

# Kartläggning av skyddsfaktorer vid typ 1-diabetes har börjat

Vissa patienter tycks skyddade mot sena komplikationer – flera studier pågår



**VALERIYA LYSSENKO**, docent, forskare, Lund universitets diabetescentrum

Valeriya.Lyssenko@med.lu.se



**PETER M NILSSON**, professor, överläkare, Akutcentrum; båda institutionen för kliniska vetenskaper, Skånes universitetssjukhus, Malmö

peter.nilsson@med.lu.se

Diabetes mellitus uppträder i olika former (framför allt typ 1, typ 2, LADA [latent autoimmune diabetes in adults], MODY [maturity-onset diabetes of the young] etc) och med olika kardiovaskulära riskfaktorer, kliniska komplikationer och varierande behov av behandling.

Det är välkänt att olika diabeteskomplikationer kan uppstå vid längre tids sjukdomsduration och ökad belastning av riskfaktorer som hyperglykemi, hypertoni, dyslipidemi och rökning.

Exempel på dessa komplikationer är makrovaskulära skador i hjärt-kärlsystemet, men även mikrovaskulära skador i ögon, njurar och perifer cirkulation. Till detta kan komma skador inom nervsystem, såväl perifert som centralt, liksom i andra organsystem. I den moderna diabetesvården är det viktigt att kunna kartlägga graden av organpåverkan för att därigenom kunna anpassa behandlingsprofilen.

Genom en förbättrad diabetesvård kan dessa sena komplikationer i de flesta fall uppskjutas eller framgångsrikt behandlas, t ex genom tidig riskfaktorkontroll, kärllingrepp eller laserbehandling av ögonbottnar.

Tyvärr är det dock fortfarande så att många patienter tvingas uppleva nedsett hälsa och välbefinnande till följd av diabeteskomplikationer, vilka även förorsakar stora sjukvårdskostnader.

## Tröskel vid 30 års sjukdomsduration

Av särskilt intresse är det därför att försöka utforska vilka skyddsfaktorer som kan föreligga när vissa patienter med typ 1-diabetes inte drabbas av några större diabeteskomplikationer trots

lång sjukdomsduration, kanske från tidig barndom.

Tidigare forskning har visat att det kan finnas något av en tröskel-effekt vid cirka 30 års sjukdomsduration. De patienter som vid denna tidpunkt ännu inte utvecklats några mer påtagliga diabeteskomplikationer i hjärt-kärlsystem eller njurar, även om mindre förändringar kan föreligga t ex i ögonbottnar, är ofta relativt skyddade mot dessa komplikationer under ytterligare ett antal år, ja, till och med efter 50 års sjukdomsduration eller längre.

Bland skyddsfaktorer som diskuterats finns bland annat inflytandet av genetiska faktorer, effekter av gynnsam läkemedelsbehandling eller livsstil – eller rent av en slumpfaktor.

## Uppmärksammas översikt

I en uppmärksammas översikt i *Diabetologia* 2009 tog författaren, den brittiske diabetesexperten Edwin Gale, upp olika modeller för att förklara fenomenet, dvs hur vissa individer trots långvarig hyperglykemi av varierande grad ändå inte tycks drabbas av komplikationer [1].

Han kunde skilja på dem som fick komplikationer men överlevde (survivors), dem som hade ett långsamt förlopp men till slut utvecklade komplikationer (delayers) och dem som aldrig verkade utveckla komplikationer (escapers).

Bland skyddande faktorer påtalades högt HDL-kolesterolvärde, måttligt insulinbehov och långlivade föräldrar som markör för ett gynnsamt genetiskt inflytande [1].

## Svensk nystartad studie

I Sverige finns cirka 11000 patienter med typ 1-diabetes och diabetesduration mer än 30 år. Cirka hälften av dem saknar tecken på någon mer omfattan-

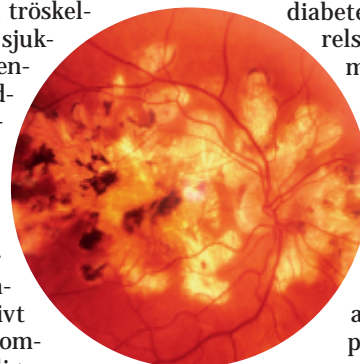
de diabeteskomplikation (hjärt-kärlsjukdom, njursjukdom) enligt samkörningar som gjorts mellan Nationella

diabetesregistret och Socialstyrelsens nationella register för morbiditet och mortalitet [Jan Cederholm, Nationella diabetesregistret, Uppsala, pers medd; 2011].

Mot denna bakgrund har en svensk studie kallad PROLONG nyligen startat [2]. Syftet är att erbjuda screening och provtagning av patienter med mer än 30 års duration av typ 1-diabetes och som ännu inte drabbats av större kardiovaskulära komplikationer eller njurpåverkan. En genetisk kartläggning kommer att göras med exomsekvensering.

Kontroller väljs bland liknande patienter men med tidigt uppträdande diabeteskomplikationer, bl a från lokala diabetesregister i Skåne. Ett samarbete har även inletts med en rad andra sjukhus i hela landet. I centrum står en kartläggning av skyddande genetiska mekanismer, men även undersökning av andra möjliga skyddande faktorer i behandling, livsstil eller social bakgrund.

Studien beräknas ta minst 2 år att ge-



Varför vissa patienter med typ 1-diabetes sedan lång tid klarar sig undan från sena komplikationer, t ex retinopati, är en gåta.

