

Leif Groop misstänkte tidigt heterogenitet och hittade fem undergrupper av diabetes

När Leif Groop märkte vilket problem diabetes var i Närpes på 1970-talet och hur illa typ 2-patienter sköttes insåg han hur negligerad vuxendiabetes var. Det ledde till nytänkande och forskning som han varit uppslukad av sedan dess.

Och som burit frukt. År 2018 hade hans forskarnätverk identifierat fem undergrupper och kunde visa att indelningen i typ 1- och typ 2-diabetes var föråldrad. Rönen omfattas redan internationellt och öppnar för individanpassad behandling, vilket hela tiden varit målet.

- När jag doktorerade på heterogenitet vid typ 2-diabetes 1982 kunde jag aldrig ana hur långt det skulle bära, säger han.

Själv trodde han aldrig att diabetes bara har två former och möten med patienter stärkte tidigt misstanken att det handlade om en mycket heterogen sjukdom. Dessutom insåg han att många diabetiker har diabetes i släkten.

- Heterogeniteten har hela tiden varit mitt absolut största intresse, förklarar han. Jag har alltid hoppats kunna bryta ner sjukdomen i undergrupper.

Det var i födelsekommunen Närpes han fick sin första läkartjänst efter medicinstudier i Bern. Men när den nya folkhälsolagen trädde i kraft 1972, bara ett halvår efter att han börjat arbeta där, sade fyra äldre kollegor upp sig.

- En morgon var jag ensam läkare på Närpes hälsovårdscentral. Lyckligtvis kunde jag konsultera Michael Nissén vid Vasa centralsjukhus, då en av Finlands främsta diabetologer.

Groops tidiga ansträngningar att utveckla vården stötte på motstånd. Redan att dela ut blodsockermätare fick Groop kritik för: det ansågs oetiskt att ge patienter mera eget ansvar! Han införde ett också flera laboratorieprover. Närpes fick dessutom Finlands första diabetessköterska, Monika Söderback, efter svensk modell.

Med fem års erfarenhet att diabetespatienter på hälsocentralen ombads han föreläsa på ett regionalt diabetesmöte i

Vasa. En central gestalt där var professor Risto Pelkonen, som efter anförandet undrade vad Leif egentligen siktade på att bli.

- Hälsocentralläkare i Närpes, svarade jag. Då frågade Pelkonen om inte diabetesforskning och arbete på tredje medicinska kliniken i Helsingfors kunde vara ett alternativ.

Några dagar senare fick Groop meddelande att en tjänst väntade i Helsingfors och det blev nuvarande arkiatern som sedan handledde hans arbete med doktorsavhandlingen.

- Helsingfors universitet blev en bra arbetsmiljö för mig, säger Groop och nämner bland annat samarbetet med Marja-Riitta Taskinen, som stöttat honom under hela karriären. Jag har genomgående haft lyckan att omges av de rätta människorna. Redan i Bern var Marco Mumenthaler min handledare, en av Schweiz mest framstående professorer på den tiden.

Bilden klarnar

Att hitta relevanta mätvärden har varit avgörande.

Ett första steg mot bättre förståelse av diabetesproblematiken gav Groops introduktion av C-peptidmätning för diabetiker.

- Insulinmolekylen har en A- och en B-kedja plus en sammanbindande "connecting peptide". C-peptiden är stabil och ett bra mått på insulinsekretion. Mätningen blev tidigt rutin på alla diabetescenter i Finland.

När man också började mäta autoantikroppar omprövades den tidigare uppfattningen att typ 1-diabetes drabbar yngre personer medan typ 2 är de äldres sjukdom, för även många av de äldre patienterna med typ 2-diabetes hade autoantikroppar mot insulin.

Det resulterade i att Leif Groop tillsammans med Tiinamaija Tuomi år 1986 kunde lansera begreppet LADA, Latent Autoimmune Diabetes in Adults, vilket var ett avgörande steg mot en djupare förståelse av att typ 2-diabetes inte är en enhetlig grupp. LADA-varianten utvecklas senare i livet, men även den kräver insulinbehandling småningom.

- Tiinamaija Tuomi blev en nyckelperson. Henne rekryterade jag i ett tidigt skede. Nu leder hon väldigt mycket av vår diabetesforskning. En annan central person i nätverket är ukrainska Valeria Lysenko, i dag professor i Bergen. Henne träffade jag på en föreläsningsresa i Kiev och kastade fram idén att hon kanske kunde forska vid Lunds universitet, där jag var professor. Det nappade hon på och hennes roll har varit avgörande för



Leif Groop

den nya indelningen av diabetiker i fem undergrupper.

Men den person som kanske haft den största betydelsen för Groops forskning är professor Eric Lander i Boston.

– Han är min genetiska läromästare och har stöttat mig hela vägen.

Leif Groop har ofta berättat historien om hur samarbetet började. En dag när han rensade fisk på sommarstället i Nämnäs ringde Lander. Groop kände inte Lander, så samtalet kom som en fullständig överraskning och särskilt oväntat var förslaget om gemensamt genfiske. Lander var redan då världskänd för sina omfattande försök att identifiera sjukdomsgener och med tiden blev han president Barack Obamas närmaste vetenskapliga rådgivare.

Det var antagligen Groops misstanke att diabetes är en heterogen sjukdom som fick Landers att ta kontakt och resultatet blev vistelse i Boston 1991–1992. De spårade också småningom genen *Tcf7l2*, som spelar den största rollen vid typ 2-diabetes.

– Inte var vi kanske de enda som gjorde upptäckten. Däremot hittade vi fler gener, tre med koppling till insulin och en med betydelse för blodfetterna.

Kontakten med Lander blev livsavgörande. Bostonvistelsen gav visserligen inte stor omedelbar utdelning, för genfiske är teknologidrivet och i början på 1990-talet var datorernas kapacitet fortfarande begränsad. Många tyckte rentav att Groops tidiga ansträngningar var bortkastade.

– Typ 2-diabetes ansågs länge ointressant, en sjukdom för gamla tanter ...

Ett eget diabetescenter

Att han småningom lämnade Helsingfors för en professur i endokrinologi vid Lunds universitet var något av en slump.

– Jag tillhörde en arbetsgrupp med ett trettiotal av världens främsta diabetologer. I den satt också Arne Melander, professor i farmakologi vid Lunds universitet och småningom nära vän och samarbetspartner. Han tipsade om en ledig Lundprofessur i endokrinologi.

Företrädaren var allmän endokrinolog, men själv fick Leif Groop fria händer att styra in verksamheten mot diabetes. När han installerades som

professor 1993 kunde han ta med sig åtta medarbetare från Finland och tillsammans byggde de från grunden upp universitetets diabetescenter, som fick säte i Malmö och med tiden utvecklades till en toppenhet.

– Utan att skryta kan jag säga att Lunds universitet blev ett av världens mest framstående diabetescenter. I början var det inte pengar som var nyckeln till framgång utan att vi hade tillgång till ett stort, fint patientmaterial.

Botniaprojektet som Leif Groop hade startat 1990 gjorde det nämligen möjligt att bryta ner diabetesproblematiken. Redan i Närpes hade han lagt grunden för alltmer systematisk analys. Småningom samlades patientdata inte bara in även i övriga Österbotten utan i hela Finland och när Leif Groop blivit överläkare och professor vid Lunds universitet inkluderades också södra Sverige.

I det livslånga nätverksbygget kom Leif Groops sociala färdigheter väl till pass.

Han har förmågan att entusiasmera och engagera samarbetspartner och det behövdes inte minst när han åkte runt i Finland och föreläste om Botniaprojektet.

– Det gällde ju att hitta nyckelpersoner vid så många hälsovårdscentraler som möjligt. När man föreläser ser man direkt vem som verkar mest intresserad, vem det lönar sig att kontakta. Jag har varit bra på att hitta de rätta människorna och att få med engagerade personer på fältet har varit helt avgörande. Det har kanske varit en av mina största styrkor.

Botniaprojektet fortsätter än i dag och går i korthet ut på att inte bara spåra ärftliga faktorer och livsmönster som ökar sannolikheten för diabetes med följsjukdomar utan att dessutom hitta verktyg för individuell preventiv vård och behandling.

Prover från tusentals patienter har vid det här laget analyserats i omgångar i det växande nätverket, som hittills genererat uppgifter om över 20 000 patienter från omkring 1 400 familjer.

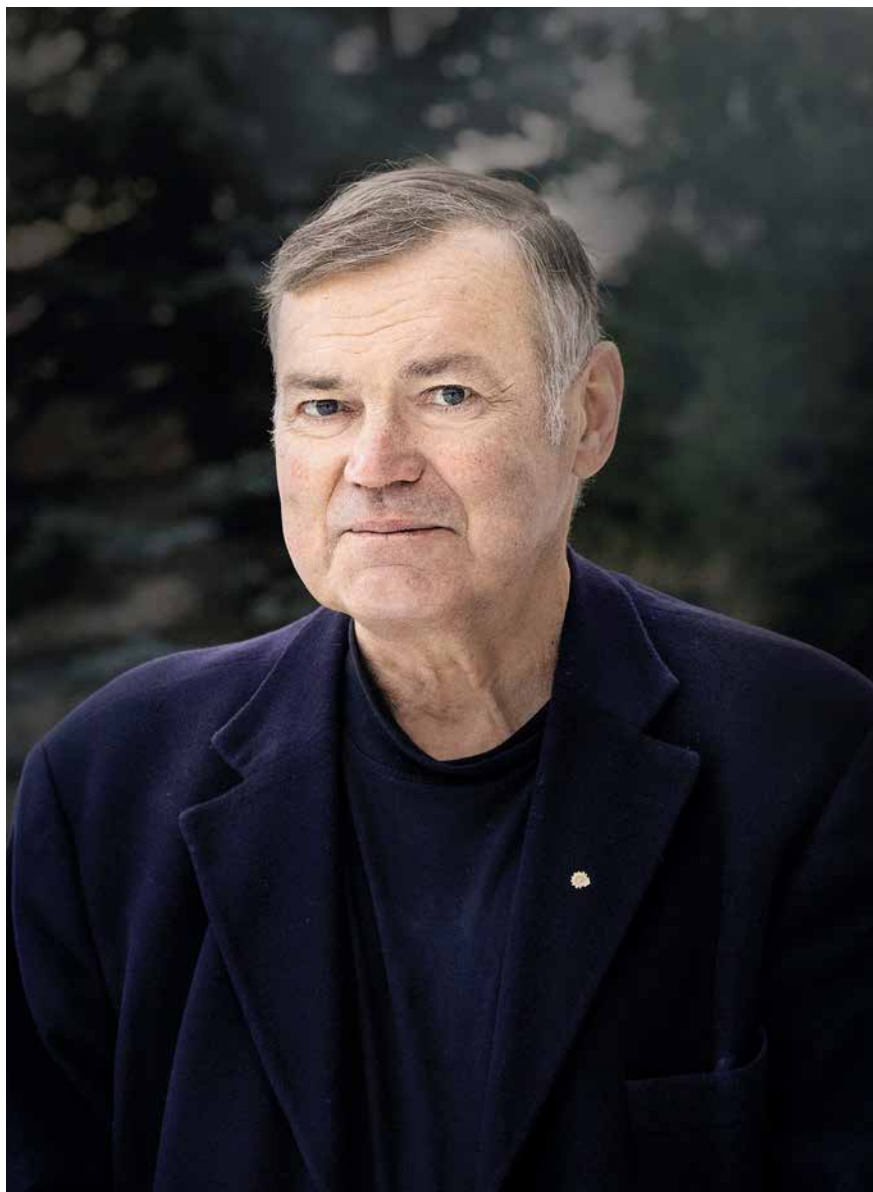
– Problemet med de flesta tidigare forskningsprojekt kring diabetes var, att man studerade väldigt få patienter och hade en massa förutfattade meningar. Så kommer man inte vidare.

Botniaprojektets fokus har legat på analys av sex variabler: blodsocker, ålder, BMI, långtidssocker uttryckt i HbA1c, GAD-antikroppar, alltså antikroppar mot glutaminsyradekarboxylas som riktar sig mot bukspottkörtelns hormonproducerande betaceller så att insulinproduktionen skadas eller helt upphör, samt insulinresistens.

– När vi började ha en tillräcklig mängd mätningar gjorde vi de första klusteranalyserna där materialet bröts ned i undergrupper med hjälp av datorn. Vi litade på de mönster som framträdde och styrde inte gruppindelningen.

Insulinbrist och resistens

Bilden har klarnat år för år och 2018 kunde Groop med medarbetare alltså presentera fem tidigare okända undergrupper av diabetiker.



Än vet man kanske inte allt, men Groop säger att forskarna för cirka fem år sedan urskilde två tydliga skiljelinjer, en grupp som främst lider av insulinbrist och medan huvudproblemet i den andra är insulinresistens. Nu har materialet alltså brutits ner ytterligare. Insulinbrist dominerar i två, medan det finns mera insulinresistens och fetma i de tre övriga.

– Visst kunde man bryta ner kategorierna ytterligare, men det viktiga är att de fem grupperna kunnat bekräftas och replikeras, vilket sker över hela världen – inte bara i Europa och Amerika utan också bland annat i Kina, Japan och Indien.

Själv tror Leif Groop inte att det upptäcks någon helt ny undergrupp, snarare rör man sig på en kvantitativ skala, där till exempel graden av autoantikroppar varierar.

– Men genetiska faktorer ligger bakom all diabetes. Utan genetisk bakgrund ska man nog leva otroligt dåligt för att utveckla sjukdomen även om betydelsen av omgivningsfaktorer och gener är flytande.

