

**Åke Sjöholm**, docent, överläkare, universitetslektor, klinikforskningsledare; adjungerad professor, College of Medicine, University of South Alabama, USA ([ake.sjoholm@sos.sll.se](mailto:ake.sjoholm@sos.sll.se))

**Thomas Nyström**, specialistläkare, doktorand; båda vid Karolinska institutet/medicinkliniken, Södersjukhuset, Stockholm

## Kronisk inflammation kan orsaka typ 2-diabetes

II Typ 2-diabetes ökar kraftigt i västvärlden, och incidensen kryper dessutom ned i åldrarna [1]. Gigantiska folkhälsomässiga problem, framför allt i form av förtida kardiovaskulär morbiditet, kan förväntas härav. Regionala undantag verkar dock förekomma, där fetma och diabetesutveckling tycks vara dissocierade [2]. Närmare 90 procent av patienter med typ 2-diabetes uppvisar insulinresistens, som också tidsmässigt föregår debuten av typ 2-diabetes [1]. Insulinresistens är dessutom en delkomponent i det metabola syndromet, även omfattande hypertoni, bukfetma, dyslipidemi, endotel dysfunktion (t ex manifesterat av mikroalbuminuri) och hämmad fibrinolys, vilket resulterar i ett protrombotiskt tillstånd [3-5]. De precisa orsakerna till att insulinresistens uppkommer är ofullständigt kända, och någon genetisk defekt som förklarar fenomenet har inte identifierats annat än i anekdotiska fall.

De kvantitativt mest betydelsefulla komplikationerna av typ 2-diabetes är makroangiopati, dvs hjärtinfarkt och stroke, och detta är i 70 procent av fallen dödsorsaken vid typ 2-diabetes [1, 3-5]. Till skillnad från mikrovaskulära komplikationer (dvs nefropati och retinopati) – där orsakssambandet med hyperglykemi är övertygande – är detta samband betydligt mer osäkert vad gäller makroangiopati, åtminstone vad gäller möjligheten att minska makrovaskulär morbiditet genom att enbart reducera hyperglykemin [3-5].

På senare år har flera studier publicerats som antyder att subklinisk, kronisk inflammation kan vara en viktig patogenetisk faktor för uppkomsten av insulinresistens och typ 2-diabetes [3-14]. Detta öppnar nya vyer vad gäller såväl diagnostik som behandling av tidig insulinresistens och begynnande glukosintolerans.

### Epidemiologiska studier

Typ 2-diabetes och obesitas är båda betydande riskfaktorer för uppkomst av prematur ateroskleros och ischemisk hjärtsjukdom. Båda tillstånden åtföljs dessutom av inflammatoriska processer på endotelnivå samt oxidativ stress. Ett flertal populationsstudier visar en kraftig samvariation mellan inflammationsmarkörer och rubbningar i kolhydrat- och lipidmetabolismen, obesitas samt ateroskleros [15-20]. Plasmanivåer av högkänsligt C-reaktivt protein (hsCRP) kan oberoende predicera framtida kardiovaskulär risk, även hos friska individer. Korrigering för obesitas försvagar delvis (men eliminerar inte)

### Sammanfattat



Låggradig, kronisk inflammation anses vara kopplad till uppkomst av typ 2-diabetes.

Surrogatmarkörer är t ex högkänsligt C-reaktivt protein, interleukin 6 och tumörnekrotiserande faktor  $\alpha$ .

Vissa antidiabetika som minskar insulinresistensen reducerar också inflammationen.