Foto: Sovereign, ISM/SPL/IBL

## Sammanfattat

**Observationsstudier** på patienter med långvarig typ 1-diabetes med sjukdomsduration mer än 50 år finns från England och USA men inte från Sverige. En sådan studie (PROLONG) har nyligen startat.

**En kartläggning** av skyddsfaktorer, såväl genetiska som icke-genetiska, vid långvarig typ 1-diabetes utan allvarliga kardiovaskulära eller renala komplikationer är angelägen.

**Med hjälp** av denna nya kunskap kan man förhoppningsvis utveckla nya mediciner eller terapier inriktade på mekanismer som skyddar mot allvarliga diabeteskomplikationer.

nomföra och stöds av ett anslag från Vetenskapsrådet 2011–2013.

**Liknande studier pågår internationellt**  
Liknande material har börjat insamlas även internationellt, bla i Storbritannien inom »Golden Years Cohort» [3] och i USA inom »Joslin 50-Year Medalist Study» [4], liksom i Skottland. Detta skulle kunna ge möjligheter till framtida internationella samarbeten.

I Joslin 50-Year Medalist-studien har man nyligen rapporterat [4] att många av deras patienter trots 50 års diabetesduration saknade tecken på komplikation, t ex proliferativ diabetesretinopati (43 procent med komplikation), nefropati (86,9 procent), neuropati (39,4 procent) eller kardiovaskulär sjukdom (51,5 procent).

Bland deltagarna utan proliferativ diabetesretinopati (96 procent) under de första 17 sjukdomsåren fanns ingen riskökning för retinopati under det återstående sjukdomsförloppet upp till 50 år. Den glykemiska kontrollen vid undersökningstillfället eller under de senaste 15 åren var däremot inte relaterad till komplikationsrisk, vilket kanske kan förvåna.

Från en randomiserad interventionsstudie vid typ 1-diabetes, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), vet man dock att intensifierad glykemisk kontroll med flerdosinsulin är av betydelse för att förhindra komplikationer och att dagens patienter har en bättre prognos än patienter för några decennier sedan.

### Hopp om att hitta skyddande gener

Det finns riskgener som satts i samband med ökad risk för diabeteskomplikationer, t ex retinopati [5], men nu står hop-

pet till att kunna hitta även skyddande gener. Det kan möjligen vara så att dessa skyddande gener spelar en roll, framför allt vid interaktion med någon eller några miljöfaktorer, kanske via behandling eller livsstil.

Förhoppningsvis kan PROLONG-studien [2] bidra till ökade kunskaper inom detta viktiga område. Från andra studier vet man dessutom att det kan finnas genetiska markörer som är associerade med långt liv i den icke-diabetiska populationen, varför även dessa bör undersökas vidare.

### Tydlig ärftlig benägenhet

Det är påtagligt att diabetesjukdomens förlopp varierar hos olika individer och att förekomsten av komplikationer från hjärta-kärl, ögon och njurar uppskattas vara högre när flera medlemmar inom samma familj drabbas av sjukdomen. Det tyder på att det finns en tydlig ärftlig benägenhet i sjukdomens förlopp.

Vilka är de genetiska faktorer som ökar risken för diabeteskomplikationer? Tyvärr känner vi hittills endast en mindre del av dem. Bland vanliga varianter finns generna UNC13B, ELMO1, PLEKHH2, CNDP1 och CNDP2, som visats vara associerade med nefropati, medan variationer i generna VEGF och AKR1B1 förslagsvis vara associerade med utveckling av retinopati.

Studier av genetiska variationer som är associerade med hjärt-kärlsjukdomar vid diabetes pågår. Däremot saknas väsentligen kunskap om skyddande faktorer. Kronisk hyperglykemi kan inducera »metabolic memory«, dvs en bakomliggande faktor för progressiv utveckling av diabeteskomplikationer

trots normaliserad glykemi, som »minne« av tidigare episoder av hyperglykemi.

Mycket talas om att epigenetiska förändringar kan ligga till grund för att förklara inflytandet av detta metabola minne.

Nyligen har FinnDiane-studien visat att variationer i gener som kodar för metylering av enzymet histonmetyltransferas (SETD7-, SUV39H1- och SUV39H2-metyltransferas) är associerade med en skyddande verkan mot uppkomst av diabetesretinopati, hjärt-kärlsjukdomar och möjligtvis nefropati [6].

Mot denna bakgrund förefaller det fullt möjligt att det verkligen kan finnas skyddande genetiska faktorer och inte bara avsaknad av riskgener i relation till förekomst av diabeteskomplikationer.

Det finns även genetiska markörer som är associerade med livslängd och kärllåldrande, bla SIRT-1.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

- Gale EA. How to survive diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:559-67.
- Ajanki T. Varför slipper en del diabetiker komplikationer? *Diabetesportalen.se*. 21 jan 2011. <http://diabetesportalen.se/arkiv-foer-nyheter/varfoer-slipper-en-del-diabetiker-komplikationer>
- Bain SC, Gill GV, Dyer PH, et al. Characteristics of type 1 diabetes of over 50 years duration (the Golden Years Cohort). *Diabet Med*. 2003;20:808-11.
- Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the Joslin 50-Year Medalist Study. *Diabetes Care*. 2011;34:968-74.
- Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, et al. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2009;58:2137-47.

## Vill du skriva en medicinsk kommentar?

Välkommen! Men kontakta först Anne Brynolf, tf medicinsk redaktionschef: [anne.brynolf@lakartidningen.se](mailto:anne.brynolf@lakartidningen.se)

Utmanande saklig

Läkartidningen