LUND UNIVERSITY

Comeback för beta-cellen i diabetespatogenesen.

Mulder, Hindrik

Published in:
Läkartidningen

2010

Link to publication

Citation for published version (APA):
Mulder, H. (2010). Comeback för beta-cellen i diabetespatogenesen. *Läkartidningen*, *107*(45), 2796-2800. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21179864?dopt=Abstract

Total number of authors:
1

General rights
Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.
• Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
• You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
• You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Read more about Creative commons licenses: https://creativecommons.org/licenses/

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00

COMEBACK FÖR BETA-CELLEN I DIABETESPATOGENESEN

Allt fler gener kan kopplas till rubbningar i glukoshomeostasen – balansen mellan frisättning av insulin från de langerhanska öarnas beta-celler och insulinets effekter i målvävnaderna. Flertalet gener tycks påverka betacellen.

HINDRIK MULDER, professor, dr med vet, leg läkare, enheten för molekylär metabolism, institutionen för kliniska vetenskaper i Malmö, Lunds universitets diabetescentrum, Malmö
hindrik.mulder@med.lu.se

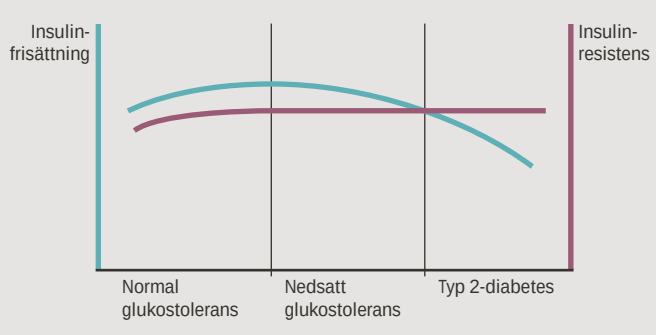
Efter en måltid insöndras insulin från β-celler i de langerhanska öarna. Syftet är att hormonet ska göra glukos från födan tillgängligt för viktiga intracellulära metabola processer i skelettmuskulatur, fettväv och lever. Detta åstadkoms främst genom att insulin stimulerar transport av glukos in genom cellmembranet. I den anabola situationen postprandialt resulterar detta i att glykogen- och lipidsyntesen stimuleras samtidigt som glukosproduktionen i lever och nedbrytningen av triglycerider i fettväv stängs av. Rubbas denna insulinmedierade reglering stiger blodglukoskoncentrationen både efter måltid och så småningom även vid fasta: typ 2-diabetes utvecklas.

Principiellt kan man föreställa sig att såväl rubbad insöndring av insulin till blodet som otillräcklig effekt av hormonet i dess målvävnader kan leda till stegrad blodglukoskoncentration. Efter att Minkowski i slutet av 1800-talet upptäckte den centrala rollen för pankreas i blodglukosregleringen och Banting m fl under 1920-talet isolerade insulin från körteln fanns inom diabetesforskningen ett starkt fokus på β-cellsdysfunktion. Detta kom dock att förändras radikalt när Yalow och kollegor, som utvecklade radioimmunanalysen (RIA) under 1960-talet, oväntat kunde visa att höga nivåer av insulin cirkulerade i blodet hos patienter med diabetes som debuterat i högre ålder.

Det blev uppenbart att det fanns olika former av diabetes. Denna senare typ, som åtminstone initialt uppvisar hyperinsulinemi och saknar autoimmun destruktion av β-celler, kallades till och med under en tid för icke-insulinberoende diabetes. En ny era tog sin början, i vilken man starkt fokuserade på perifera vävnaders okänslighet för insulin, ett tillstånd som benämndes insulinresistens.

Insulinkänslighet och insulinresistens

I dag vet vi att nedsatt insulinkänslighet och så småningom insulinresistens är mycket starkt associerade med övervikt och fysisk inaktivitet. Trots detta utvecklar långt ifrån alla individer med insulinresistens typ 2-diabetes. Det förklaras av att β-cellen hos flertalet individer har mycket god kapacitet att kompensera insulinresistens med ökad insulinfrisättning. Det är först när denna β-cellskompensation fallerar som blodglukoskoncentrationen inte längre kan kontrolleras. Hyperglykemi utvecklas gradvis, och när fasteblodglukoskoncentrationen når 7 mmol/l är typ 2-diabetes ett faktum.



