

Störningar i muskelvävnadens och leverns glykogensyntes

Betydelsen för insulinresistens och hypoglykemiska tillstånd

Camilla Schalin-Jäntti och Marju Orho

Insulinresistens är ett utbrett fenomen i västvärlden, relaterat till såväl vuxendiabetes och obesitet som hypertension. Insulinresistens i form av nedsatt förmåga att lagra socker som glykogen i musklerna är en tidig störning vid utvecklingen av både vuxendiabetes och hypertension. Glykogensyntesen i musklerna regleras av enzymet glykogensyntas, vars aktivitet är störd vid vuxendiabetes. Nedsatt glykogensyntasaktivitet i musklerna kan påvisas redan i det prediabetiska stadiet. Också i levern regleras glykogenbildningen av ett glykogensyntasenzym. Glykogenförråden i levern behövs främst för att kroppens behov av socker i fasta skall tillgodoses. De två isoformerna av glykogensyntas påminner om varandra till struktur och funktion, men regleras på olika sätt och kodas av olika gener. Musklernas glykogensyntasgen på kromosom 19 är en av kandidatgenerna vid vuxendiabetes. Trots att association mellan musklernas glykogensyntasgen och vuxendiabetes har påvisats, har man inte hittat några betydelsefulla mutationer i själva genen. Undersökningarna tyder på att ett närbeläget lokus på kromosom 19 ökar känsligheten för insulinresistens och diabetes. Lewis sjukdom är ett sällsynt syndrom karakteriserat av minskade glykogenförråd och glykogensyntasbrist i levern, vilket leder till hypoglykemi i spädbarnsåldern. Denna sjukdom har kunnat härledas till defekter i själva glykogensyntasgenen på kromosom 12.

Glykogensyntes i muskelvävnad och lever

I fasta är det leverns endogena glukosproduktion som bestämmer blodsockernivån. Blodsockernivån efter en måltid bestäms såväl av det socker som upptagits med födan som av det som levern producerar. I relation till den stigande blodsockernivån insöndras en adekvat mängd insulin, varmed leverns glukosproduktion supprimeras och glukosupptaget i musklerna ökar (1, 2). På detta sätt bibehålls en normal blodglukosnivå. Merparten, omkring 80 procent, av det insulinstimulerade glukosupptaget sker i skelettmuskel (1). Sockret transporteras in i muskelcellen med ett specifikt insulinreglerat bärarprotein, GLUT4 (glukos-transportör 4). I muskelcellen fosfory-

leras glukos till glukos-6-fosfat (G-6-P), varefter G-6-P via glykolys metaboliseras till koldioxid, vatten och ATP, eller via glykogensyntes till glykogen. Glykogenet i musklerna utnyttjas främst av själva muskelcellen, t.ex. vid muskelarbete. Glykogensyntesens viktigaste reglerande enzym är glykogensyntas, som katalyserar reaktionen där glukos från UDP-glukos inkorporeras i glykogen (3). Glykogensyntas förekommer huvudsakligen i två former, en aktiv defosforylerad och en inaktiv fosforylerad form (4). Insulin aktiverar enzymet kovalent, varvid defosforyleringen sker (5). Insulinstimuleringen förmedlas via den s.k. insulin-signalvägen och omfattar aktivering av en mängd intracellulära proteiner, däribland enzymet PP1 (proteinfosfat 1) som i sista hand står för aktiver-

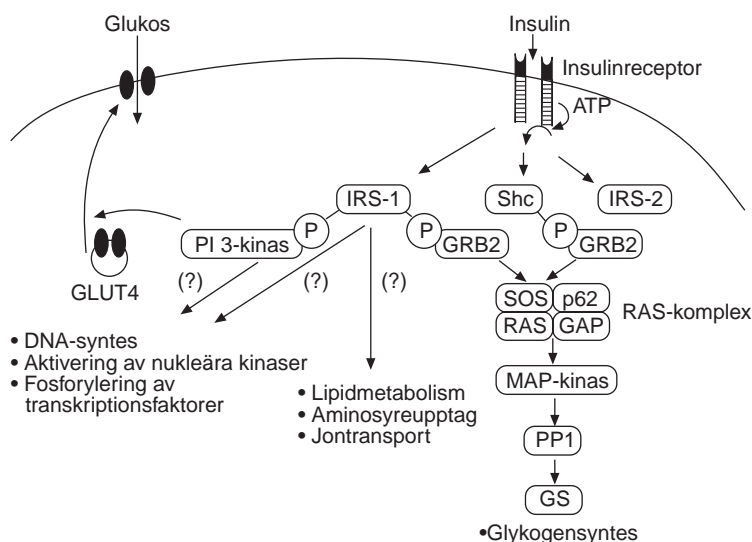
ingen av glykogensyntas (Figur 1), (6). Den inaktiva, fosforylerade formen av glykogensyntas är också känslig för alloster aktivering via G-6-P (4, 6). Kliniska studier har visat att musklernas glykogensyntasaktivitet ökar vid insulininfusion, och att aktiviteten korrelerar med den hastighet varmed glykogenbildning i musklerna sker (7, 8).

