

Nya rön om diabetes diskuterade i USA

Glitazoner kan bromsa ”epidemi” av metabola syndromet?

En dramatiskt ökad incidens av typ 2-diabetes hos amerikanska barn och ungdomar rapporterades vid amerikanska diabetesfederationens (ADA) årsmöte i San Diego tidigare i år. Vid mötet, som lockat 9 000 delegater, presenterades ett flertal nyheter av stor klinisk signifikans och med potentiell betydelse för behandling och prevention av såväl typ 1- som typ 2-diabetes.

Abstractsamlingsen finns tillgänglig på Internet [1].

Ökning av typ 2-diabetes

Den kraftiga ökningen av typ 2-diabetes i västvärlden beror delvis på insulinresistens, som i sin tur orsakas av övervikt och fysisk inaktivitet. Strax efter millennieskiftet beräknas antalet överviktiga amerikaner överskrida 100 miljoner. Av dessa kommer mer än 15 miljoner att utveckla diabetes mellitus, vilket gör att man med rätta kan tala om en global epidemi i den industrialiserade världen av överviktsrelaterad typ 2-diabetes.

»Glitazoner» förstärker känsligheten för insulin

I fokus stod en grupp läkemedel för behandling av typ-2 diabetes, de så kallade tiazolindionerna, som för enkelhetens skull brukar kallas »glitazoner». Dessa preparat, vilka kan tillföras peroralt, fungerar genom att bli förstärka känsligheten för insulin i de perifera målcellerna. De används således framför allt vid insulinresistenta tillstånd [2, 3].

Det amerikanska läkemedelsverket FDA lät under mötets gång meddela att den första generationens glitazon, tro-

glitazon (i USA marknadsförd under namnet Rezulin), har avregistrerats från indikationen monoterapi vid typ 2-diabetes. Anledningen härtill kan spekuleras i, men hänför sig säkerligen till de fall av levertoxicitet som rapporterats, varav några med letalt förlopp. Mot bakgrund av detta, och de nyare glitazoner med gynnsammare biverkningsprofil som lanserats, kommer troglitazon inte att introduceras i Europa. Rimligtvis försvinner substansen helt från den globala marknaden inom kort.

Andra generationens preparat

Två andra generationens glitazoner tilldrog sig å andra sidan desto större intresse: rosiglitazon (Avandia), med 100–200 gånger högre potens än troglitazon [4], samt pioglitazon, som nyligen godkänts av FDA [1]. Dessa glitazoner kan användas i monoterapi eller tillsammans med sulfonylurea och/eller metformin. Såväl rosiglitazon som pioglitazon saknar kliniskt mätbar leverpåverkan. De kan även interferera i aterosklerosprocessen genom att påverka nivån av oxiderat LDL-kolesterol, som ju stiger vid dåligt kontrollerad diabetes.

Mycket riktigt noterades, förutom en antihyperglykemisk effekt, också sänkta nivåer av triglycerider efter behandling med glitazoner [2, 3]. Detta är potentiellt betydelsefullt, eftersom 20–50 procent av patienter med icke-insulinberoende diabetes mellitus, huvudsakligen kvinnor, uppvisar hypertriglyceridemi, som ju är en signifikant riskfaktor för uppkomst av ischemisk hjärtsjukdom. Vid terapi med troglitazon har LDL-värdet haft en tendens att stiga, även om totalcholesterol har minskat [3]. Subklasser av LDL kan dock förändra sig gynnsamt.

Under euglykemiska förhållanden ger inte glitazonerna hypoglykemi, till skillnad från vad som är fallet med sulfonylureapreparat. Detta indikerar att återföringskontrollen mellan glukos och insulin fungerar. På detta sätt reducerar de facto glitazonerna insulinnivå-

erna, vilket både kan skydda den insulinproducerande β -cellen från funktionell utmattnings och motverka den deletära viktökning som hyperinsulinemi medför. Kvantitativt ökar glitazonerna insulinkänsligheten och glukosupptaget med ca 40 procent i lever, muskel och fettväv, således dubbelt så effektivt som metformin.