Figur 1. I typfallet vid typ 2-diabetes utvecklar en individ insulinresistens (röd linje) på grund av miljöfaktorer som fysisk inaktivitet och övervikt. Initialt håller individen en normal glukostolerans, beroende på att insulinfrisättningen (blå linje) kompenserar för de ökade metabola krav som ställs vid insulinresistens. Insulinresistensen ökar i egentlig mening inte över åren, medan insulinfrisättningen gradvis försämras, så att individen går in i en fas med nedsatt glukostolerans. Slutligen är insulinfrisättningen så otillräcklig att hyperglykemi föreligger i fasta. Typ 2-diabetes är ett faktum.

Om man studerar insulinkänslighet och frisättning av hormonet under sjukdomsutvecklingen finner man att insulinkänsligheten förblir relativt oförändrad, om än låg, medan förmågan att frisätta insulin avtar (Figur 1). Detta illustreras också av att typ 2-diabetes initialt ofta kan kontrolleras med konservativ behandling (viktreduktion och fysisk aktivitet) och metformin, vilka syftar till att öka insulinkänsligheten. Så småningom krävs stimulering av insulinfrisättningen, t ex med sulfonylurea eller med inkretinbaserad terapi. Sistnämnda är en nyligen utvecklad behandlingsprincip som bygger på att hormoner frisatta från tarmen (inkretiner; glukagonlik peptid 1, GLP-1, och gastrisk insulinotrop peptid, GIP) efter födointag potentierar effekten av glukos på insulinfrisättningen. Analoger till GLP-1 eller medel som blockerar inkreti-

sammanfattat

Koncentrationen av glukos i blodet är ett resultat av en delikat balans mellan frisättning av hormonet insulin från β-celler i de langerhanska öarna och hormonets effekter i dess målvävnader.
Ny forskning visar att dysfunktion i β-cellerna och möjligen reducerad β-cellsmassa är de viktigaste orsakerna till att glukoshomeostasen rubbas och typ 2-diabetes utvecklas.
Detta grundas framför allt på att omfattande genetiska analyser av patientmaterial har identifierat en rad gener, som främst tycks vara relevanta för hur β-cellen utvecklas och fungerar.
I denna översikt beskrivs vad man i dag vet om hur dessa genetiska avvikelser kan ligga bakom utveckling av typ 2-diabetes. Denna kunskap kan leda till förbättrad prediktion och behandling av sjukdomen.

TABELL I. Gener identifierade med genome-wide association-studier (GWAS) och som rapporterats vara associerade med typ 2-diabetes.

Genbeteckning	Namn	Funktion	Beta-cell (β)/insulinkänslighet (IS)
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2 (T-cell specific, HMG-box)	Transkriptionsfaktor	β
NOTCH2	Notch homolog 2	Transkriptionsfaktor	β
HNF1B (TCF2)	Hepatocyte nuclear factor 1-β (Transcription factor 2)	Transkriptionsfaktor	β
WFS1	Wolfram syndrome 1	Transkriptionsfaktor	
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor γ	Transkriptionsfaktor	IS
JAZF1	JAZF zinc finger 1	Transkriptionsrepressor	
CDKN2A/B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 2A/B	Cellcykelreglering	β
CDKAL1	CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1	Cellcykelreglering	β
SLC30A8	Solute carrier family 30 (zinc transporter), member 8	Jonkanal	
IGF2BP2	Insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2	Tillväxt	β
HHEX/IDE	Hematopoietically expressed homeobox/ insulin-degrading enzyme	Tillväxt	β
FTO	Fat mass and obesity associated	Tillväxt	IS
CDC123/CAMK1D	Cell division cycle protein 123 homolog/ calcium/calmodulin-dependent protein kinase 1D	Tillväxt	β
ADAMTS9	ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif, 9	Tillväxt	
THADA	Thyroid adenoma associated	Tillväxt	
TSPAN8/LGR5	Tetraspanin 8/leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5	Tillväxt	
KCNJ11	Potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11 (KIR 6.2)	Jonkanal	β
KCNQ1	Potassium voltage-gated channel, KQT-like subfamily, member 1	Jonkanal	β
MTNR1B	Melatonin receptor 1B	Hormonreceptor	β
ADRA2	Adrenergic alpha-2A-receptor	Hormonreceptor	β
IRS1	Insulin receptor substrate 1	Dockningsprotein	IS

ners nedbrytning utnyttjar denna fysiologiska mekanism och förstärker den glukosstimulerade insulinfrisättningen utan risk för hypoglykemi. Slutligen, när den endogena insulinfrisättningen är otillräcklig, måste i många fall substitutionsbehandling med insulin tillgripas för att kontrollera blodglukos.

