

# Dags för aktivare lipidsänkande behandling av diabetiker

Negativa effekter av hyperlipidemi på betaceller har varit försummat område

**Organskador till följd av typ 2-diabetes har traditionellt hänförs till hyperglykemin. På senare år har alltmer intresse fokuserats på lipidrubbingar. Man har till exempel sett direkt hämmande effekter av hyperlipidemi på den insulinproducerande betacellen. Denna »lipotoxicitet», mot såväl betaceller som perifera målceller, bör motivera en mer offensiv lipidsänkande farmakologisk behandling av diabetiker med obesitas och/eller aterogen lipidprofil.**

Typ 2-diabetes, med en prevalens på 2–5 procent i västvärlden, är ett betydande socioekonomiskt hälsoproblem och är ofta associerad med övervikt [1-5]. Sjukdomen karaktäriseras av en absolut eller relativ brist på insulin, det enda hormonet med blodsockersänkande egenskaper. Konsekvenserna av denna insulinbrist innefattar inte endast hyperglykemi, utan även en onormal lipidmetabolism med omfattande organkomplikationer [1-5]. Trots massiva forskningsinsatser sedan insulinets upptäckt 1922 har man ännu inte kunnat påvisa någon klar etiologisk faktor för sjukdomen, även om multifaktoriella uppkomstmekanismer med bland annat perifer insulinresistens och genetisk predisposition med varierande penetrans diskuterats [1-9]. Mycket talar dock för att den primära defekten ligger hos den insulinproducerande betacellen [1, 2, 4-6].

Den friska betacellen kan uppfattas som en unik »mikrosensor» av blodsockerhalten, och bevarandet av normal glukostolerans förutsätter att hormonfrisättningen från denna cell fungerar optimalt [7-10]. Skulle betacellen svik-

ta i detta avseende uppkommer glukosintolerans och så småningom kliniskt manifest diabetes mellitus.

I denna översikt sammanfattar jag nya upptäckter rörande betydelsen av rubbingar i lipidmetabolismen vid typ 2-diabetes, samt de deletära effekterna av hyperlipidemi på betacellens insulinproduktion.

## Urspårad lipidmetabolism riskfaktor för hjärtsjukdom

Ett flertal oberoende studier har påvisat dels en klart ökad risk för typ 2-diabetiker att utveckla ischemisk hjärtsjukdom [11], dels att diabetiker med etablerad koronar hjärtsjukdom har en sämre prognos, både i termer av överlevnad och längre vårdtider [11]. Medan cirka 30 procent av icke-diabetiska individer avlider i kardiovaskulära sjukdomar är siffran vid typ 2-diabetes så hög som 75–80 procent [11].

Traditionellt har man fokuserat forskningsinsatserna inom detta område på betydelsen av hyperglykemin, »glukotoxicitet» [12-14], och hyperinsulinemi orsakad av perifer insulinresistens har föreslagits vara aterogen per se [15]. Mot bakgrund av de karakteristiska rubbingar i lipidmetabolismen som patienter med typ 2-diabetes och insulinresistens uppvisar, det vill säga hypertriglyceridemi, stegrat VLDL- och sänkt HDL-kolesterol samt prolongerad postprandial hyperlipidemi [11], har emellertid stort intresse ägnats åt huruvida farmakologisk intervention medelst statiner i dessa lipidrubbingar skulle kunna minska risken för kardiovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes. Uppskattningsvis 20–50 procent, huvudsakligen kvinnor, av patienter med typ 2-diabetes uppvisar hypertriglyceridemi.

Sammanfattningsvis har två studier uppmärksamats till stöd för denna hypotes: Dels den färiska 4S-studien (Scandinavian simvastatin survival study) som konklusivt påvisade en signifikant gynnsam effekt av statiner, bland annat med en 55 procents relativ riskreduktion avseende »major endpoints in coronary heart disease» [16], dels CARE-studien (Cholesterol and recurrent events) från 1996, vilken

