

Christer Andersson, med dr

Folke Lithner, docent; båda vid institutionen för allmänmedicin, Umeå universitet ([folke.lithner@medicin.umu.se](mailto:folke.lithner@medicin.umu.se))

## Diabetisk metabolism skydd vid svår akut intermittent porfyri

■ Akut intermittent porfyri (AIP) karaktäriseras av attacker av magsmärtor, ibland med neurologiska och elektrolytiska störningar. Ungefär hälften av anlagsbärarna i övre Norrland har haft attacker (manifest AIP); patienter som aldrig haft attack har latent AIP.

Akut intermittent porfyri är en autosomal, dominant ärftlig metabolisk rubbning beroende på en 50-procentig minskning av effekten i enzym nr 3 (porfobilinogendeaminas (PBGD) i hemsyntesen [1]. Vid ökat hembbehov, antingen vid ökad nedbrytning av hem, t ex vid fasta eller infektion, eller vid ökad konsumtion av hem, t ex orsakad av vissa läkemedel som metaboliseras via P450-systemet, induceras det hastighetsreglerande enzymet ALA-syntas. Detta leder till överbelastning av det defekta enzymet PBGD, och nivån av porfyriprekursorer ökar [2]. Patogenesis är okänd men anses vara dels en relativ hembfrist som leder till nervpåverkan, dels ökningen av porfyriprekursornivån, som anses orsaka de kliniska symtomen av AIP.

Kolhydratintag hämmar ALA-syntas, den s k glukoseffekten [3]. Mekanismen är inte klarlagd, och ett stort antal publikationer har presenterats, t ex att proportionen insulin/glukagon påverkar den allylisopropylacetamidinducerade porfyriackumuleringen i leverceller hos kycklingembryo och en låg nivå av porfyriener liknar den som fås genom glukosadministration in vivo [4] och att streptozotocindiabetiska råttor visar metabola förändringar i hemsyntesen och nedbrytning av heminnehållande enzymer [5]. Någon slutgiltig lösning har inte presenterats, och vi rekommenderar läsning av en artikel av Doss och Verspohl [3].

Handläggningen av AIP-patienter innebär såväl behandling av symtom och komplikationer som försök att vända sjukdomsprocessen med kolhydratrik kost, i svårare fall med intravenösa infusioner av glukos [3] eller hem [6].

En beskrivning finns publicerad av ett fall som gäller en 57-årig man med AIP och som visar att attackerna upphörde när han fick diabetes [7]. Det är av intresse att i detalj undersöka om den diabetiska metabolismen har effekt på symtom och tecken hos AIP-patienter.

### Patienter

Studien gällde 431 DNA-verifierade AIP-patienter i de två nordligaste landstingen: 82 var barn (<18 år) och exkluderades från studien. 319 patienter deltog (95 procent). Ingen av de 30 som inte deltog hade diabetes. Förekomsten av AIP-

### SAMMANFATTAT

Det första enzymet i hemsyntesen, ALA-syntas, hämmas av hem men även av glukos; mekanismen är inte klarlagd.

Behandling av attacker vid akut intermittent porfyri (AIP) har i flera decennier varit glukosinfusioner, som i regel haft god effekt. Diskussioner om betydelsen av diabetes mellitus i sammanhanget har förts i många år, men någon tidigare studie finns inte.

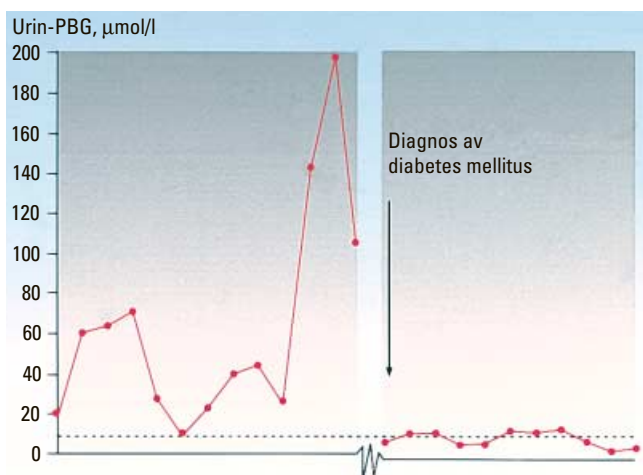
I vår populationsbaserade studie av 319 AIP-patienter >18 år fann vi 16 patienter med diabetes, alla hade typ 2-diabetes. Inga attacker hade förekommit efter debuten av diabetes. Tre med en lång tid av svåra attacker kände efter diabetesdebuten stor lättnad. En av dem kunde i detalj följas sedan början av hennes diabetes. Hon hade haft frekventa attacker med höga porfyrivärden som efter debuten av diabetes blev normala.

