabetes, se Widén och Lehto i detta nummer av Handlingarna (22). Flera undergrupper kan i dag identifieras med serologisk eller molekylärbioologisk teknik, men de genetiska orsakerna till de vanligaste formerna av typ 2-diabetes är ännu oklara. Här har forskarna satt sina förhoppningar till s.k. genfiske (random gene search) i familjer med typ 2-diabetes. Det är fråga om tids- och resurskrävande projekt, där man försöker jämföra fenotyp och genotyp (22). Den eventuellt begränsade tillgången på välkarakteriserade familjer kommer att utgöra ett problem (21). Botniaprojektet har specifikt försökt lösa detta problem, men oerhört mycket arbete återstår. Tiden får visa om det går att få upp storgäddan ur de österbottniska fiskevattnen.

Leif Groop
Endokrinologiska kliniken
Universitetssjukhuset MAS
Lunds universitet
205 02 Malmö
Sverige

Referenser

1. Stenman S, Groop P-H, Saloranta C, Tötterman K-J, Fyhrquist F, Groop L. Effects of the combination of insulin and glibenclamide in Type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetologia* 1988;31:206–213.
2. Lehto M, Tuomi T, Mahtani M et al. Early-onset diabetes linked to chromosome 12 (MODY3) is characterized by a severe insulin secretion defect. *J Clin Invest* 1997;99:582–591.
3. Groop L, Söderback M. Diabetespotilaiden hoidon järjestely -terveyskeskuskokeilu. *Suom Lääkärilehti* 1977;32:433–438.
4. Groop L. Verensokerin kotimittaukset. *Duodecim* 1979;95:667–669.

5. Groop L. Heterogeneity of type 2 diabetes. A study of clinical, genetic, immunological and metabolic aspects. Thesis, Helsingfors universitet 1982.
6. Groop L, Bottazzo G, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent Type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237–241.
7. Groop L, Groop P, Koskimies S. Relationship between beta-cell function and HLA-antigens in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 1986;29:757–760.
8. Groop L, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazzo G, Doniach D. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986;9:129–133.
9. Groop L, Miettinen A, Groop P-H, Meri S, Koskimies S, Bottazzo G. Organspecific autoimmunity and HLA-DR antigens as markers for beta-cell destruction in patients with maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1988;37:99–103.
10. Köbberling J, Tillil H. Empirical risk figures for first-degree relatives of non-insulin-dependent diabetics. In: Köbberling J TR, ed. *The genetics of diabetes mellitus*. London: Academic Press, 1982;201–209.
11. Pyke D, Leslie R. Chlorpropamide-alcohol flushing: a definition of its relation to non-insulin-dependent diabetes. *Brit Med J* 1978;2:1521–1522.
12. Groop L, Eriksson CJP, Huupponen R, Ylikahri R. Roles of chlorpropamide, alcohol and acetaldehyde in determining the chlorpropamide-alcohol flush. *Diabetologia* 1984;26:34–38.
13. Suzuki Y, Muramatsu T, Taniyama M et al. Association of aldehyde dehydrogenase with inheritance of NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:1115–1118.
14. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1989;321:337–343.
15. Groop L, Widén E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus: inborn errors of metabolism or of methods? *Diabetologia* 1993;36:1326–1331.
16. Schalin-Jäntti C, Härkönen M, Groop L. Impaired activation of glycogen synthase in people at increased risk for developing NIDDM. *Diabetes* 1992;41:598–604.
17. Groop L, Kankuri M, Schalin-Jäntti C et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993;328:10–14.
18. Orho M, Nikula-Ijäs P, Schalin-Jäntti C, Permutt M, Groop L. Isolation and characterization of the human muscle glycogen synthase gene. *Diabetes* 1995;44:1099–1105.
19. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M et al. Metabolic consequences of a family history 5-of NIDDM (The Botnia Study). *Diabetes* 1996;45:1585–1593.
20. Widén E, Lehto M, Kanninen T, Walston J, Shuldiner A, Groop L. Association of a polymorphism in the beta-3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *New Engl J Med* 1995;333:348–351.
21. Mahtani M, Widén E, Lehto M et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect in Finnish families. *Nature Genetics* 1996;14:90–94.
22. Widén E, Lehto M. Kartläggning av en NIDDM gen associerad med nedatt insulinsekretion. *Finska Läkaresällsk Handl* 1997;2:31–37.