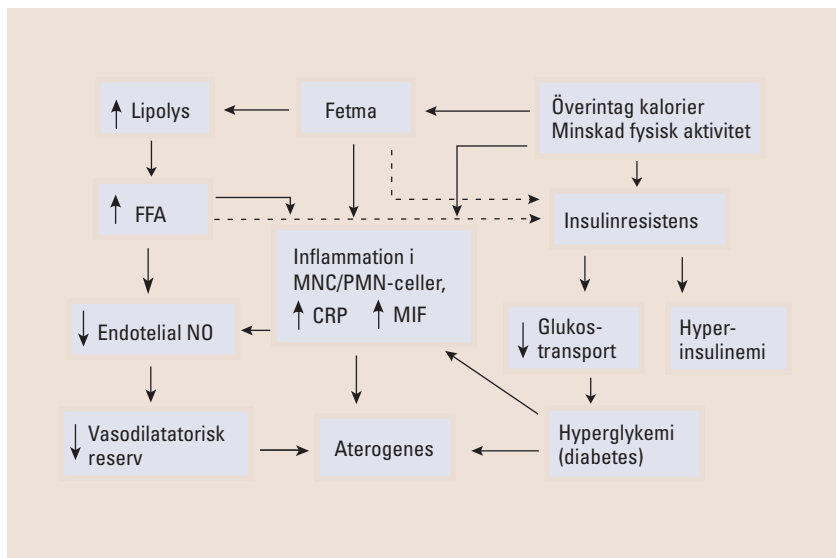
Inflammationshämmande läkemedel (ASA/NSAID) kan förbättra glukostoleransen.

Insulin har antiinflammatoriska egenskaper.

Vaskulärt aktiva läkemedel som ofta ges till diabetiker, t ex statiner och ACE-hämmare/angiotensinreceptorantagonister, verkar även antiinflammatoriskt och minskar risken för typ 2-diabetes.

korrelationen. Mot bakgrund av detta genomfördes post hoc-analyser ur den prospektiva WOSCOPS-kohorten (West of Scotland Coronary Prevention Study) med medelålders män, bl a med syfte att studera CRP som riskfaktor för att utveckla diabetes. Man fann att ett sådant samband existerar och därtill oberoende av etablerade riskfaktorer [18]. Det förelåg även en dosberoende effekt av den inflammatoriska aktiviteten; t ex var CRP i den översta kvintilen associerad med en drygt trefaldigt ökad risk att få diabetes, vilken kvarstod även då man justerat för alla andra variabler.

Inflammation är således associerad med nedsatt insulin-känslighet, och förmodligen är detta från teleologisk synpunkt initialt positivt för organismen som helhet i samband med en infektion. Proinflammatoriska cytokiner ökar nämligen glukoneogenesen, och insulinresistensen i insulinkänsliga vävnader medför att desto mer substrat blir tillgängligt för



**Figur 1.** Samband mellan livsstil, insulinresistens, inflammation och ateroskleros. Se texten för detaljer. (CRP, C-reaktivt protein; FFA, fria fettsyror; MIF, migrationsinhiberande faktor; MNC, mononukleära celler; NO, kväveoxid; PMN, polymorfonukleära celler.) Figuren är baserad på en figur från Dandona och Aljada [4] och publiceras med tillåtelse från the Endocrine Society.

immunsystemet, vars glukosupptag inte regleras av insulin. Om detta system i stället är konstant aktiverat kan långvarig insulinresistens resultera i uppkomsten av typ 2-diabetes.

Det har föreslagits att typ 2-diabetes är slutresultatet av en akutfasreaktion i vilken cytokiner i stora mängder frisätts från fettväv [21]. Denna process, driven av övernutrition, regleras av ärftliga faktorer. Enligt denna hypotes (som schematiskt illustreras i Figur 1) påverkas levern av diverse cytokiner, framför allt IL-1 (interleukin 1), IL-6 (interleukin 6) och TNF- $\alpha$  (tumörnekrotiserande faktor  $\alpha$ ), att öka produktionen av bl a VLD-lipoproteiner (»very low density«), vilket orsakar den typiska diabetesdyslipidemin. Likaså stimulerar dessa cytokiner leverns produktion av aterosklerotiska riskfaktorer såsom fibrinogen samt stimulerar utsöndring av leptin från fettväven och ökar eventuellt också ACTH-frisättningen från CNS.