Stark konsensus kring beta-cellens roll

Det finns således i dag stark konsensus inom forskningsområdet att β-cellen spelar en central patogenetisk roll vid utveckling av typ 2-diabetes. Utmaningen har varit att förstå vari dessa patogenetiska processer består. Det har länge varit uppenbart att sjukdomen har ett tydligt genetiskt underlag – konkordansen för typ 2-diabetes hos enäggstvillingar är uppemot 90 procent i många studier. Under 1990-talet kunde genetisk forskning visa monogen etiopatogenes hos en liten grupp patienter med dominant ärftlighet och en typ 2-liknande klinisk bild – sk maturity-onset diabetes in the young (MODY). Det överväldigande flertalet patienter med typ 2-diabetes uppvisar dock polygenetisk hereditet med multifaktoriella inslag. I klartext innebär detta att flera gener, såväl sjukdomsalstrande som skyddande, spelar en viktig roll, samtidigt som miljöfaktorer är av betydelse.

Vilka är då dessa gener?

Flera gener involverade

En omvälvande teknisk utveckling inom genetisk forskning under 2000-talet har gjort det möjligt att identifiera vilka gener det är fråga om. Kapaciteten för globala och förutsättningslösa genetiska analyser av stora och välkarakteriserade patientmaterial har ökat dramatiskt; dessa sk genome-wide association studies (GWAS) har till dags dato starkt bidragit till identifiering av ett 20-tal gener som vi till stor del inte tidigare förstod var involverade i patogenesen till typ 2-diabetes [1-3]. Till glädje för svensk forskning är att Leif Groop på Lunds universitets diabetescentrum är en världsledande forskare inom området. En översikt av generna visas i Tabell I.

I denna artikel kommer jag att beskriva på vilket sätt denna utveckling har fördjupat vår förståelse av hur sjukdomen uppkommer. Jag kommer att mest uppehålla mig vid de gener där man har störst insikter i hur de bidrar till patogenetiska processer vid typ 2-diabetes.

Transkriptionsfaktorer och typ 2-diabetes

Transkriptionsfaktorer spelar en viktig roll när transkriptionen av gener regleras. Detta har självfallet en generell biologisk betydelse men synes vara extra viktigt för hur β-cellens utveckling och funktion kontrolleras. Två viktiga omständigheter belyser detta.

För det första har betydelsen av en reducerad β-cellsmassa (egentligen cellantal) fått ökad acceptans inom forskningsfältet. Två aktuella och noggranna genomgångar av välkarakteriserade obduktionsmaterial visar att patienter med typ 2-diabetes har minskad β-cellsmassa [4]. Detta är särskilt tyd-

»... är det numera väl accepterat att störningar under fosterutvecklingen predisponerar för diabetes utveckling senare i livet.«

ligt om man beaktar en sannolik förekomst av insulinresistens. Detta skulle då egentligen bidra till att patienten borde ha en ökad β-cellsmassa för att kompensera för det ökade behovet av insulin. Trots dessa insikter är det också tydligt att enbart reducerad β-cellsmassa inte är tillräcklig för att orsaka typ 2-diabetes.

För det andra är det numera väl accepterat att störningar under fosterutvecklingen predisponerar för diabetesutveckling senare i livet. Bakgrunden finner man i studier av individer födda i västra Holland under svältåren i krigets avslutningsskede. Intrauterin malnutrition anses vara orsaken och leder till epigenetiska förändringar. Detta tros leda till oförmåga hos β-cellen att senare i livet kunna hantera ökad metabol belastning. En vidare tolkning av detta fenomen är att om man primärt har genetisk predisposition för rubbad utveckling av β-celler under fosterstadiet kommer man att vara känsligare för diabetogena faktorer i vuxenlivet.