Hos äldre patienter med AIP är hepatocellulär cancer (HCC) vanlig. Retrospektivt noterades att ingen av de äldre patienterna med HCC (n=30) hade diabetes.

Svår AIP är sannolikt den enda sjukdom där samtidig diabetes kan vara av medicinskt värde.

symtom bestämdes med hjälp av standardiserad individuell anamnes med protokoll och biokemisk undersökning. Diabetes mellitus definierades enligt WHO:s kriterier [8].

Förekomsten av samtidig diabetes efterforskades retrospektivt hos 30 AIP-patienter med hepatocellulär cancer (HCC), verifierad med biopsi eller obduktion. Medelåldern var 68 år (59–80). Sexton var kvinnor och 14 män; 5 av dem är opererade och lever, varav 3 utan och 2 med metastaser. En man är inte opererad än. Vi har i tidigare artiklar beskrivit 11 [9] respektive 9 patienter med hepatocellulär cancer [10]. Sedan dess har 8 patienter identifierats genom prospektiv screening under senare år och 2 genom att de uppgivit symtom. Screening för öppen diabetes hos alla AIP-patienter gjordes med fastebloodsocker, och en patient med diabetes dia-



**Figur 1.** Hos en 52-årig kvinna med svår akut intermitterant porfyri mättes nivåer av U-porfobilinogen (PBG) under en period av 6 månader innan hennes typ 2-diabetes debuterade och under de första 4 månaderna efter diabetesdebuten. Streckad linje är övre referensnivå för U-PBG (=11 µmol/l). Publiceras med tillstånd av *Journal of Internal Medicine*.

agnostiserades på detta sätt. Att undersöka om nedsatt glukostolerans har liknande effekter som öppen diabetes hos AIP-patienter hade varit av intresse men var inte möjligt då en sådan undersökning skulle kräva ett stort antal patienter.

### Sexton AIP-patienter med diabetes

Sexton AIP-patienter med diabetes registrerades och alla hade typ 2-diabetes, 6 kvinnor, medelålder 65,5 år (50–81) och 10 män 68,5 år (59–92). Åtta av patienterna hade haft attacker (manifest AIP) men bara före debut av diabetes.

### Fallbeskrivningar

Tre patienter med svår AIP beskrivs mer i detalj.

**Fall 1:** En 50-årig kvinna som hade sin första attack vid 30 års ålder och den sista vid 38 års ålder. Sammanlagt hade hon haft 15 svåra attacker som krävde sjukvård. Vid 38 års ålder debuterade hennes diabetes, och attackerna upphörde.

**Fall 2:** En 52-årig kvinna med första attack vid 27 års ålder och som vid 46 tillfällen vårdats för attacker på medicinkliniken, Universitetssjukhuset, Umeå. Nivåerna av ALA och PBG var vanligen förhöjda, även i remission. Fyra år efter menopaus var attacker fortfarande lika vanliga som före menopaus. Emellertid, när hon fick en lindrig typ 2-diabetes försvann AIP-symtomen. HbA<sub>1c</sub>-värdet var 5,9 procent (3,2–4,7), kroppsmasseindex (BMI) var 32,8 kg/m<sup>2</sup> och fastprov för C-peptid 8,1 pmol/l (0,6–4,4).

Medelvärden av 13 U-PBG-test (Figur 1) under 6 månader före och 11 gånger de första 4 månaderna efter debut av diabetes var 65,9 respektive 10,2 µmol/l (övre referensvärde är 11) (P=0,0001). Under de 6 månaderna närmast före debut av diabetes hade hon flera attacker av vilka en del krävde sjukvård, men efter diabetesdebuten har hon inte haft någon attack. Fem år senare var hon fortfarande symtomfri, och mätningar av U-PBG var normala eller kring det övre referensvärdet. Samtal ytterligare ett par år senare visade att hon mår bra, »ett annat liv«.

**Fall 3:** En 67-årig man som hade sin första attack vid 24 års ålder. Under årens lopp hade han haft ett stort antal attacker med förhöjda värden av U-PBG. Vid 64 års ålder upphörde attackerna. Ett år senare diagnostiserades diabetes – tidsskillnaden

kan förklaras av att debut av typ 2-diabetes ofta är utan symptom.

Dessa tre patienter upplevde stor lättnad när deras attacker upphörde. Resultatet är logiskt med tanke på att glukos sedan flera decennier visat god effekt vid behandling av AIP-attacker [3]. För patienter med svår AIP är det en stor lättnad att inte ha attacker, men för t ex äldre patienter med latent AIP kan diabetiska komplikationer som distala gangrän eller hjärtsvikt dominera sjukdomsbilden. Patienter med manifest AIP har en ökad risk för hypertoni och njurinsufficiens [11], vilket också gäller vid diabetes mellitus [12, 13]. Detta kan innebära ökad risk för de nämnda komplikationerna i diabetesgruppen med AIP.