Det senare, tillsammans med direkteffekter av cytokiner på binjurarna, leder till ökad produktion av kortisol, vilket kan bidra till hypertoni, obesitas och insulinresistens [22]. Vid fetma föreligger dessutom en ökad metabolisk clearance av glukokortikoider som sekundärt kan aktivera kortisol-axeln [22]. Det är fortfarande kontroversiellt huruvida cytokinerna direkt påverkar den insulinproducerande  $\beta$ -cellen hos människa i ett långtidsperspektiv [23]. Tillförsel av cytokiner till människor och djur inducerar insulinresistens och hypertriglyceridemi [21]. Begränsade försök att åstadkomma akut inflammationsblockad har gjorts hos människa med bl a TNF- $\alpha$ -antagonister, vilket dock inte resulterat i påvisbar metabol förbättring [24]. Detta illustrerar komplexiteten i systemet och reflekterar möjligen att effekterna av en kortvarig inflammationsblockad snabbt återtas av det kroniska inflammationstillståndet.

Cytokiner kan även ha protrombotiska effekter på endotelceller samt orsaka ökad kapillärpermeabilitet (vilket kan avspeglas som mikroalbuminuri hos diabetiker). Lokalt producerade cytokiner i t ex inflammerade plack, som är vanligt förekommande vid dåligt inställd diabetes, kan tänkas orsaka oxidativ stress och endoteldysfunktion och härigenom ytterligare aggravera aterosklerosprocessen [5]. Man har även visat att serumnivåerna av CRP, IL-6, fibrinogen, PAI-1 (plasminogenaktivatorinhibitor 1), amyloid A och sialinsyra är förhöjda vid typ 2-diabetes samt att förhöjningens storlek korrelerar med graden av hyperglykemi [3-10, 20, 21]. Om denna hypotes är korrekt kan det få terapeutiska implikationer såtillvida att läkemedel som hämmar den akuta fasreak-

tionen med åtföljande inflammation skulle kunna öka insulinkänsligheten och bromsa diabetesjukdomens progress.

Obesitasmедierad cytokinfrisättning är troligen av central betydelse för ökningen av CRP och IL-6 i systemkretsloppet. Såväl IL-6 som TNF- $\alpha$  stimulerar nämligen leverns syntes av CRP [5]. Detta kan också vara en förklaring till minskad insulinresistens i samband med viktneđgång. Likaså minskar graden av inflammation i samband med ökad fysisk aktivitet och minskat kaloriintag [5]. Även om obesitas, reflekterat som ökat kroppsmasseindex (BMI) och/eller midja-höftmått, innebär ökad produktion av CRP och IL-6, kvarstår nivåerna av dessa cytokiner förhöjda även när man i multivariatanalys justerat för obesitas [5].

Rökning har relativt nyligen utkristalliserats som en riskfaktor för typ 2-diabetes, och intressant nog uppvisar rökare förhöjda nivåer inflammationsmarkörer i serum, troligtvis beroende på proinflammatoriska substanser i cigarettröken eller låggradig inflammation i luftvägsepitel [5].

### Resultat från behandlingsstudier

För en sammanfattning av resultaten från olika behandlingsstudier, se Tabell I.

**ACE-hämmare.** CAPPP-studien (Captopril Prevention Project) var den första kontrollerade studien som visade att ett läkemedel som interfererar i renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmaren kaptopril, minskade risken att utveckla typ 2-diabetes hos hypertensiva patienter [25]. Studien var designad för att jämföra effekten av kaptopril med konventionell anti-hypertensiv terapi (betablockerare, diuretika eller både-och) på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Andelen patienter i studien med nydebuterad typ 2-diabetes var (i relativa siffror) 11 procent mindre i kaptoprilgruppen än bland dem som erhöill konventionell behandling.

Dessa resultat skulle senare bekräftas i HOPE-studien (Heart Outcomes Prevention Evaluation), i vilken en fix dos av ACE-hämmaren ramipril (10 mg/dygn) gavs antingen som monoterapi eller som tillägg till konventionell behandling med betablockerare, diuretika och kalciumantagonister [26]. Betydelsefullt nog hade båda behandlingsarmarna samma andel patienter med betablockerare, nämligen 39 procent. Detta underlättar i hög grad tolkningen av resultaten, eftersom flera epidemiologiska studier påvisat att behandling av hypertoniker med betablockerare är en signifikant riskfaktor för att utveckla typ 2-diabetes [26]. Under de 4-5 år som HOPE-stu-