I ljuset av den stora betydelsen av mängden β-celler vi utrustas med, eller vår förmåga att öka antalet och/eller deras funktion vid metabol stress, och om våra β-celler primärt har utvecklats normalt eller inte blir den patogenetiska betydelsen av transkriptionsfaktorer för β-cellen uppenbar. TCF7L2 är den gen som har starkast koppling till typ 2-diabetes av alla gener som hittills identifierats. TCF7L2 är en del av Wnt-signalkedjan och har tidigare främst uppmärksammats av cancerforskare. Denna signalkedja är involverad i embryogenesen och morfogenesen och anses spela en roll vid cancerutveckling. Ett flertal genetiska avvikelser i närheten av TCF7L2 har visats vara associerade med typ 2-diabetes. Exakt hur detta bidrar till utveckling av diabetes är oklart, men att frisättningen av insulin är rubbad är tydligt [5].

En annan gen som har associerats med typ 2-diabetes är Notch homolog 2 (NOTCH2). Vilken roll Notch homolog 2 (NOTCH2) spelar är inte klarlagd, men NOTCH-signalering är av stor betydelse vid embryonal utveckling av olika cellsystem, inklusive β-celler. NOTCH-proteinerna är transmembranösa och aktiveras av olika ligander. Det leder till att en intracellulär domän i proteinet klyvs av och translokeras till cellkärnan, där det utövar transkriptionell aktivitet.

Flera olika HNF (hepatocyte nuclear factor) är inblandade i uppkomsten av MODY. En av dessa, HNF1B, som orsakar MODY5, har också visats vara associerad med typ 2-diabetes. HNF1B dimeriserar med HNF1A och anses spela en roll vid den embryonala utvecklingen av pankreas och av β-celler. HNF-proteiner tycks också allmänt spela en roll vid transkriptionell reglering i den adulta β-cellen; de kontrollerar uttrycket av flera gener som är viktiga för metabola processer i β-cellen.

Genen för peroxisome proliferator-acivated receptor γ (PPARG) identifierades först med en kandidatgenbaserad metodik. Associationen med typ 2-diabetes har sedermera bekräftats i flertalet GWAS. Till skillnad från övriga typ 2-diabetesgener, som är transkriptionsfaktorer, anses PPARG var viktigare för transkriptionell reglering i insulinets målvävnader. Framför allt kontrolleras adipocyternas metabolism och fenotyp av PPARG. Dessa receptorer aktiveras bl a av en grupp läkemedel som nu har relativt bred användning som tilläggspreparat vid typ 2-diabetes: tiazolidindioner. Dessa läkemedel ökar insulinkänsligheten men ska användas med försiktighet då de kan orsaka hjärtsvikt.

»TCF7L2 är den gen som har starkast koppling till typ 2-diabetes av alla gener som hittills identifierats.«

Celltillväxt och typ 2-diabetes

Som beskrivits ovan spelar β-cellsmassan – mest sannolikt cellantalet – en patogenetisk roll vid uppkomsten av typ 2-diabetes. Därför är det inte förvånande att en grupp nya diabetesassocierade gener spelar en roll vid celltillväxt, vilket innefattar cellcykelregleringen.

Att insulin självt och sannolikt också insulinlika tillväxtfaktorer (IGF-1 och 2) har receptorer på β-cellen och därmed kan reglera dess funktion och antal har blivit alltmer accepterat inom forskningsområdet. Om dessa receptorer slås ut i mus utvecklas i många fall diabetes. Det beror på defekt utveckling av och funktion hos β-cellerna. IGF2BP2 har också associerats med typ 2-diabetes; dess produkt binder till mRNA för IGF-2 och reglerar dess translation. Hur den är involverad i utvecklingen av typ 2-diabetes är inte klarlagd.

Andra gener som anses spela en roll vid tillväxt har också associerats med typ 2 diabetes: HHEX/IDE, FTO, CDC123/CAMK1D, ADAMTS9, THADA, TSPAN8/LGR5, men det är mer oklart vari denna koppling består. CDC123/CAMK1D kodar för ett protein som kontrollerar cellcykeln. När det gäller polymorfin som rör HHEX/IDE är det oklart vilken av de två generna i lokuset på kromosom 10 som påverkas. HHEX är en transkriptionsfaktor som är involverad i embryonal utveckling. IDE (insulin-degrading enzyme) är en spännande kandidat eftersom dess produkt är ett enzym som uttrycks i lever och bryter ned insulin. FTO upptäcktes ursprungligen i GWAS av typ 2-diabetes, men man fann snart att dess effekt medierades via predisposition för övervikt och därmed insulinresistens [6]. Genen har i stället blivit en omtalad obesitasgen och påverkar sannolikt inte β-cellen direkt i större omfattning.