Kostens betydelse har länge betonats, men nu vet man i vilka av de fem undergrupperna en livsstilsomläggning med hälsosammare kost och mera motion verkligen är central.

Individuell behandling

Med ökad kunskap om olika diabetesformers etiologi växer möjligheterna till individanpassad behandling, för grupperna skiljer sig mycket från varandra.

Till den första av gruppen, SAID eller severe autoimmuna diabetes, hör både det som tidigare kallades typ 1-diabetiker och LADA-patienter, alltså vuxna med latent autoimmun diabetes.

I grupp 2, SIDD eller severe insulindeficient diabetes, har patienterna inte autoantikroppar, men däremot försämrad insulinproduktion och måttlig insulinresistens.

Patienter i grupp 3, SIRD, severe insulin-resistant diabetes, har kraftig övervikt och svår insulinresistens.

Grupp 4, MOD, mild obesity-related diabetes, består av överviktiga personer som insjuknar relativt tidigt.

Grupp 5, MARD eller mild age-related diabetes är den största gruppen, med nästan 40 procent av alla diabetiker och här finns de äldsta patienterna.

Ett framtidsscenario är att läkare småningom ska kunna mata in diabetespatienters data i ett program och enkelt få förslag till individanpassad medicinering och behandling.

– Jag upplever att jag verkligen varit med om att forma vår kunskap om diabetes och det är fascinerande att alltsammans började med några patienter i Närpes som jag tyckte var dåligt skötta! Hur snabbt hela världen har omfamnat och accepterat de nya undergrupperna har tagit mig med överraskning.

Den ökade kunskapen om de genetiska faktorernas betydelse öppnar radikalt nya behandlingsperspektiv. Leif Groop tippar till exempel att det redan inom 5–10 år kan bli möjligt att blockera autoimmunitet och den vägen dämpa antikropparnas negativa effekt på insulinproducerande betaceller, men det borde göras i ett tidigt skede, innan högst 30 av de insulinproducerande betacellerna är förstörda.

– Jag är kanske överoptimistisk, men nu görs så stora framsteg att genombrott kan komma snabbare än vi tror. Än har man inte till 100 procent lyckats identifiera antikropparnas specificitet, så att man kan skjuta dem i sank, men här blir man hela tiden bättre.

I mera livsstilsberoende former av diabetes är huvudproblemet genetisk benägenhet som gör patienterna extra känsliga för dåligt leverne och det gäller cirka 40 procent av alla diabetiker. Om man i ett tillräckligt tidigt skede kunde hitta dem och erbjuda relevant rådgivning kunde sjukdomen hållas under kontroll mycket längre. Samtidigt skulle det minska risken för komplikationer och följsjukdomar, vilket är viktigt då diabetes är en folksjukdom. Cirka 50 000 finländare har typ 1-diabetes och 400 000 typ 2. Dessutom uppskattas 50 000–100 000 gå omkring med odiagnostiserad typ 2-diabetes.

Mindre äregirig än nyfiken

Leif Groop anser sig lyckligt lottad. Han har fått vara med om att öka kunskapen om diabetes och gläds över den positiva feedback han fått. Nyfikenhet har varit hans främsta drivkraft, den tidiga misstanken att det saknades pusselbitar i kunskapen om diabetes.

– Du måste kunna förstå diabetes. Jag har hela tiden skött patienter och följt vissa av dem i över 30 år. Där har jag haft en fördel jämfört med många konkurrenter. Sysslar man med diabetesforskning måste man också vara kliniker.

Visst har det inneburit väldigt mycket jobb, medger han.

– Men inte har jag tvingats försaka så mycket. Och som min fru brukar säga: Han är ju ändå så engagerad och entusiastisk över resultaten som han berättar om vid matbordet.

Text: Mardy Lindqvist

Foto: Cata Portin

Vem och vad?

Född 1947.

Familj: Hustrun Birgitta, två sönder och fyra barnbarn.

Började som hvc-läkare i Närpes 1972–1977 efter studier i Bern.

Professor i endokrinologi och överläkare vid Lunds universitet 1993–2006.

Är en av Finlands mest citerade forskare med långt över 700 vetenskapliga publikationer.

Har tilldelats otaliga medicinpriser bland annat Anders Jahres pris 2012, Fernströmpriset 2013, Matti Äyräpää-priset 2014, Söderbergpriset 2014 och J.W. Runebergs pris 2019.

Fritidsintressen: Daglig motion, fiske på sommarstället i Närpes. Litteratur.

Ville bli journalist i ungdomen och vann även en novelltävling.

Beskriver sig själv som nyfiken, positiv och enviss.