**Tabell I.** Resultat från behandlingsstudier i vilka minskad risk för diabetesutveckling noterats.

Studie, referens	Antal patienter	Patientgrupp, sjukdom, ålder, kön	Aktiv behandling	Kontroll-behandling	Effektmått	Risk i behandlingsgrupp, %	Risk i kontrollgrupp, %	Absolut riskreduktion	Relativ riskreduktion
CAPPP [25]	10 985	Diastolisk hypertoni, män + kvinnor, 25–66 år	Kaptopril	Beta-blockerare, diuretika	Nydebuterad diabetes <sup>1</sup>	6,13	6,92	0,79	11
HOPE [26]	9 297	Kardiovaskulär sjukdom, män + kvinnor, >55 år	Ramipril	Placebo	Nydebuterad diabetes	3,60	5,40	1,80	33
SOLVD [27]	291	Vänsterkammardysfunktion, män + kvinnor, 18–80 år	Enalapril	Placebo	Nydebuterad diabetes <sup>1</sup>	5,90	22,40	16,50	74
LIFE [28]	7 998	Hypertoni och vänsterkammarehypertrofi, män + kvinnor, 55–80 år	Losartan	Atenolol	Nydebuterad diabetes	6,00	8,00	2,00	25
CHARM [30]	3 023	Hjärtsvikt II–IV, män + kvinnor, >18 år	Kandesartan	Placebo	Nydebuterad diabetes	3,10	5,10	2,00	39
WOSCOPS [35]	5 974	Friska med hyperkolesterolemi, män, 45–64 år	Pravastatin	Placebo	Nydebuterad diabetes <sup>1</sup>	1,90	2,76	0,86	30
ALPINE [31]	392	Nydebuterad hypertoni, majoriteten kvinnor, 18–75 år	Kandesartan	Hydroklortiazid	Nydebuterad diabetes	0,50	4,10	3,60	88

<sup>1</sup> Post hoc-analys.

dien pågick medförde behandling med ramipril 33 procent relativ riskreduktion för att utveckla typ 2-diabetes [26].

En retrospektiv analys ur SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) påvisade ett liknande resultat med enalapril hos patienter med vänsterkammardysfunktion [27]. Studieperioden varade i genomsnitt 2,9 år. Studien visar att 5,9 procent av patienterna i enalaprilgruppen utvecklade diabetesjukdom under perioden, jämfört med 22,4 procent i placebogruppen, dvs en relativ riskreduktion på hela 74 procent.

**Angiotensinreceptorantagonister.** I den nyligen publicerade LIFE-studien (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) minskade losartan den relativa risken att insjukna i typ 2-diabetes med 25 procent jämfört med beta-blockeraren atenolol [28]. I studien saknades dock en placebo-grupp. Sannolikt utgör därför den minskade diabetesincidensen nettoeffekten av såväl ökad insulinkänslighet med losartan som insulinresistens med atenolol.

Liknande fynd har helt nyligen publicerats med en annan angiotensinreceptorantagonist, nämligen kandesartan i CHARM-studierna (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) [29, 30]. CHARM-studierna har, till skillnad från t ex LIFE, fördelen av att vara placebokontrollerade. I CHARM-Overall [29] studerades 7 601 patienter under mediantiden 37,7 månader, och det visade sig att kandesartan (32 mg/dygn) minskade den relativa risken att utveckla diabetes med 22 procent jämfört med placebo. I CHARM-Preserved [30] studerades patienter med hjärtsvikt i funktionsklass II–IV och ejectionfraktion >40 procent och följdes under 36,6 månader (median). Kandesartan (32 mg/dygn) minskade här den relativa risken att utveckla diabetes med 39 procent jämfört med placebo.

I ALPINE (Antihypertensive treatment and Lipid Profile In a North of Sweden Efficacy evaluation) studerades lång-

tidseffekter av kandesartan (vid behov med tillägg av felodipin) jämfört med hydroklortiazid (vid behov med tillägg av atenolol) på uppkomst av diabetes hos patienter med nydiagnostiserad hypertoni [31]. Resultaten, efter ett år, visar att kandesartan minskade den relativa risken att utveckla diabetes med hela 88 procent jämfört med hydroklortiazid. Dvs, om man behandlar sex patienter i fem år med kandesartan i stället för hydroklortiazid kan man förhindra att en av dem drabbas av (iatrogen) diabetes (NNT[»number needed to treat«]=6). Liknande effekter till fördel för kandesartan sågs på utvecklingen av metabola syndromet (inklusive bl a lipidprofilen).

