

Insulinproducerande β -cellen insulinresistent vid typ II-diabetes?

De senaste 1–2 åren har vi kunnat bevittna en närmast explosiv kunskapstillväxt vad gäller uppkomstmekanismerna för typ II-diabetes, där inte minst samspelet med obesitas klarlagts allt mer. I en banbrytande artikel har gruppen kring Ronald Kahn vid Joslin i Boston vävnadsspecifikt inaktiverat insulinreceptorgen i den insulinproducerande β -cellen medelst så kallad »knock-out»-teknologi [1]. Härigenom skapar man således en modell i vilken β -cellen blir resistent mot (autokrint) insulin. Detta resulterade i en selektiv defekt i glukos- (men inte arginin-) stimulerad insulinfrisättning och en progredierande nedsättning i glukostoleransen.

Genom denna studie har man direkt bevisat den funktionella betydelsen av β -cellens insulinreceptor för bevarandet av normal glukostolerans, och antyder vidare att insulinresistens hos β -cellen kan vara av betydelse för uppkomsten av nedsatt glukostolerans in vivo.

Eftersom dessa studier, av lätt insedd skäl, utförts på möss är det emellertid ännu för tidigt att definitivt uttala sig om relevansen för human typ II-diabetes. Icke desto mindre erbjuder denna attraktiva modell en förklaringsmodell för syndromet vid typ II-diabetes, förenande primär β -cellsinsufficiens och perifer insulinresistens. Traditionellt har det ju under många år rått en kontrovers mellan två läger inom diabetologin, där det ena framfört perifer insulinresistens och det andra β -cells dys-

funktion som primär och underliggande störning vid uppkomsten av typ II-diabetes. Detta innebär ett veritabelt paradigmskifte i synen på patogenesen för typ II-diabetes; insulinresistens hos β -cellen således. Alltså kan insulinresistens generellt vara den gemensamma nämnaren för typ II-diabetes och har även något provocativt föreslagits vara involverad i patofysiologin för autoimmune typ I-diabetes.

Huruvida insulinreceptorn i sig, eller något/några av dess substrat (t ex IRS-2) är nedreglerad i diabetiska β -celler hos människa skall givetvis bli oerhört spännande att se. Mekanistiskt kan insulinresistensen förklaras av lipidtoxicitet; höga halter cirkulerande fria fettsyror vid diabetes (bl a orsakat av insulinopeni) framkallar inte endast insulinresistens hos β -cellen utan kan även inducera apoptotisk celldöd vid typ I-diabetes sannolikt genom att inducera syntes av cytotoxiskt NO (kvävemonoxid) och ceramid i β -cellen.

I ett mer mekanistiskt inriktat arbete, visade Mike McDaniels grupp i St Louis nyligen vilka signalsystem som kan mediera β -cellens insulinresistens, och hur denna skulle kunna motverkas farmakologiskt [2]. Man använde här β -celler exponerade in vitro för den proinflammatoriska cytokinen TNF- α , som föreslagits orsaka generell insulinresistens genom att interferera med insulinreceptorn och dess substrat. TNF- α blockerade den glukosreglerade insu-

linfrisättningen från β -cellen parallellt med att nedreglera insulinreceptorsubstratet p^{70s6K} och istället inducera enzymet kväveoxidsyntas (iNOS). Alla dessa effekter kunde blockeras genom inhibitorer av iNOS, men också genom en receptorantagonistisk peptid mot cytokinen interleukin-1 (IL-1). Detta indikerar att TNF- α orsakar insulinresistens i β -cellen, och därmed defekt glukosreglerad insulinfrisättning, genom att aktivera makrofager i de Langerhanska cellöarna som frisätter IL-1 vilket inducerar produktion av NO i β -cellen.

Mest intressant av allt i denna studie var kanske ändå att en PPAR- γ -agonist, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂, kunde förhindra den TNF- α -inducerade insulinresistensen i β -cellen genom att nedreglera uttrycket av iNOS och/eller blockera frisättningen av IL-1 från aktiverade makrofager. Eftersom PPAR- γ -agonister nyligen godkänts som läkemedel i USA för att behandla insulinresistensen vid typ II-diabetes, öppnar sig den fascinerande möjligheten att denna grupp av antidiabetika även kan skydda β -cellen från funktionell nedsättning såväl vid typ II som vid typ I-diabetes.

Ake Sjöholm
ake.sjoholm@ks.se
ake_sjoholm@hotmail.com

[1]. Cell 1999; 96: 329-39

[2]. J Biol Chem 1999; 274: 18702-8

Svårt för lekmanen att räkna antalet naevi och själv skatta risken för melanom

Flera undersökningar har visat att ett högt totalantal pigmentnaevi, oavsett om de är atypiska eller inte, är en oberoende riskfaktor för melanom. Det finns också studier som visat en korrelation mellan antalet pigmentnaevi på armarna och antalet på hela kroppen. Här borde således finnas förutsättningar för lekmanen att själv kunna göra en enkel kontroll om han/hon löper ökad risk för att utveckla melanom, en tanke som också stöds av några publicerade studier.

En nyligen publicerad undersökning av PG Buettner och C Garbe, som även omfattade deltagare som inte primärt sökt för födelsemärken/tumörer visar dock att det inte är så lätt med egenkon-

troll. Undersökningen ingick i en större studie av riskfaktorer för melanom och genomfördes 1991 i Tyskland, Österrike och Schweiz. Cirka 1 000 patienter deltog. Efter en muntlig instruktion fick patienterna räkna dels totalantal pigmentnaevi på armarna respektive på hela kroppen, dels antal atypiska naevi på hela kroppen. Samtliga deltagare undersöktes därefter av erfaren dermatolog.

Undersökningen visade att patienterna överlag underskattade antalet pigmentnaevi, såväl på armarna som på hela kroppen. Dock var samstämmigheten god när det gällde patienterna med de allra största antalen naevi. Det prediktiva värdet för lekmannens bedöm-

ning blev överlag låga (0,18–0,39) utom för det fåtal patienter som hade fler än 100 naevi.

Till skillnad från en del tidigare studier visar denna studie att det är svårt för lekmanen att räkna antalet naevi och själv kunna »skatta» sin risk för melanom. Styrkan med studien är att den är stor, samt att nära hälften av patienterna sökt läkare av annan orsak än tumörfrågeställning. Av intresse är att flertalet underskattade antalet naevi, samt att även bedömning av enbart armarna var svårt.

Nils Hamnerius
nils.hamnerius@ltblekinge.se

Am J Epidemiol 2000; 151: 72-7