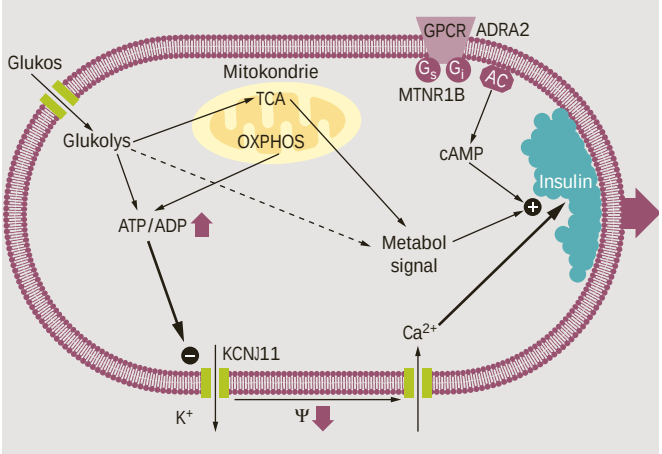
Jonkanaler och typ 2-diabetes

Ett gemensamt drag för β-celler och neuron är att de är elektriskt excitabla. Unikt för β-cellen är att depolariseringen av plasmamembranet och den påföljande aktiveringen av insulinets exocytos kontrolleras av intracellulära metabola förändringar (Figur 2). Glukos tas således upp av β-cellen i proportion till dess extracellulära koncentration. Spjälkningen av glukos i glykolys och sedan vidare i mitokondrien genererar metabola signaler. Dessa triggar och förstärker frisättningen av insulin.

Den viktigaste metabola kopplingsfaktorn är adenosintrifosfat (ATP). Dess bildning speglar den metabola aktiviteten i β-cellen efter exponering för glukos. Länken mellan β-cellens metabolism och membranpotentialen består i att den K^+-kanal som ansvarar för β-cellens vilopotential inaktiveras av ATP. När den ATP-beroende K^+-kanalen stängs, minskar membranets polarisering tills ett tröskelvärde för spänningskänsliga Ca^{2+}-kanaler nås. Dessa öppnas, Ca^{2+} strömmar in i β-cellen och exocytos av insulin startar.

Den ATP-beroende K^+-kanalen kodas av KCNJ11, som också först identifierades som en typ 2-diabetesassocierad gen med en kandidatgenbaserad metodik. Liksom för PPARG har associationen mellan KCNJ11 och typ 2-diabetes kunnat bekräftas av flera GWAS. Det molekylära underlaget till hur polymorfin i KCNJ11 bidrar till diabetesutvecklingen är ännu inte fastslaget. Ytterligare en K^+-kanal, som kodas av KCNQ1, är associerad med typ 2-diabetes. Vilken roll den spelar i β-cellen är också oklar.

SLC30A8 kodar för en zinktransportör och har nyligen associerats med typ 2-diabetes. Det är välbekant att insulin för-



Figur 2. Konsensusmodellen för hur insulin frisätts från den pankreatiska β-cellen beskriver de processer varmed en ökning av extracellulärt glukos översätts till intracellulära metabola signaler som triggar och vidmakthåller insulinsekretionen. Bindning av hormoner, såsom inkretiner, melatonin och katekolaminer, till membranbundna G-proteinkopplade receptorer påverkar intracellulära signalsystem, som modulerar effekten av glukos på exocytosmaskineriet. cAMP är härvidlag en viktig faktor. De gener som har visats vara associerade med typ 2-diabetes är viktiga för dessa processer genom att de kontrollerar β-cellsmassa (utveckling/replikation), transkription av gener involverade i metabola processer och jonkanaler. ADRA2, MTNR1B och KCNJ11 är tre gener där man med viss säkerhet vet vilken process i kontrollen av insulinfrisättningen som kan störas under uppkomsten av typ 2-diabetes.
AC = adenylatcyklas, ADRA2 = α_2-adrenerg receptor, GPCR = G-protein coupled receptor, G_i = inhibitoriskt G-protein, G_s = stimulatoriskt G-protein, KCNJ11 = ATP-beroende kaliumkanal, MTNR1B = melatoninreceptor 1B, OXPHOS = oxidativ fosforylering, TCA = tricarboxylic acid cycle (citronsyracykeln), Ψ = membranpolarisering.