Flera andra stora interventionsstudier pågår, t ex med valsartan (VALUE [Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation], Val-HEFT [Valsartan Heart Failure Trial], VALIANT [Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial], NAVIGATOR) [32–34]. NAVIGATOR (Nateglinid and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) utgör världens största diabetespreventiva studie hittills. Än så länge är 9 150 individer med nedsatt glukostolerans inkluderade från 600–800 centra i 40 länder. Således kommer studien att utvisa huruvida återställande av tidigt insulinsvar (med nateglinid) och/eller blockad av renin-angiotensinsystemet och förbättrad insulinkänslighet (med valsartan) förmår förebygga övergången från nedsatt glukostolerans till typ 2-diabetes samt huruvida detta leder till påverkan på incidensen av kardiovaskulär sjukdom [34].

**Statiner.** I WOSCOPS undersöktes post hoc om det föreligger en koppling mellan inflammatorisk aktivitet och risken att utveckla typ 2-diabetes samt huruvida behandling med pravastatin kan minska denna risk [35]. Resultaten visar att pravastatin (40 mg/dygn), jämfört med placebo, medför en relativ riskreduktion på 30 procent att utveckla diabetes under studietiden på 4,9 år.

I den prospektiva PRINCE-studien (Pravastatin Inflam-

mation/CRP Evaluation) [36], liksom retrospektivt i CARE (Cholesterol and Recurrent Events) [37], kunde man visa att pravastatin minskar CRP-nivån (märkbart redan inom 12 veckor) och att detta sker oberoende av LDL-sänkningen («low density lipoproteins»). Motsvarande effekter har rapporterats i andra studier [38-40]. Skärskådar man CARE-studien framgår dessutom att pravastatin faktiskt minskade risken för kardiovaskulär mortalitet endast hos de individer som uppvisade förhöjt CRP, däremot inte bland dem med lågt CRP [37]. Det är naturligtvis lockande att spekulera i att det är pravastatinets antiinflammatoriska egenskaper som förklarar varför pravastatin minskade risken att utveckla diabetes i WOSCOPS.

Det verkar som om väsentliga skillnader mellan statiner föreligger i detta avseende, eftersom pravastatin förefaller vara unikt i sin klass vad gäller förmågan att förebygga diabetes. Oss veterligen har ingen annan statin dokumenterat någon diabetespreventiv effekt. Någon sådan rapporterades t ex inte i HPS (Heart Protection Study) med simvastatin [41].

Signifikativt nog skiljer sig pravastatin också i flera avseenden från övriga statiner, med viss reservation för rosuvastatin som dock ännu inte har någon mortalitetsdokumentation. Således metaboliseras pravastatin inte via leverns cytochrom P-450-enzym, uppvisar mycket låg proteinbindningsgrad samt är påtagligt hydrofil. Huruvida dessa särdrag, eller andra egenskaper, utgör basen för pravastatins antidiabetiska egenskaper återstår att visa.

Resultaten från WOSCOPS måste ju också bekräftas i nya oberoende studier, varför bevisläget för en antidiabetisk effekt tills vidare får anses något svagare för pravastatin än för ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister. Andra mekanismer är tänkbara, t ex direkteffekter på endokrina pankreas. I in vitro-försök har nämligen lipofila statiner (simvastatin) visat sig hämma glukosstimulerad insulinsekretion genom att blockera spänningsberoende  $Ca^{2+}$ -kanaler i insulinproducerande betaceller, medan däremot pravastatin inte hade denna negativa effekt [42].

Till yttermera visso förmår pravastatin förebygga inflammation och avstötning av langerhanska cellöar i samband med transplantation [43].