även påvisade en riskreduktion för »lethal cardiovascular events» hos individer med akut hjärtinfarkt och serumkolesterol inom normalintervallet som gavs statinbehandling [17]. Huruvida subgruppen med diabetiker svarade mer gynnsamt på farmakologisk intervention är dock ännu för tidigt att definitivt säga, då dessa svarade för en kvantitativt liten del av studierna. Enligt vad som kommit till min kännedom, pågår dock åtminstone sex prospektiva studier med ett stort antal patienter, vilket förhoppningsvis skall bringa klarhet i denna fråga. Notabelt är även att American Diabetes Association (ADA), i sina »clinical practice recommendations», understryker att läkemedelsbehandling av hyperlipidemi vid typ 2-diabetes skall övervägas vid triglyceridnivåer i serum över 2,3 mmol/l om en extra riskfaktor finns (till exempel lågt HDL-kolesterol, rökning, hypertoni eller tung hereditet för ischemisk hjärtsjukdom). Om kliniskt manifest kärlsjukdom redan föreligger lägger ADA gränsen för farmakologisk behandling ännu lägre, nämligen vid 1,7 mmol/l. Intressant nog förefaller LDL-kolesterol vara mer aterogent vid dåligt kontrollerad typ 2-diabetes, sannolikt på grund av att det oxideras och glykosyleras varigenom aterogena små LDL-partiklar bildas. Dessa angrips av makrofager, vilket initierar en immunologisk och inflammatorisk process som kan sluta med ateromatos.

## Betacellen och typ 2-diabetes

I patienter med typ 2-diabetes, liksom i djurmodeller för denna sjukdom (till exempel den icke obesa GK-råtten [18, 19]), är det slående att betacellens insulinfrisättning förefaller vara preferentiellt okänslig för glukos, medan däremot flertalet andra sekretagoger är effektiva [2-5]. Av stort intresse är det faktum att GLUT-2 (glukostransportör 2) nedregleras i diabetiska betaceller [14]. Samtliga diabetiska djurmodeller som hittills undersökts har befunnits uppvisa reducerat GLUT-2-uttryck, medan däremot mutationer i GLUT-2-genen är sällsynta [14]. Transplantation av normala betaceller till diabetiska

## Författare

ÅKE SJÖHOLM

docent, specialitläkare, klinisk assistent, molekylär medicin, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

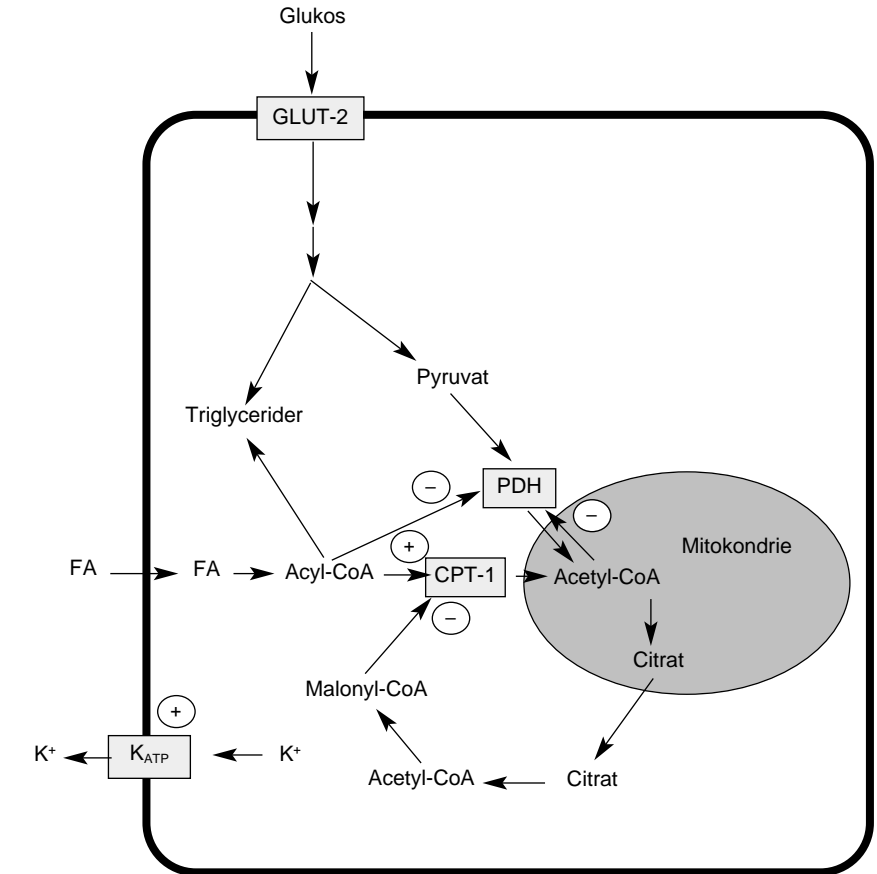
möss orsakade GLUT-2-nedreglering och inhiberad glukosstimulerad insulinfrisättning [20]. Omvänt motverkades såväl defekterna i GLUT-2-uttrycket som insulinfrisättningen då betaceller från diabetiska djur transplanterades till friska mottagare [20]. Dessa resultat sammantagna indikerar konklusivt att en okänd faktor i den diabetiska miljön (möjligen hyperlipidemin) undertrycker GLUT-2-uttrycket. Hos människa är dock uttrycket av GLUT-2 mycket mindre än i dessa djurmodeller, och humana betaceller uttrycker istället huvudsakligen GLUT-1.