Det socker som produceras av levern bildas antingen *de novo* från laktat, alanin och glycerol (glukoneogenes) eller uppstår vid nedbrytning av leverns glykogenförråd (glykogenolys). Insulin hämmar glukoneogenesen via en sänkning av de intracellulära cAMP-nivåerna (9). Också glykogenolysen är hormonellt reglerad. Liksom glukoneogenesen stimuleras glykogenolysen av glukagon och inhiberas av insulin (9). Glykogenolysen regleras också av blodglukoskoncentrationen i leverns sinusoider. En ökning i blod-

FÖRFATTARNA

Camilla Schalin-Jäntti är medicine doktor från Helsingfors universitet 1995. För närvarande specialiserar hon sig i invärtes medicin vid Helsingfors universitetscentralsjukhus.

Marju Orho är biokemist, fil. mag., från Helsingfors universitet. Hon är doktorand i professor Leif Groops forskningsgrupp vid Wallenberglaboratoriet vid Lunds universitet i Malmö.



Figur 1. Schematisk framställning av insulinsignalvägen. Insulinets bindning till sin receptor åstadkommer en autofosforylering av insulinreceptorns tyrosinkinasa. Därefter förmedlas insulinsignalen via fosforylerings-defosforyleringsreaktioner, och de första intracellulära proteinerna som aktiveras är IRS-1, Shc och det nyligen upptäckta IRS-2. Glykogensyntas (GS) aktiveras av proteinfosfat 1 (PP1) via den s.k. RAS-signalvägen (bilden från Schalin-Jäntti 1995 (46)).

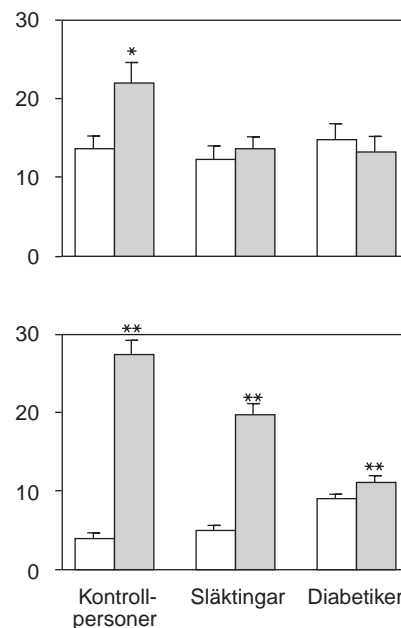
glukoskoncentrationen hämmar leverns glukosproduktion (10). Vid olika stresstillstånd, såsom hypoglykemi, stimuleras glykogenets nedbrytning av adrenalin och noradrenalin via beta-adrenerga receptorer (9). Också i levern regleras glykogensyntesen av ett glykogensyntasenzym. Till skillnad från muskelns glykogensyntas, som aktiveras av insulin, aktiveras leverns glykogensyntas av en ökning i mängden cirkulerande monosackarider (glukos, fruktos och galaktos), (11).

Muskelvävnadens och leverns glykogensyntasisoenzym kodas av två separata gener (12, 13) och de uppvisar 69 procent homologi på aminosyranivå. De inre delarna av proteinerna är 80 procent homologa medan de amino- och karboxyterminala regionerna, som innehåller alla viktiga regulatoriska fosforyleringsställen, är mer divergerande. Subenheter av dessa isoenzymer påminner mycket om varandra; de har samma storlek, båda regleras av fosforylerings-defosforyleringsmekanismer, och de delar som är involverade i denna reglering verkar vara likartade. Subenheter är emellertid klart olika till struktur och fosforyleringstillstånd (11).