## Patofysiologiska korrelat

Den nya klassen insulineffektförstärkare (glitazoner) – som lanserats mot typ 2-diabetes och insulinresistens – verkar genom att aktivera PPAR- $\gamma$  (peroxisomproliferator-aktivatorreceptor gamma) i cellkärnan, vilket i sin tur påverkar diverse transkriptionsfaktorer [44-46]. Glitazonerna förbättrar endoteldysfunktionen hos diabetiker och har även visat sig minska nivån av CRP, leptin, PAI-1, TNF- $\alpha$  m fl inflammationsmarkörer i serum [5, 44-46]. Likaså minskas produktionen av reaktiva syreradikaler. En nyupptäckt och potentiellt viktig effekt av glitazoner är hämning av det kortisonmetaboliserande enzymet 11- $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenas typ-1 [47, 48]. Effekterna av glitazoner på CRP-sänkningen, som är märkbar inom en vecka, uppgår till cirka 30 procent, att jämföras med motsvarande statineffekter som begränsar sig till 14 procent [4, 5]. Data för andra antidiabetika är sparsamma, men det förefaller som om metformin – men inte sulfonylurea – kan uppvisa viss inflammationshämmande aktivitet [4, 5].

Det har länge varit omdebatterat huruvida insulin orsakar aterogenes, vilket säkerligen bidragit till tveksamhet inför att sätta in insulin tidigt vid typ 2-diabetes. Evidensen för detta begränsar sig dock huvudsakligen till in vitro-studier där extremt och ofysiologiskt höga nivåer av insulin visats inducera celltillväxt och potentiellt också aterogenes [4, 5]. Dessutom har en samvariation mellan hyperinsulinemi och kar-

diovaskulär risk noterats i epidemiologiska studier [4, 5]. Sannolikt är det i stället tvärtom, att det är insulinresistensen per se som – via produktionen av proinflammatoriska cytokiner – inducerar aterosogenes och att hyperinsulinemin bör uppfattas som kroppens kompensatoriska försök att dämpa denna inflammation och att övervinna själva insulinresistensen [4, 5]. Med andra ord skulle insulin verka antiinflammatoriskt och därmed också antiaterogent.

Hos människa visades nyligen att infusion av låga doser insulin (2 E/h) till obesa individer minskade produktionen av reaktiva syreradikaler i leukocyter (vilket ökar biotillgängligheten av antiinflammatorisk kvävemonoxid [NO]), parallellt med minskade nivåer av bl a CRP och andra inflammationsmarkörer i serum [4, 5]. Denna effekt, som kvantitativt motsvarade 100 mg intravenöst hydrokortison, inträdde snabbt – inom 2 timmar efter infusionen – och avklingade också snabbt [4, 5]. Till detta kommer data från in vitro-studier där insulin, via NO-medierade mekanismer, undertrycker syntesen av proinflammatoriska molekyler i humana endotelceller från aorta [4, 5]. Insulin kan således på goda grunder uppfattas som ett antiinflammatoriskt hormon.

En ond cirkel kan också uppkomma; eftersom insulin-känsligheten minskar i organ som skelettmuskulatur, fettväv och lever resulterar detta i ökad inflammatorisk aktivitet, vilket i sin tur förvärrar insulinresistensen ytterligare. Vidare uppvisar glukos proinflammatoriska effekter i flera avseenden. Således ökar glukos syntesen av reaktiva syreradikaler och flera inflammationsparametrar in vitro [4, 5]. Likaså ses under en hyperglykemisk klamp, vid vilken den endogena insulinsekretionen undertrycks med somatostatin, en ökad syntese av IL-6 och TNF- $\alpha$  [4, 5].

I linje med detta har hypoglykemiska effekter rapporterats med salicylater och antiinflammatoriska NSAID-preparat, vilka hämmar enzymet cyklooxygenas (COX) [49-52]. Vissa COX-hämmare förmår inte endast förstärka glukosinducerad insulinfrisättning hos människa, utan också förbättra glukostolerans och glukosinducerad insulinfrisättning hos patienter med typ 2-diabetes [49-51]. Salicylater i gramdoser kan orsaka hypoglykemi, vilket varit känt sedan 1870-talet. Salicylater har även rapporterats förstärka effekten av insulin [4, 5]. I höga doser hämmas även enzymet I $\kappa$ B-kinas  $\beta$ , som är involverat i immunförsvaret, parallellt med fettinducerad insulinresistens i muskler [4, 5]. Hos människa resulterar detta i en 25-procentig sänkning i fastglukos och nedgångar i CRP (15 procent), kolesterol (15 procent), triglycerider (50 procent) och insulinclearance (30 procent) [4, 5]. Parallellt hämmas leverns glukosproduktion, och det insulinkänsliga glukosupptaget perifert ökas med cirka 20 procent [4, 5].