varas i sekretgranula som en hexamer bunden till zink. Lokalisationen i granula innebär att zink frisätts från β-cellen tillsammans med insulin. Det finns undersökningar som tyder på att zink skulle kunna vara en regulator i de langerhanska öarna. Signalen skulle kunna förmedlas direkt via β-cellen, t ex via en zinktransportör, eller via de glukagonproducerande α-cellerna. Glukagon har en väldokumenterad stimulerande effekt på β-cellens insulinfrisättning. Ett mycket intressant fynd är att zinktransportören som kodas av SLC30A8 är ett autoantigen vid typ 1-diabetes. Vilken relevans detta har för patogenesen vid typ 1-diabetes utreds för närvarande intensivt.

»Det är också känt att metabola rubbningar oftare ses hos individer som företer störningar av cirkadiansk rytm, t ex skiftarbetare.«

Hormonreceptorer och typ 2-diabetes

Gener för två receptorer för cirkulerande hormoner har nyligen visat sig vara associerade med typ 2-diabetes. Hormonet melatonin syntetiseras från aminosyran tryptofan och frisätts i huvudsak från tallkottkörteln (epifysen) i hjärnan under den mörka delen av dygnet [7]. Ljus hämmar frisättningen via en signalväg från retina till ganglion supracervicale. Melatonin anses reglera cirkadiansk rytm, en endogen och autonom biologisk rytm som de flesta celler och biologiska system uppvisar. Det är inte av en händelse som den råkar den vara 24 timmar lång. Att denna biologiska klocka är synkroniserad i kroppen och följer ljus-/mörkerväxlingarna är således viktigt för homeostatiska processer. Ett flertal perifera vävnader, t ex lever, är känsliga för melatonin, där hormonet kan justera klockan. På engelska kallas det »entrainment«, och melatonin benämns ofta »Zeitgeber« på tyska.

Mycket tyder på att metabola processer beskriver en cirkadiansk rytm. Exempelvis uppvisar insulinfrisättning både in vivo och från isolerade langerhanska öar ett mönster i sin sekretion som kan tolkas som cirkadiansk [7]. Det är också känt att metabola rubbningar oftare ses hos individer som företer störningar av cirkadiansk rytm, t ex skiftarbetare. Melatonin förmedlar sina effekter via två G-proteinkopplade membranreceptorer, som också uttrycks i de langerhanska öarna, sannolikt i β-cellerna men också i viss omfattning i α-cellerna.

Melatoninreceptor 1A (MTNR1A) och 1B är kopplade till adenylatcyklas via inhibitoriska G-proteiner och hämmar således bildningen av cAMP. Detta är en viktig andra budbärare, som normalt potentierar insulinfrisättning, i många fall via inkretiner. Således talar de flesta data för att melatonin hämmar insulinfrisättning. Eftersom melatonin i huvudsak frisätts nattetid skulle en roll för hormonet kunna vara att bidra

»Att hitta den typen av riskalleler gör att screening för att finna riskindivider kan vara meningsfull.«

till den sänkning av insulinnivåer som normalt ses nattetid.

I fjol kunde tre rapporter publicerade samtidigt visa att en enbaspolymorfi (SNP) i MTNR1B var associerad med typ 2-diabetes [8]. Denna SNP ligger i ett intron och förekommer hos ca 30 procent av befolkningen. Bärare av riskallelen löper ökad risk (≈11 procent; $P < 0{,}004$) att utveckla typ 2-diabetes över tid. Detta förklaras sannolikt av att insulinfrisättningen gradvis avtar hos dem som har riskvarianten. När mRNA-nivåerna för MTNR1B mättes i langerhanska öar från humana donatorer visade det sig att riskbärarna hade högre nivåer. Det skulle kunna innebära att de langerhanska öarna hos bärare av riskallelen är känsligare för melatoninets hämmande effekt på insulinfrisättningen. Detta än en möjlig förklaring till den minskande insulinfrisättningen i en riskpopulation.