Påverkar även andra riskfaktorer för hjärtsjukdom

Förutom effekterna på hyperglykemi, insulinbehov och dyslipidemi förefaller glitazonerna också påverka andra betydelsefulla riskfaktorer för hjärtsjukdom i gynnsam riktning. I flera studier har man noterat såväl en blodtryckssänkning (även hos överviktiga men normotensiva personer med nedsatt glukostolerans) som en sänkning av graden av mikroalbuminuri [1–3]. Dessutom påverkades fibrinolyssystemet positivt, bl a med en sänkt PAI-1-nivå, »plasminogen activator-inhibitor» [1–3]. Terapeutiska nivåer av rosiglitazon hämmar tillväxten av glatta muskelceller, vilket kliniskt kan innebära attenuering av glomeruloskleros och minskad risk för ateroskleros och restenos i kranskärl [1].

Den insulinproducerande β -cellen påverkas av autokrint eller cirkulerande insulin i en positiv »feedback-loop»; även β -cellen vid typ 2-diabetes är insulinresistent på samma sätt som fettväv och muskulatur [1]. Huruvida glitazonerna i den nya generationen påverkar den diabetiska β -cellens insulinresistens i gynnsam riktning skall givetvis bli utomordentligt intressant att studera. Tidigare data med troglitazon gav vid handen att den i vissa djurmodeller skyddade β -cellen från lipotoxicitet.

Ökad incidens av typ 2-diabetes hos barn och ungdomar

Problemet insulinresistens belystes i ett nytt perspektiv genom alarmerande rapporter om en ökad incidens av typ 2-diabetes hos nordamerikanska barn och

Författare

ÅKE SJÖHOLM

docent, specialistläkare, medicinkliniken, S:t Görans sjukhus AB, Stockholm; klinisk assistent i endokrinologi, molekylär medicin, Karolinska institutet, Stockholm.

ungdomar [1, abstracts 350, 361, 730, 731]. Denna sjukdom, som till helt nyligen var en raritet hos ungdomar, diagnostiseras nu allt oftare hos barn och tonåringar. Såväl amerikanska som kanadensiska studier indikerar ett klart samband mellan obesitas och insulinresistens, med andra ord vad vi i Europa kallar det metabola syndromet.

Med tanke på syndromets övriga komponenter, dvs hypertoni och ischemisk hjärtsjukdom, är det givetvis oerhört viktigt att tidigt diagnostisera och behandla sjukdomen hos dessa barn. Eftersom tydliga kliniska symtom oftast saknas, till skillnad från kardinalsymtomen vid typ 1-diabetes, bör varje läkare liberalt mäta fasteblodssocker hos barn i riskzonen, dvs de med obesitas, tung hereditet eller tecken till insulinresistens (t ex acanthosis nigricans).

Prevention

En intressant möjlighet att internera i den autoimmuna reaktion som leder till β -cellens destruktion och uppkomsten av typ 1-diabetes är DNA-immunisering. Exempelvis kan tillförsel av plasmider uttryckande själv-antigener förebygga utbrottet av autoimmun diabetes. Förutsättningen verkar dock vara att man noggrant har selekterat vilka antigener som skall användas för att kunna inducera en regulatorisk reper-toar av T-celler [1].

En annan studie inriktade sig på GAD-65 (glutamatsyradekarboxylas), ett viktigt antigen såväl i human typ 1-diabetes som i den genetiskt spontan-diabetiska NOD-musen. Här visades att undertryckande av GAD-uttrycket i NOD-musens endogena och transplanterade β -celler, genom användande av antisens-oligonukleotider, förmådde förhindra utbrottet av autoimmun diabetes genom att blockera bildningen av diabetogena T-celler [5].

Om dessa resultat kan reproduceras hos människa öppnar sig givetvis en gigantisk möjlighet att vaccinera mot typ 1-diabetes hos riskpatienter, exempel-

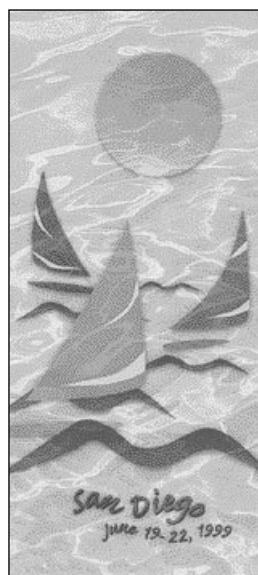
vis GAD-positiva individer. Kliniska studier pågår. Eftersom GAD är ett enzym involverat i β -cellens substrat- och energimetabolism kan man emellertid fundera över vad som sker med insulinsekretionen om man slår ut enzymet i syfte att förebygga diabetes.

I detta sammanhang kan nämnas att ca 15 procent av patienter kategoriserade som typ 2-diabetes är GAD-positiva och således med tiden blir insulinkrävande då β -cellerna slagits ut. Denna subform av diabetes brukar kallas LADA, »latent autoimmune diabetes in the adult», således autoimmun diabetes hos äldre och typ 2-diabetes hos barn. Detta visar att det är dags att tänka om vad gäller klassifikationen av diabetes i typ 1 eller typ 2, ett system som nu visat sig vara alltför förenklat.

Noninvasiv blodsockermätning

En stor nyhet för att på ett noninvasivt sätt, dvs utan nålstick, kontrollera blodsockret är GlucoWatch, ett litet armbandsursliknande instrument som uppskattas betinga ett marknadspris på ca 12 000 kr (exklusive engångsmaterial). Apparaten fungerar genom att medelst omvänd jontofores extrahera glukos ur interstitialvätskan, vilket därefter mäts elektrokemiskt. Metoden visade en mycket god korrelation ($r = 0,86$) med invasivt mätt blodsocker i intervall 2,2–22 mmol/l.

En annan studie [1] rapporterade en liknande produkt, där man i stället utnyttjade ett självkalibrerande mikrodi-lyssystem. Genom att kombinera detta med enzymatisk amperometrisk glukosavkänning kan man kontinuerligt följa vävnadens glukosnivå »on-line». Även här noterades god samvariation med venöst mätt blodsocker under både vila och arbete. Systemet »släpar efter»



ca 9 minuter på grund av flödes hastighet och analysprocedurernas längd. I förlängningen kan säkert ett system i mer raffinerad form utvecklas för att kontinuerligt infundera insulin, där infusionstakten styrs direkt av glukosnivåerna.

Samband depression–diabetes

Det finns ett samband mellan diabetes och depression [1, abstract 268, 316]. Båda sjukdomarna är ju stora kliniska problem, men tillsammans

orsakar de mer lidande och större ekonomiska kostnader än var för sig. Ca 20 procent av diabetikerna beräknas drabbas av depression, vilket både kan påverka livskvalitet och ge risk för senkomplikationer (t ex hjärtsjukdom). Man spekulerade bl a i att deprimerade diabetiker har sämre följsamhet vad gäller mediciner och egenkontroller, vilket skulle kunna förklara den sämre metabola kontrollen i denna grupp.

Det är också tänkbart att förändringar i kortisolnivåer under depression inverkar menligt på glukostoleransen; ett bättre metaboliskt läge rapporterades efter insättning av antidepressiv medicinering hos dessa patienter [1].

Referenser

1. ADA årsmöte, San Diego 17–24 juni 1999. Abstracts. <http://www.diabetes.org/am99>
2. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661-9.
3. Spiegelman BM. PPAR- γ : adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-14.
4. <http://www.avandia.com>
5. Yoon JW, Yoon CS, Lim HW, Huang QQ, Kang Y, Pyun KH et al. Control of autoimmune diabetes in NOD mice by GAD expression or suppression in beta cells. *Science* 1999; 284: 1183-7.