Ytterligare experimentellt stöd för denna uppfattning kommer från försök med genmodifierade djur, i vilka ett överuttryck av I $\kappa$ B-kinas  $\beta$  medför nedsatt insulinkänslighet, en effekt som kunde motverkas med salicylater [53]. Då i stället I $\kappa$ B-kinas  $\beta$  undertrycktes skyddade detta mot utveckling av insulinresistens orsakad av fettberikad kost [53]. I $\kappa$ B-kinas  $\beta$  framstår således som ett potentiellt och lovande mål för läkemedel. Sammantaget ger detta ytterligare stöd för att inflammation är av central betydelse i patogenesen vid typ 2-diabetes och insulinresistens.

En trivial förklaring till den förbättrade insulinkänsligheten kan naturligtvis vara att det mikrovaskulära blodflödet till insulinkänsliga vävnader (t ex skelettmuskulatur) ökar efter behandling med vaskulärt aktiva substanser, varvid insulin lättare når fram till metabolt aktiva vävnader. Dock har visats att irbesartan [54] liksom andra läkemedel som blockerar renin-angiotensinsystemet [55-61] minskar nivån av inflammationsmarkörer i serum hos diabetiker. Likaså stimulerar angiotensin-II produktionen av IL-6 från makrofager och

glatta muskelceller, och peptiden ökar leverns glukosproduktion parallellt med ökad insulinresistens [4, 5]. Angiotensin-II hämmar också differentieringen av adipocyter, och det föreligger även en omvänd korrelation mellan insulinkänslighet och expression av angiotensin-II-bildande enzymer i fettväv [62].

Mekanistiskt har därför föreslagits att blockad av renin-angiotensinsystemet med ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister minskar risken att utveckla diabetes genom att stimulera bildning och differentiering av adipocyter [62]. Härigenom skulle ektopisk lipidinlagring (t ex i lever, skelettmuskulatur och pankreas), vilken är kopplad till insulinresistens, förhindras. Således är detta en mekanism, om den bekräftas, som i stora delar överensstämmer med hur glitazoner minskar insulinresistensen vid typ 2-diabetes [44-46].

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Sjöholm har erhållit forskningsanslag från GlaxoSmithKline och Novo-Nordisk samt konsult- och föreläsningarsvoden från GlaxoSmithKline, Schering-Plough, Novo-Nordisk, Eli Lilly, Novartis, Aventis, Sanofi-Synthelabo, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme, Pfizer, Boehringer-Ingelheim, Seleno-Fournier, Roche Diagnostics, Astra-Zeneca, Bayer, Pharmacia och Hässle Läkemedel. Åke Sjöholm innehar dessutom aktier i Astra-Zeneca och Pfizer. Thomas Nyström: Inga uppgivna.

## Referenser

- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [review]. *Nature* 2001;414:782-7.
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004;25:4-7.
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes [review]. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2422-9.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
- Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-805.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
- Pickup JC, Crook MA. Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? [review]. *Diabetologia* 1998;41:1241-8.
- Sjöholm Å. Differential effects of cytokines on long-term mitogenic and secretory responses of fetal rat pancreatic beta-cells. *Am J Physiol* 1992;263(Pt 1):C114-20.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-86.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.

31. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the antihypertensive treatment and lipid profile in a north of Sweden efficacy evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003;21:1563-74.
34. Califf RM, Holman R. People at increased risk of cardiovascular disease screened for the NAVIGATOR trial frequently have undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(Suppl B):530-1.
35. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
36. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
37. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
42. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999;126:1205-13.
52. Sjöholm Å. Prostaglandins inhibit pancreatic beta-cell replication and long-term insulin secretion by pertussis toxin-insensitive mechanisms but do not mediate the actions of interleukin-1. *Biochim Biophys Acta* 1996;1313:106-10.
53. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk $\beta$ . *Science* 2001;293:1673-7.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad