

Nyupptäckta riskgener för diabetes typ 2 ökar förståelsen av patogenesen

Typ 2-diabetes ökar epidemiskt överallt i världen inklusive i Sverige. Även om den främsta orsaken antas vara förändring av vår livsstil och tilltagande fetma spelar ärftliga faktorer också en avgörande roll. Ett syskon till en typ 2-diabetiker har trefaldigt ökad risk att själv utveckla typ 2-diabetes. Om man dessutom har ett BMI över 30 och avvikande fastglukos är risken 16-faldigt ökad [1]. Kunskapen om de genetiska faktorer som bidrar till den ärftliga risken har dock varit bristfällig. Situationen ändrades 2007 när vi och andra kunde presentera en första förteckning över genvarianter som bidrar till ökad risk för sjukdomen [2].

I ett arbete som nyligen publicerades i *New England Journal of Medicine* [3] har vi testat om 18 kända genvarianter för typ 2-diabetes kan bidra till att förutsäga framtida risk för sjukdomen. Vi försökte också få ett svar på frågan hur de här genvarianterna påverkar ämnes-sättningen så att diabetes slutligen uppstår. För ändamålet utnyttjades två prospektiva studier, Malmö Förebyggande Medicin (MFM) och Botniastudien i Finland. I MFM hade 17 284 personer följts över 23 år; av dem utvecklade 2 201 personer diabetes. I Botniastudien deltog 2 770 individer som genomgick upp-

repade glukosbelastningar för att få ett mått på förändringar i insulinsekretion och insulinkänslighet under en 8-årsperiod.

Av 18 testade genvarianter var 11 förknäpade med en ökad risk för typ 2-diabetes. Genvarianterna bidrog dock bara i liten grad till att öka prediktionsvärdet av klassiska riskfaktorer som BMI, insulin och glukos vid tiden närmast före sjukdomens utbrott. Betydelsen av genetiska faktorer var större ju längre uppföljningen var och ju tidigare i livet individerna testades. Förekomsten av genvarianter öppnar dock möjligheter för primärprevention innan man börjar se förändringar i kliniska riskfaktorer.

Det gjordes även en indelning i hög och låg genetisk risk beroende på om man tillhörde de 20 procent som hade störst antal riskgener eller de 20 procent som hade minst antal riskgener för typ 2-diabetes. En jämförelse mellan dessa två grupper gav en mycket tydlig bild av patogenesen vid typ 2-diabetes. Alla individer ökar vanligtvis i BMI med åldern oberoende av om man har eller inte har riskgener för typ 2-diabetes. Detta i sin tur medför ökad insulinresistens, vilken inte påverkas av förekomsten av riskgener. Endast de personer som inte kunde

öka insulinsekretionen för att kompensera insulinresistensen utvecklade typ 2-diabetes.

Mycket återstår att göra, och vi har på intet sätt ännu förklarat hela den ökade ärftliga risken för typ 2-diabetes. Därför är det för tidigt att börja använda dessa genvarianter för individuell riskprediktion, men genom att begränsa en interventionsstudie ämnad att förhindra utveckling av typ 2-diabetes till de 20 procent av befolkningen som har flest kända riskgener kan man avsevärt minska antalet personer som behöver inkluderas.

Leif Groop

professor i endokrinologi

Valeriya Lyssenko

forskare inom diabetesgenetik

Peter M Nilsson

professor i klinisk kardiiovaskulär forskning;

samtliga institutionen för kliniska

vetenskaper, Malmö,

och Lunds universitets diabetescentrum

1. Lyssenko V, et al. Predictors and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:166-74.

2. Saxena R, et al. Diabetes Genetics Initiative of Broad, Lund and Novartis: Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*. 2007;316:1331-6.

3. Lyssenko V, et al. Clinical risk factors, DNA variants and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:2220-32.

Singla slant för bättre vård

Intensiven är fullbelagd. Tony är på väg in, han har ingen chans om han inte får en plats. Vem ska du kasta ut eller sända iväg på en lång ambulansfärd?

När vi inte kan prioritera går vi på magkänsla, säger Bob Brecher, samhällsengagerad filosof i Brighton. Det är meningslöst att dra in moralteorier, menar han. Enligt utilitarismens »största möjliga lycka till största möjliga antal« kan du rättfärdiga ditt beslut i efterhand. Samma sak gäller med kantianismens »behandla aldrig någon enbart som medel«.

Men ditt val påverkar framtiden. Om din femåring får godis vid kassakön genom att skrika kan du räkna med att det blir ett utbrott nästa gång också. Varje gång du gör omöjliga prioriteringar stöder du den rådande strukturen. Den verkliga frågan är: Är status quo rätt eller fel?

Vilka fakta är relevanta? England har

betydligt färre intensivvårdsplatser än Finland. Gills bara rika länder? Hör globala fakta hit, t ex bristen på rent dricksvatten i Tchad?

Vilka utgifter är relevanta fakta? Lyxkonsumtion, dyra vårdorganisationer, fotbollsspelarlöner, bonusar, kostnader för dödande av irakiska civila?

Etiska dilemman i läroböcker är inte moraliska utan politiska frågor, säger Brecher. Resursfrågorna finns aldrig i tomma intet. Vi behöver en genuin folklig debatt om vad som är relevanta fakta, men vi är längre från detta än för 30 år sedan.

Vad ska vi göra? frågar Brecher och svarar: Singla slant. Berätta för dina patienters vänner och släktingar att det är det du gör och varför. Förklara för din direktör. Berätta för tidningar, TV, radio och din parlamentsledamot. Att lura sparbe-

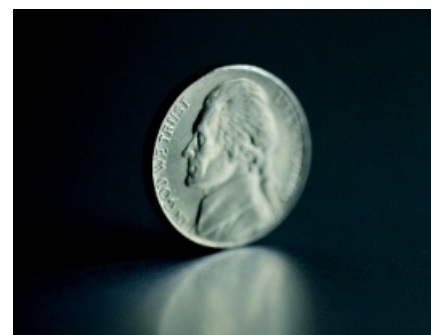


Foto: NordicPhotos

Moralteorier är meningslösa i den praktiska verklighet där man tvingas till omöjliga prioriteringar – lika bra att singla slant.

slut på dig är ett trick från politiker. Kom i håg att det du gör påverkar, så singla slant, du behöver inte göra det särskilt länge.

Reet Arnman

f d överläkare, Uppsala

Brecher B. Rational rationing? *Clin Ethics*. 2008;3: 53-4.

Folsyra till gravida kvinnor kan öka risken för luftvägsbesvär hos barnet

Folsyra rekommenderas under tidig graviditet för att minska risken för bland annat ryggmärksbräck hos barnet.

En ny norsk undersökning av drygt 30 000 mor- och barnpar visar att extra folsyra under första trimestern kan vara förenat med lätt ökad risk för nedre luftvägssjukdom under barnets första 18 levnadsmånader [1]. Studien bygger på postenkäter under tidig och sen graviditet samt då barnet var sex och 18 månader. Kosten i Norge är inte berikad med folsyra. Den relativa risken för sjukhusvård på grund av nedre luftvägssjukdom kopplad till extra folsyra under första trimestern var 1,24 (95 procents konfidensintervall 1,09–1,41) sedan man kontrollerat för en rad andra inverkanseffekter. Okänd inverkan av störfaktorer (confounding) kan aldrig uteslutas, men den ökade risken för luftvägsbesvär skulle kunna förklaras av epigenetiska mekanismer. Folsyra till gravida möss leder till genmetylering, och man har nyligen visat att detta i sin tur kan öka benägenheten för allergisk astma hos avkomman.

Undersökningen ingår som en del i en avhandling, som i början av november försvareades vid medicinska fakulteten på universitetet i Oslo [2]. Andra delar be-

»Folsyra till gravida möss leder till genmetylering, och man har nyligen visat att detta i sin tur kan öka benägenheten för allergisk astma hos avkomman.«

ten i avhandlingen visar bland annat ett samband mellan nedre luftvägsbesvär hos barnet och pappans rökning, och sambandet var oberoende av mammans rökning. Sinsemellan oberoende riskfaktorer för öroninflammation tidigt i livet var prematuritet och mammans rökning under graviditeten. Födelsevikt i sig utgjorde ingen riskfaktor för öroninflammation.

Avhandlingen baseras på de första drygt 30 000 föräldra-barnparen i den norska MoBa-studien. Mödrarna rekryterades till studien i samband med första besöket på mödravårdscentralen. MoBa startade 1999, och nu i höst har man nått målet, sammanlagt 100 000 mor- och barnpar. Studien leds av det norska folkhälsoinstitutet, och frågeformulär och studieupplägg presenteras på norska folkhälsoinstitutets webbplats <<http://www.fhi.no>>. Utöver enkäter ingår biologiskt material från barn och föräldrar.

Utöver enkäter ingår biologiskt material från barn och föräldrar.

Vi kan se fram mot många intressanta forskningsrapporter baserade på data från MoBa-studien. En liknande kohortstudie pågår i Danmark, Bedre sundhet for mor og barn. Information om den kohorten finns på Serum Institutets webbplats <<http://www.ssi.dk>>. Rekryteringen i Danmark pågick mellan 1996 och 2002, och studien är lika stor som den norska. De äldsta barnen i studien har nu deltagit i 11-årsuppföljningen. Den danska studien utnyttjar telefonintervjuer i stället för postenkäter. Den hade i oktober 2008 lett fram till 129 vetenskapliga publikationer. De två nordiska kohorterna är en guldgruva för forskare i våra grannländer.

När kan vi hoppas på något liknande i Sverige?

Lennart Bråbäck

opponent vid disputationen, FoU-centrum, Sundsvalls sjukhus

1. Håberg ES, et al. Folic acid supplements in pregnancy and respiratory health in early childhood. Arch Dis Child. In press 2008.

2. Eldevik Håberg S. Early life exposures and respiratory health in infancy [dissertation]. Oslo: University of Oslo; 2008.

Nederbörd kopplad till autism

Autism är vanligare bland barn som lever i områden med mycket nederbörd. Det överraskande rönet presenteras i tidskriften Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. Orsakerna till autism är ofullständigt kända. Att miljön sannolikt spelar en roll är dock välkänt.

Författarna har tittat på förekomsten av autism i tre olika stater i USA, Kalifornien, Oregon och Washington, under perioden 1987–2005. Därefter har meteorologiska data inhämtats avseende regnmängd under perioden 1987–2001. Prevalensen av autism i olika countys (motsvarande kommuner) har korrelerats med regnmängd. Det visade sig att autism i skolåldern var vanligare bland barn som från sin födelse fram till sin treårsdag växt upp i områden där det regnat kraftigt.

Sambandet känns onekligen lite långsökt, och författarna presenterar flera potentiella förklaringar till det. En är att dåligt väder gör att barnen stannar in-

omhus och ägnar sig åt att titta på TV och spela dataspel i stället för att leka och idrotta. Andra förklaringar är brist på D-vitamin till följd av för lite solljus samt ökad utsatthet för rengöringsmedel för barn som spenderar mycket tid inomhus. Att nederbörden i sig skulle kunna bidra till risken, t ex genom att öka exponeringen för kemikalier i luften, är en mindre sannolik förklaring som dock inte kan uteslutas, skriver författarna.

Det bör understrykas att resultaten är preliminära, och tidskriften konstaterar på ledarplats att det finns anledning att vara försiktig med att dra alltför stora växlar på sambandet. En uppenbar begränsning med studien är att diagnoskriterierna för autism, och hur dessa kriterier används, skiljer sig mellan olika stater i USA. Sammantaget finns det dock ingen anledning till oro givet de nya rönen, däremot bör man fortsätta att följa forskningsläget, fortsätter tidskriften på ledarplats. Vad som är intressant i sam-



Allt fler barn får diagnosen autism, och i forskningen söker man sambanden, t ex med miljöfaktorer.

Foto: NordicPhotos

manhanget är att prevalensen av autism ökat mycket kraftigt i USA under det senaste decenniet, vilket resulterat i ett ökat forskningsintresse. Bidragande till den stigande prevalensen är att diagnoskriterierna förändrats. Därtill har kunskapen och medvetenheten om autism ökat, vilket sannolikt också leder till att allt fler diagnostiseras, skriver författarna.

Anders Hansen

läkare, frilansjournalist

Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162:1026-34.