ADRA2 identifierades som en diabetesgen indirekt genom djurstudier [9]. Genen kodar för en α_2-adrenerg receptor, känd för att hämma insulinfrisättning. I kongena stammar deriverade från Goto-Kakizaki-råttor hittades ett lokus kopplat till hyperglykemi och defekt insulinfrisättning. Den α_2-adrenerga receptorn var överuttryckt i de langerhanska öarna från råttorna, som uppvisade rubbad insulinfrisättning. Fortsatta studier visade att en polymorfi i den motsvarande humana genen, ADRA2, var associerad med minskad insulinfrisättning och ökad risk för typ 2-diabetes; en association med fasteblodglukos har nyligen bekräftats i metaanalyser av GWAS [10]. Vidare uppvisade langerhanska öar från bärare av riskallelen ökat uttryck av den α_2-adrenerga receptorn och rubbad insulinfrisättning. En implikation av dessa fynd är att ökad stress, medierad av förhöjda cirkulerande katekolaminnivåer, skulle kunna leda till typ 2-diabetes genom denna mekanism.

Sammanfattning och framtidsperspektiv

Resultaten från nya globala och förutsättningslösa genetiska studier, GWAS, pekar samfällt på att rubbningar av β-cellsfunktionen i de allra flesta fall ligger bakom utveckling av typ 2-diabetes. Området är inne i en dynamisk och produktiv fas. Därför gör författaren inget anspråk på att beskriva alla genassociationer med typ 2-diabetes, befintliga eller kommande, som kan diskuteras i sammanhanget. Listan över gener associerade med typ 2-diabetes blir stadigt längre. Helt nyligen publicerades en metaanalys av 21 GWAS [10]. Flertalet associationer som beskrivits här bekräftades, och ett antal nya genassociationer med förhöjt plasmaglukos eller typ 2-diabetes identifierades.

Den identifierade rollen för β-cellen kan förstås mot bakgrund av att insulinfrisättningen gradvis avtar hos individer som har ökade krav på insulin, t ex vid insulinresistens, som förekommer vid obesitas och/eller fysisk inaktivitet (Figur 1). Även om mekanistiska studier av dessa generns roll i diabetespatogenesen till största delen saknas så kan man med kunskap om vad dessa gener normalt betyder ringa in vissa viktiga patogenetiska processer: transkription av β-cellsgener, celltillväxt, utveckling, membranpotential och hormonell reglering av β-celler.

Trots att framstegen är lovande saknas en hel del kunskap. De riskvarianter som har upptäckts är vanligt förekommande och svarar var och en för 10–20 procent av riskökningen. Icke desto mindre svarar de identifierade genassociationerna för mindre än 10 procent av herediteten vid typ 2-diabetes. Det är inte förvånande, med tanke på att typ 2-diabetes är en polygenetisk sjukdom. Det gör dock att riskallelerna har begränsad användning som markörer i prediktion och diagnostik av typ 2-diabetes. Den stora betydelsen ligger i stället i ökad förståelse av patogenesen vid sjukdomen. En stor utmaning blir att hitta de ovanliga riskallelerna, vilka i sig kan ha mycket större enskild effekt på diabetesutvecklingen. Att hitta den typen av riskalleler gör att screening för att finna riskindivider kan vara meningsfull. Under alla omständigheter står vi på tröskeln till en ny era inom diabetesmedicinen, där s k individanpassad medicin (personalized medicine) kan bli verklighet inom en inte alltför avlägsen framtid.

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, Burtt NP, de Bakker PI, Chen H, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. Science. 2007;316:1331-6.
2. Ridderstråle M, Groop L. Genetic dissection of type 2 diabetes. Mol Cell Endocrinol. 2009;297:10-7.
3. McCarthy MI. What will genome-wide association studies mean to the clinical endocrinologist? J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:2245-6.
4. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes. 2003;52:102-10.
5. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. J Clin Invest. 2007;117:2155-63.
6. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316:889-94.
7. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V, Groop L. Melatonin receptors in pancreatic islets – good morning to a novel type 2 diabetes gene. Diabetologia. 2009;52:1240-9.
8. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. Nat Genet. 2009;41:82-8.
9. Rosengren AH, Jokubka R, Tojjar D, Granhall C, Hansson O, Li DQ, et al. Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. Science. 2010;327:217-20.
10. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. Nat Genet. 2010;42:105-16.

Dela med dig av dina erfarenheter

Kommentera artiklarna i Läkartidningen direkt på Lakartidningen.se

Utmanande saklig Läkartidningen