Insulinresistens, diabetes och musklernas glykogensyntas

Insulinresistens är karaktäristiskt för såväl vuxendiabetes, obesitet som hypertension (14, 15). Insulinresistens kan definieras som nedsatt biologisk effekt av insulin i målvävnaden. Med insulinresistens avses i allmänhet en nedsatt förmåga att metabolisera socker i muskelvävnaden. Då en och samma individ uppvisar nedsatt glukostolerans, hypertension, dyslipidemi samt fetma av manlig typ (förlagd till buken) talar man om insulinresistenssyndromet, även kallat det metabola syndromet, eller syndrom X (16, 17). Insulinresistenssyndromet är utbrett i de industrialiserade länderna och förknippat med avsevärt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död. En klarläggning av mekanismerna bakom insulinresistens är därför av stor klinisk betydelse.

Släktstudier har visat att insulinresistens är en tidig, eventuellt ärftlig störning vid utvecklingen av vuxendiabetes (18, 19). Jämfört med friska försökspersoner uppvisar första gradens släktingar till personer med vuxendiabetes i medeltal en 20–30 procent



Figur 2. Glykogensyntasaktivitet (övre panelen) och glykogenbildningshastighet (nedre panelen) hos friska försökspersoner, första gradens släktingar till vuxendiabetiker och hos vuxendiabetiker. Ofärgade staplar representerar tillståndet vid fasta och prickiga efter insulinstimulering.

*P < 0,01, **P < 0,001 vs tillståndet vid fasta. Bilden är från Schalin-Jäntti et al. 1992 (22).

lägre förmåga att lagra socker som glykogen i muskelvävnaden, medan förmågan att oxidera socker i musklerna är normal (18–20), (Figur 2).

Flera studier har visat, att vuxendiabetikers glykogensyntas inte aktiveras normalt av insulin i musklerna, och att deras glykogenbildning i musklerna är nedsatt (7, 21). Liknande fynd har gjorts även hos patienter med obesitet eller högt blodtryck (22, 23). Även första gradens släktingar till patienter med vuxendiabetes har nedsatt glykogensyntasaktivitet jämfört med friska försökspersoner utan diabetes i släkten (19, 20). Störningen i insulinstimulerad glykogensyntasaktivitet korrelerar med nedsatt glykogenbildningshastighet i musklerna (19, 20). Nedsatt glykogensyntasaktivitet kunde således utgöra en ärftlig betingad störning vid utvecklingen av vuxendiabetes och vara relaterad till en störning i själva glykogensyntasgenen. Alternativt är störningen sekundär och rela-

terad exempelvis till störningar i den s.k. insulinsignalvägen (Figur 1).

Mutationer i insulinreceptorgen har påvisats vid vissa sällsynta syndrom men inte vid klassisk vuxendiabetes. Störd expression av IRS-1 (insulin receptor substrate 1) i muskelsvämningen har påvisats vid vuxendiabetes och flera aminosyravarianter har identifierats i genen. En aminosyravariant (Gly972Arg) som förekommer hos 10,7 procent av vuxendiabetiker men hos endast 5,8 procent av kontrollpersoner har visat sig vara associerad med insulinresistens hos obesa vuxendiabetiker (24). Transfektionsstudier har visat att denna aminosyravariant förorsakar en försämring av insulinstimulerad signalering via PI-3-kinas (25). Nedsatt PP1-aktivitet i musklerna har påvisats hos insulinresistenta PimaIndianer med nedsatt glykogensyntasaktivitet. Trots nedsatt PP1-aktivitet var dock mängden PP1-protein i musklerna inte minskad, utan ökad, vilket tyder på en kompensatorisk mekanism (26). En aminosyravariant (Asp905Tyr) i genen har visat sig vara associerad med nedsatt glykogensyntes samt ökad glukosoxidation (27). Däremot är denna variant inte mer prevalent hos vuxendiabetiker än hos kontrollpersoner (27). Glukos-transportörigen (GLUT4) har också utgjort en lovande kandidatgen vid vuxendiabetes. Mängden GLUT4-mRNA och protein i musklerna är dock inte lägre vid vuxendiabetes, varken i fasta eller efter insulinstimulering (28). Inte heller har man kunnat påvisa någon association mellan GLUT4-genen och vuxendiabetes eller några mutationer som skulle vara associerade med vuxendiabetes (29).

Glykogensyntasgener

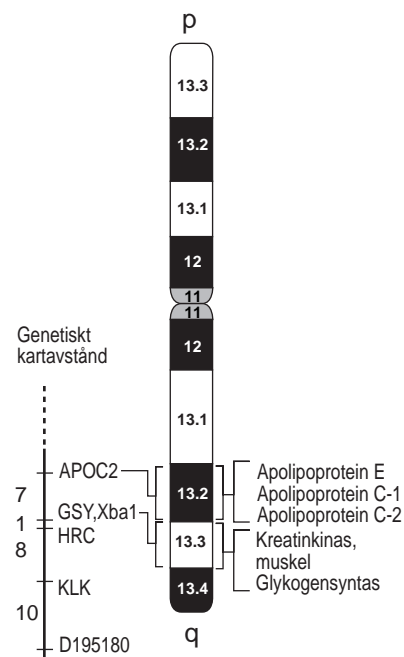
Musklernas glykogensyntasgen (GYS1) har lokaliserats till den långa armen av kromosom 19 (12), till q13.3 regionen där den ligger nära generna för hormonsensitiv lipas, apolipoprotein-CII och -E samt generna för dystrofia myotonica och HRC (Histidine Rich Calcium-binding protein) (Figur 3). Genen består av 16 exoner och förekommer som en enkel kopia i människans genom (30). Leverns glykogensyntasgen (GYS2) är lokaliserad

till kromosom 12p12.2 (31) och uppvisar hög homologi med genen för musklernas isoenzym (32).

Muskelns glykogensyntasgen – en kandidatgen vid vuxendiabetes och insulinresistens

I finländska, franska och japanska populationer samt hos PimaIndianer, vars diabetesprevalens hör till den högsta i världen, har man påvisat en association mellan polymorfa genmarkörer i glykogensyntasgenen och vuxendiabetes (33–36). Därför har skelettmuskelns glykogensyntasgen blivit en viktig kandidatgen för insulinresistens vid vuxendiabetes. Hos finländare är förekomsten av GS-genmarkören XbaI:s s.k. A2-allel förknippad med vuxendiabetes, karakteriserad av riklig förekomst av sjukdomen i släkten, hypertension samt en markant sänkning av förmågan att bilda glykogen i musklerna (33). Hos icke-diabetiker är A2-allelen dubbelt så vanlig hos hypertoniker jämfört med normotensiva personer, och förekomsten av A2-allelen är allra högst bland personer med såväl hypertoni som vuxendiabetes i släkten (37). Denna genmarkör visade sig vara förenad med insulinresistens hos hypertensiva men inte hos normotensiva icke-diabetiker (37). Samband har också påvisats mellan en GSY1-mikrosatellit i muskelns glykogensyntasgen och vuxendiabetes i både finländska och svenska populationer (38).

Emellertid finns det också associationsstudier som inte har kunnat styrka dessa resultat, och resultaten från kopplingsstudier har varit motsägelsefulla. Kopplingsstudier i PimaIndianfamiljer gav negativa resultat (36). Elbein och medarbetare kunde däremot inte utesluta koppling mellan vuxendiabetes och HRC-lokuset som ligger nära glykogensyntasgenen (39). Eftersom tidigare studier har pekat på att vuxendiabetes, som är förknippad med kromosom 19, karakteriseras av insulinresistens, har vi gjort kopplingsstudier bland insulinresistenta vuxendiabetiker. Hos vuxendiabetiker med tecken på markant insulinresistens fann vi en tendens till koppling. Intressant i sammanhanget är att man hos



Figur 3. Kromosom 19. Muskelns glykogensyntasgen är lokaliserad till 19q13.3. Genmarkörerna XbaI, GSY1, ApoC2 och HRC är också utmärkta.

den s.k. B6/J-musen har lokaliserat egenskapen att utveckla diabetes vid intag av fettrik föda till kromosom 7 (som är syngen med människans kromosom 19), närmare bestämt till glykogensyntasgenen (40). Dessa möss hade också nedsatt glykogensyntasaktivitet och, som ett mått på insulinresistens, höga fasteinsulinvärden (40). Det är möjligt att förekomsten av glykogensyntasgenmarkören XbaI:s A2-allel hos friska finländare är förenad med vuxendiabetes om omgivningsfaktorer hos personen i fråga leder till uppgång i vikt och/eller högt blodtryck.

Vid vuxendiabetes har såväl normal (41) som ökad (42) mängd glykogensyntasprotein i musklerna rapporterats. Det är därför osannolikt att en störd expression av glykogensyntasgenen skulle förorsaka insulinresistens vid diabetes. Några betydande genetiska avvikelser i glykogensyntasgenen hos vuxendiabetiker har dock inte kunnat påvisas (29, 30, 36). Med SSCP-analys av alla kodande regioner och den sannolika promoterregionen av genen i ett finländskt material om-

fattande 30 insulinresistenta vuxendiabetiker, påvisades tre polymorfa variationer och en missensemutation (Gly464Ser i exon 11) i genen, men däremot inte några vanliga mutationer hos vuxendiabetiker (30). I ett större finländskt material om 518 vuxendiabetiker och 274 kontrollpersoner påvisades Gly464Ser-mutationen hos fem diabetiker (1,0 %) och hos tre kontrollpersoner (1,1 %) (38). Nyligen har en annan mutation (Met416Val i exon 10) påvisats i glykogensyntasgenen i Japan (43). Dess allelfrekvens är 12,5 procent hos japanska vuxendiabetiker (n = 180) och 10,7 procent hos kontrollpersoner (n = 121). Japanska vuxendiabetiker med mutationen uppvisade avsevärd insulinresistens jämfört med vuxendiabetiker utan mutationen (43). I ett finländskt material var motsvarande allelfrekvens 3,3 och 4,2 procent. Insulinstimulerat glukosupptag skilde sig inte mellan personer med och utan Met416Val-mutationen. Jämfört med omuterat enzym hade missensemutationerna Gly464Ser och Met416Val uttryckta i COS celler inga skillnader i glykogensyntasaktivitet eller i kinetiska parametrar.

Att inga patogenetiska mutationer hittats i glykogensyntasgenen trots samband mellan markörer i glykogensyntasgenen och vuxendiabetes tyder på att något annat lokus i kopplingsjämvikt med tidigare visade polymorfismer ökar risken för vuxendiabetes.

Leverns glykogensyntasgen och infantil hypoglykemi

Den primära uppgiften för glykogen i levern är att motverka hypoglykemi och förse organismen med socker vid fasta. Markant minskade glykogenförråd i levern är karaktäristiskt vid den sällsynta Lewis sjukdom, och beror på brist på glykogensyntas (44). Under nyföddhetsperioden eller tidig barndom uppvisar patienterna med denna sjukdom däsighet, trötthet och ibland kramper. Under natten sjunker blodsockret, alanin- och laktatnivåerna är låga medan ketonnivåerna stiger. Efter måltid stiger blodsockret samt laktat och alanin, medan ketonnivåerna sjunker (45). Sjukdomen har föreslagits ha ett recessivt nedärv-

ningsmönster; den molekylära defekten är okänd. Bestämning av exon-intronstrukturen hos leverns glykogensyntasgen samt identifiering av en ny mikrosatellit i genen (32) möjliggjorde kopplingsstudier i fem familjer med infantil hypoglykemi. Glykogensyntasbristen hade diagnostiserats med hjälp av leverbiopsi. En recessiv modell antydde koppling av denna sjukdom till leverns glykogensyntasgen i de flesta familjerna. Med SSCP-analys för samtliga exoner och glykogensyntasgens promotorregion har en mutation i "5'-splicing-site" av intron 6 identifierats. Denna mutation orsakar sannolikt att exon 6 uteblir och att slutprodukten blir ett protein som är mer än 50 procent kortare.

Konklusioner

Vi har systematiskt analyserat betydelsen av ärftliga störningar i glykogensyntesen vid uppkomsten av vuxendiabetes. Även om störningar i glykogensyntesen i muskel kan påvisas på ett tidigt stadium av sjukdomen, är det inte självklart att det verkligen rör sig om en primär genetisk störning. En association mellan glykogensyntasloket på kromosom 19 och vuxendiabetes har visats i flera populationer, men inga patogenetiska mutationer i genens kodande regioner har hittats. Däremot förefaller ärftliga störningar i leverns glykogensyntasgen försäkra en svår form av infantil hypoglykemi.

Camilla Schalin-Jäntti
Helsingfors
universitetscentral sjukhus
Kliniken för invärtes medicin,
Helsingfors universitet
Helsingfors

Marju Orho
Wallenberglaboratoriet
Avdelningen för endokrinologi
Lunds universitet
205 02 Malmö
Sverige

Referenser

1. DeFronzo RA, Jacot E, Jéquier E, Maeder E, Wahren J, Felber JP. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Resulte from indi-

rect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30:1000-1007.

2. Ferrannini E, Groop L. Hepatic glucose production in insulin resistant states. *Diab Metab Rev* 1989;5:711-725.
3. Leloir LF, Olavaria JM, Goldenburg SH, Carminatti H. Biosynthesis of glycogen from uridine diphosphate glucose. *Arch Biochem Biophys* 1959 ;81:508-520.
4. Danforth WH. Glycogen synthase activity in skeletal muscle: interconversion of two forms and control of glycogen synthesis. *J Biol Chem* 1965; 240:288-93.
5. Dent P, Lavoigne A, Nakielný S, Caudwell FB, Watt P, Cohen P. The molecular mechanism by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle. *Nature* 1990;348:302-308.
6. Larner J. Insulin and stimulation of glycogen synthesis: the road from glycogen structure to glycogen synthase to cyclic AMP-dependent protein kinase to insulin mediators. In *Adv Enzymol Relat Area Mol Biol* 1990;63: 173-231.
7. Bogardus C, Lillioja S, Stone K, Mott D. Correlation between muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J Clin Invest* 1984;73:1185-1190.
8. Yki-Järvinen H, Young AA, Lamkin C, Foley JE. Kinetics of glucose disposal in whole body and across the forearm in man. *J Clin Invest* 1987;79:1713-1719.
9. Pilkis SJ, Claus TH. Hepatic gluconeogenesis/glycolysis: regulation and structure/function relationships of substrate cycle enzymes. *Annu Rev Nutr* 1991;11:465-515.
10. Sacca L, Hendler R, Sherwin RS. Hyperglycemia inhibits glucose production in man independent of changes in glucoregulatory hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1160-1163.
11. Nuttall FQ, Gilboe DP, Gannon MC, Niewoehner CB, Agnes MD, Tan WH. Regulation of the glycogen synthesis in the liver. *Am J Med* 1988;85(Suppl 5A):77-85.
12. Lehto M, Stoffel M, Groop L, Espinosa III R, LeBeau M M, Bell GI. Assignment of the gene encoding glycogen synthase (GYS) to human chromosome 19, band q13.3. *Genomics* 1993; 15:460-461.
13. Nuttall FQ, Gannon MC, Bai G, Lee EYC. Primary structure of the human liver glycogen synthase deduced by cDNA cloning. *Arch Biochem Biophys* 1994;311:443-449.
14. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987;317: 350-357.
15. Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato

- S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:928-987.
16. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
 17. DeFronzo RA och Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
 18. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337-341.
 19. Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen HJ. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscle in young nonobese Caucasian first degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:728-788.
 20. Schalin-Jäntti C, Härkönen M, and Groop LC. Impaired activation of glycogen synthase in people at increased risk for developing NIDDM. *Diabetes* 1992;41:598-604.
 21. Thorburn A, Gumbier B, Bulacan B, Brechtel G, Henry RR. Multiple defects in muscle glycogen synthase activity contribute to reduced glycogen synthesis in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1991;87:489-495.
 22. Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:239-245.
 23. Schalin-Jäntti C, Laurila E, Groop LC. Blood pressure is related to skeletal muscle glycogen synthesis and muscle glycogen synthase activity. *Diabetologia* 1995;38:636 (abstract).
 24. Clausen JO, Hansen T, Björbæk et al. Insulin resistance: interaction between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. *Lancet* 1995;346:397-402.
 25. Almind K, Inoue G, Pedersen O, Kahn R. A common amino acid polymorphism in insulin receptor substrate-1 causes impaired insulin signalling. *J Clin Invest* 1996;11:2569-2575.
 26. Nyomba BL, Brautigan DL, Schlender KK, Wang W, Bogardus C, Mott DM. Deficiency in phosphorylase phosphatase activity despite elevated protein phosphatase type 1 catalytic subunit in skeletal muscle from insulin resistant subjects. *J Clin Invest* 1991;88:1540-1545.
 27. Hansen L, Hansen T, Vestergaard H et al. A widespread amino acid polymorphism at codon 905 of the glycogen-associated regulatory subunit of protein phosphatase-1 is associated with insulin resistance and hypersecretion of insulin. *Hum Mol Genet* 1995;4(8):1313-20.
 28. Schalin-Jäntti C, Yki-Järvinen H, Koranyi L et al. Effect of insulin on GLUT4 mRNA and protein concentration in skeletal muscle of patients with NIDDM and their first-degree relatives. *Diabetologia* 1994;37:401-407.
 29. Björbæk C, Echwald SM, Hubricht P et al. Genetic variants in promoters and coding regions of the muscle glycogen synthase and the insulin-responsive GLUT4 genes in NIDDM. *Diabetes* 1994;43:976-983.
 30. Orho M, Nikula-Ijäs P, Schalin-Jäntti C, Permutt MA, and Groop L. Isolation and characterization of the human muscle glycogen synthase gene. *Diabetes* 1995;44:1099-1105.
 31. Nuttal FQ, Gannon MC, Kubic VL, Hoyt KJ. The human liver glycogen synthase isozyme gene is located on the short arm of chromosome 12. *Genomics* 1994;19:404-405.
 32. Orho M, Fernlund A, Groop L. Cloning of the human liver glycogen synthase gene and studies in patients with NIDDM or infantile hypoglycemia. *Diabetes* 1996a;45:297A:1103 (abstract).
 33. Groop LC, Kankuri M, Schalin-Jäntti C et al. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:10-14.
 34. Zouali H, Velho G, and Froguel P. Polymorphism of the glycogen synthase gene and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1568 (letter).
 35. Kuroyama H, Sanke T, Ohangi S, Furuta M, Furuta, and Nanjo K. Simple tandem repeat DNA polymorphism in the human glycogen synthase gene is associated with NIDDM in Japanese subjects. *Diabetologia* 1994;37:536-539.
 36. Majer M, Mott DM, Pedersen O et al. Association of NIDDM with the glycogen synthase locus on 19q13 in the Pima Indians. *Diabetes* 1995;44:18A:60.
 37. Schalin-Jäntti C, Nikula-Ijäs P, Huang X et al. Polymorphism of the glycogen synthase gene in hypertensive and normotensive subjects. *Hypertension* 1996;27:67-71.
 38. Orho M, Lehtovirta M, Forsblom C, Bengtsson K, Schalin-Jäntti C and Groop C. Putative role of muscle glycogen synthase polymorphism in the development of NIDDM. *Diabetologia* 1996b;39:A6:16 (abstract).
 39. Elbein SC, Hoffman M, Ridiger D, Otterud B, Leppert M. Description of a second microsatellite marker and linkage analysis of the muscle glycogen synthase locus in familial NIDDM. *Diabetes* 1995;43:1061-1065.
 40. Seldin MF, Mott D, Bhat D et al. Glycogen synthase: A putative locus for diet-induced hyperglycemia. *J Clin Invest* 1994;94:1-8.
 41. Vestergaard H, Lund S, Bjorbaek C, Pedersen O. Unchanged gene expression of glycogen synthase in muscle from patients with NIDDM following sulphonylurea-induced improvement of glycaemic control. *Diabetologia* 1995;38(10):1230-8.
 42. Löfman M, Yki-Järvinen H, Parkkonen M et al. Increased concentrations of the glycogen synthase protein in the skeletal muscle of patients with NIDDM. *Am J Physiol* 1995;269:E27-E32.
 43. Shimomura H, Sanke T, Ueda K, Nakamura M, Nanjo K. A mutation of muscle glycogen synthase gene is related with insulin resistance in Japanese NIDDM. *Diabetologia* 1996;39(A45):158 (Abstract).
 44. Lewis GM, Spencer-Peet J, Stewart KM. Infantile hypoglycaemia due to inherited deficiency of glycogen synthase in the liver. *Arch Dis Child* 1963;38:40-48.
 45. Gitzelmann R, Spycher MA, Feil G et al. Liver glycogen synthase deficiency: a rarely diagnosed entity. *Eur J Pediatr* 1996;155:561-567.
 46. Schalin-Jäntti C. Determinants of skeletal muscle glucose uptake in man, with particular emphasis of glucose transport and glycogen synthesis. Helsinki 1995; avhandling.