Aktiviteten hos enzymet pyruvatdehydrogenas, som sammanlänkar glykolysen och Krebscykeln, har befunnits vara preferentiellt nedsatt i betaceller från den genetiskt diabetiska GK-råttan [21]. Dessutom kan detta enzym i beta-celler in vitro inhiberas av kronisk exponering för fria fettsyror, motsvarande den hyperlipidemi som typ 2-diabetiker uppvisar [22]. Dessutom karakteriseras betaceller från GK-råttan av en hämmad mitokondriell oxidativ glukosmetabolism [18], möjligen orsakad av en defekt i FAD-länkat glycerofosfatdehydrogenas [23]. I Figur 1 sammanfattas beskrivna metabola anomalier i betaceller vid typ 2-diabetes.

### Betacellen och »lipotoxicitet»

Bland de metabola avvikelser som karakteriserar typ 2-diabetes, har hyperglykemin med ackompanjerande »glukostoxicitet» traditionellt åtnjutit störst intresse [12, 13]. Däremot har den abnormal lipidmetabolismen hittills varit ett negligerat område. Trots hyperinsulinemin förefaller det existera en primär resistens hos adipocytorna för insulinmedierad anti-lipolys hos överviktiga typ 2-diabetiker [24]. Mer specifikt verkar levern resistent mot insulinets hämmande effekter på bildningen av VLDL. Detta stämmer väl med teorin om insulinresistens, i levern och andra organ, orsakad av minskad glukosförbränning som i sin tur beror på ökad fettsyraförbränning (den så kallade »Randle-cykeln», lanserad redan på 1960-talet) [25].

Till skillnad från hos flertalet andra celler, verkar betacellens endogena fettsyrametabolism vara inriktad på att styra metabolismen av dessa ämnen till biosyntes av fosfolipider involverade i kontrollen av insulinsekretionen, istället för att användas till energiproduktion genom mitokondriell betaoxidation [19, 27]. Således har man funnit, att betacellens uttryck och aktivitet av enzymet fettsyrasyntetas är mycket låg, medan däremot enzymerna acetyl-CoA-karboxylas och karnitinpalmitoyltransferas-1 (CPT-1) uttrycks starkt



**Figur 1.** Sammanfattning av rapporterade metabola effekter av hyperlipidemi på intracellulära enzymer och komponenter i signalöverföringen i pankreas betaceller. + = stimulering; - = inhibering; CoA = koenzym A; CPT-1 = karnitinpalmitoyltransferas 1; FA = fria fettsyror; GLUT-2 = glukostransportör 2; K<sub>ATP</sub> = ATP-beroende kaliumkanal; K<sup>+</sup> = kaliumjoner; PDH = pyruvatdehydrogenas.

[19]. Likaså visades att exogena fettsyror orsakar en snabb uppreglering av CPT-1 [28] och en nedreglering av acetyl-CoA-karboxylas [29] i den insulinproducerande betacellen. Nyligen färdigställda studier har klargjort att hyperlipidemi kan vara minst lika deletär som hyperglykemin hos diabetiker, och har dessutom direkta negativa effekter på betacellernas funktion [22, 26]. Genom att kroniskt infundera normala råttor med en fettemulsion (Intralipid) påvisades att ökningen av fria fettsyror i plasma orsakade en försämrad betacellsfunktion [30].

De intracellulära mekanismerna som medierar denna »lipotoxicitet» i normala och diabetiska betaceller har studerats i en serie eleganta in vitro-arbeten som nyligen publicerats [21, 22, 31-34]. Dessa studier indikerar att långvarig exponering för fria fettsyror ökade den basala insulinfrisättningen, medan däremot glukosstimulerad insulinfrisättning inhiberades [31]. Under dessa förhållanden noterades även en nedsatt insulinbiosyntes och glukosoxidation [31]. Betydelsefullt nog motverkades samtliga dessa inhibitoriska effekter av CPT-1-inhibitorn etomoxir [31]. Man fann vidare att kronisk fettsyraexponering inaktiverade pyruvatdehydrogenas i betaceller från råttor [22] och människa [32]. Även i den genetiskt diabetiska, icke obesa GK-råttan notera-

des en samvariation mellan defekt pyruvatdehydrogenasaktivitet och nedsatt glukosstimulerad insulinfrisättning [21].

Det återstår dock fortfarande att utreda huruvida förändringen i pyruvatdehydrogenasaktivitet sekundärt uppkommit till defekten i GLUT-2 i dessa celler [14]. I varje fall antyder dessa resultat existensen av en glukosfettsyrcykel i betaceller som utsätts för kronisk fettsyraexponering, liknande den metabola rubbningen i human typ 2-diabetes [1-5], med åtföljande inhibition av pyruvatdehydrogenas. Dessa anomalier i betacellens funktion kan således vara av relevans för både obesa och normalviktiga typ 2-diabetiker.

Helt nyligen identifierades i betacellen ett annat, potentiellt mycket intressant, intracellulärt målprotein för hyperlipidemin, nämligen den ATP-beroende kaliumjonkanalen [35, 36]. I denna studie påvisades att acyl-CoA-estrar, vilka ackumuleras intracellulärt vid hyperlipidemi, aktiverar denna jonkanal. Denna effekt, som således mot-

verkar den inhibition av kanalaktiviteten som glukos inducerar, resulterar sannolikt i en försämrad insulinfrisättning då inflödet av kalciumjoner i betacellen som svar på en förhöjning i blodsockerhalten härigenom kan förväntas minska.

### Betydelsen av leptin

Upptäckten av leptin, det vill säga ob-genens produkt, avslöjade att fettväven inte endast är en energidepå utan också en stor endokrin körtel [37]. Orsakssambanden hos människa är dock ännu långt ifrån klarlagda, men i den gällande hypotesen verkar leptin kontrollera födointag och termogenes via receptorer i hypotalamus [37]. Således resulterar ett ökat intag av kalorier i en stimulerad frisättning av leptin, medan däremot leptinnivåerna sjunker under svält [37]. Genom denna »lipostatiska» mekanism, regleras mättnadskänsla, födointag och insulinproduktion hos friska. Det verkar existera en negativ återkoppling mellan insulin och leptin: insulin stimulerar sekretionen av leptin som i sin tur hämmar insulinfrisättningen [37].

I olika djurmodeller, till exempel den genetiskt obesa diabetiska ob/ob-musen, har det nyligen visats att orsaken till djurens fetma är en mutation i ob-genen, vilken medför brist på leptin [37]. På motsvarande sätt är genetiskt diabetiska db/db-möss resistent mot leptin på grund av en mutation i en av de hypotalamiska leptinreceptorerna [37]. Genom att överuttrycka leptin i levern hos normala råttor, kunde man inducera en snabb anorektisk effekt [38-41]. Parallellt härmed noterades hypoglykemi och hypoinsulinemi, indikerande ökad insulinkänslighet [38-41], men däremot ingen ketonemi. Dessutom noterades att betacellens glukos känsliga insulinsekretion utsläckt samtidigt som dess triglycerid innehåll kraftigt reducerades [38-41].

Liknande effekter uppkom vid in vitro-försök, och det kunde visas att betacellsdysfunktionen, paradoxalt nog, orsakades av denna brist på endogena lipider. Således har extraneurala effekter av leptin identifierats, och detta i kombination med funktionella leptinreceptorer på betacellen indikerar att betacellen är ett mål för leptin med betydande metabola implikationer. Intressant nog visade Roger Ungers grupp också att leptin direkt reglerar, bland annat betacellens, metabolism av endogena fettsyror vilket leder till en kraftig reduktion i det cellulära innehållet av triglycerider [41]. Sammantaget antyder dessa resultat, åtminstone i djurmodeller, att leptin kan utöva en antidiabetogen effekt vid obesitas genom att bibehålla normal insulinkänslighet och

förebygga lipotoxiska effekter i betacellen [41].

### Undersök lipidstatus hos diabetiker

De negativa effekterna av hyperlipidemi på betacellen har varit ett negligerat område, men framtida försök att farmakologiskt inter文enera i lipotoxiciteten kan visa sig mycket fruktbara i behandlingen av typ 2-diabetiker. Direkt inhibitoriska effekter av lipider på betacellens glukosupptag och substratmetabolism bör utgöra ett incitament för generös screening av lipidstatus hos diabetiker, samt en mer offensiv attityd vad gäller farmakologisk lipidsänkande behandling av dessa patienter. I den framtida behandlingsarsenalen torde intervention i leptinsystemet utgöra en potentiellt lovande strategi.

### Referenser

- DeFronzo RA. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
- Sjöholm Å. Review. Diabetes mellitus and impaired pancreatic  $\beta$ -cell proliferation. *J Intern Med* 1996; 239: 211-20.
- Sjöholm Å. Invited review. Role of polyamines in the regulation of proliferation and hormone production by insulin-secreting cells. *Am J Physiol* 1993; 264: C501-18.
- Larsson O, Barker CJ, Sjöholm Å, Carlqvist H, Michell RH, Bertorello A et al. Inhibition of phosphatases and increased  $Ca^{2+}$  channel activity by inositol hexakisphosphate. *Science* 1997; 278: 471-4.
- Sjöholm Å. Review. Aspects of the involvement of interleukin-1 and nitric oxide in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell Death and Differentiation* 1998; 5: 461-8.
- Sjöholm Å. Review. Aspects of novel sites of regulation of the insulin stimulus-secretion coupling in normal and diabetic pancreatic islets. *Endocrine* 1998; 9: 1-13.
- Taskinen MR, Lahdenperä S, Syväne M. New insights into lipid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996; 28: 335-40.
- Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC.  $\beta$ -cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. *Diabetes Care* 1992; 15: 442-55.
- Unger RH. Diabetic hyperglycemia: link to impaired glucose transport in pancreatic  $\beta$ -cells. *Science* 1991; 251: 1200-5.
- Pyörala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Zhou YP, Östenson CG, Ling ZC, Grill V. Deficiency of pyruvate dehydrogenase activity in pancreatic islets of diabetic GK rats. *Endocrinology* 1995; 136: 3546-51.
- Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995; 44: 863-70.
- Björklund A, Yaney G, McGarry JD, Weir

G. Fatty acids and beta-cell function. *Diabetologia* 1997; 40: B21-6.

- Koyama K, Chen G, Wang MY, Lee Y, Shimabukuro M, Newgard CB et al.  $\beta$ -cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. *Diabetes* 1997; 48: 1276-80.

*En fullständig referenslista kan erhållas från Åke Sjöholm, Institutionen för molekylär medicin (L6:01B), Rolf Lufts centrum för diabetesforskning, Karolinska sjukhuset, 171 76 Stockholm.*

### Summary

**More active lipid-lowering treatment of diabetics is called for; the adverse effects of hyperlipidaemia on  $\beta$ -cells a neglected field**

Åke Sjöholm

*Läkartidningen* 1998; 95: 5750-2

Type 2 diabetes mellitus is a common metabolic disorder whose prevalence is increasing in the western world. The ravaging complications of the disease constitute a major cause of hospitalisation and cardiovascular morbidity, and despite intensive research the pathogenic mechanisms remain unknown. The article summarises some recent advances in the field of islet  $\beta$ -cell dysfunction caused by hyperlipidaemia in the diabetic state, which results in perturbed insulin secretory capacity and overt glucose intolerance. In contrast to hyperglycaemia, the detrimental effects of hyperlipidaemia have been a relatively neglected area of diabetes research. However, the direct inhibitory effects of long-term hyperlipidaemia on  $\beta$ -cell function, 'lipotoxicity,' should form the basis of a more active approach to lipid screening and pharmacological treatment of hyperlipidaemia in diabetes patients. Intervention in the leptin pathway may prove beneficial in future treatment strategies.

*Correspondence:* Associate Professor Åke Sjöholm, Dept of Molecular Medicine, Rolf Luft Centre for Diabetes Research, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.