### Diabetisk metabolism motverkar förekomst av HCC vid AIP

Enligt en populationsbaserad studie av mortalitet avled 27 procent av AIP-patienterna av hepatocellulär cancer jämfört med 0,2 procent av övrig befolkning i Arjeplog och Arvidsjaur (P<0,0001) [10]. Hepatocellulär cancer vid AIP kan enligt experimentella studier förklaras dels av minskat oxidativt försvar till följd av en reducerad hempool i levern, dels av den ökade autooxidationen av ALA vid höga ALA-nivåer, som leder till ökning av mängden fria radikaler i levern [14]. Hepatocellulär cancer vid AIP skiljer sig från samma cancerform vid aflatoxinexponering eller hepatit B-virusinfektion då man påvisat mutationen i p53-genen [15], något som AIP-patienterna inte har [16].

I studien av AIP-patienterna med verifierad hepatocellulär cancer fanns ingen patient med öppen diabetes. En av dem med diagnostiserad AIP vid 46 års ålder avled vid 68 års ålder av hepatocellulär cancer. När han var 54 år gammal gjordes ett oralt glukostoleranstest (OGTT) som enligt uppgift skall ha visat nedsatt glukostolerans. Alla blodglukosvärden därefter har varit normala. Ett felaktigt laboratorieprov vid OGTT kan inte uteslutas.

Förhöjda ALA-nivåer, som är karcinogena [14], normaliseras av diabetisk metabolism, vilket förklarar frånvaro av hepatocellulär cancer hos AIP-patienter med diabetes.

Av intresse är att patienter med diabetes mellitus per se har signifikant ökad risk för primär levercancer enligt en populationsbaserad studie [17]. Orsaken är oklar.

### Låg prevalens av diabetes vid AIP

Prevalensen av diabetiker hos AIP-patienter i denna studie var 5 procent, vilket är klart lägre än den i en kommun i södra Sverige där prevalensen diabetes i motsvarande åldersgrupp var 12,8 procent hos män och 15,0 procent hos kvinnor [18]. Orsaken är oklar. En möjlig orsak kan vara att AIP-patienter i norra Sverige har signifikant lägre kolesterolnivåer än matchade friska kontroller (1:4) [10], vilket kan bero på att många har hårt fysiskt arbete i ett bister klimat och är måna om att sköta sin sjukdom. Genetiska orsaker kan inte uteslutas. Någon AIP-patient med typ 1-diabetes har vi aldrig sett.

Studien har tidigare beskrivits mer i detalj [19].

### Konklusion

Vid svår AIP förhindrar den diabetiska metabolismen attacker, förmodligen också den vid AIP vanliga typen av hepatocellulär cancer när värdena på ALA normaliseras.

### Referenser

1. Strand LJ, Meyer UA, Felsher BF, Redeker AG, Marver HS. Decreased red cell uroporphyrinogen I synthetase activity in intermittent acute porphyria. *J Clin Invest* 1972;51:2530-6.
2. Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y. The porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic*

- basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1305-65.
3. Doss M, Verspohl F. The »glucose effect« in acute hepatic porphyrias and in experimental porphyria. *Klinische Wochenschrift* 1981;59:727-35.
  4. Fischer PW, Stephens JK, Marks GS. Effect of varying the insulin to glucagon ratio on porphyrin biosynthesis in chick embryo liver cells. *Mol Pharmacol* 1978;14:717-21.
  5. Bitar M, Weiner M. Diabetes-induced metabolic alterations in heme synthesis and degradation and various heme-containing enzymes in female rats. *Diabetes* 1984;33:37-44.
  6. Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 1993;153:2004-8.
  7. Yalouris AG, Raptis SA. Effect of diabetes on porphyric attacks. *BMJ* 1987;295:1237-8.
  8. WHO Study Group. Diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1985. p. 9-17. Technical Report Series 727.
  9. Lithner F, Wetterberg L. Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *Acta Med Scand* 1984;215:271-4.
  10. Andersson C, Bjersing L, Lithner F. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1996;240:195-201.
  11. Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1994;236:169-75.
  12. Assmann G, Schulte H. The prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study: Prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713-24.
  13. Ritz E, Keller C, Bergis KH. Nephropathy of type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:38-44.
  14. Battle AM. Porphyrins, porphyrias, cancer and photodynamic therapy – a model for carcinogenesis. *J Photochem Photobiol B Biol* 1993;20:5-22.
  15. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427-8.
  16. Bjersing L, Andersson C, Lithner F. Hepatocellular carcinoma in patients from northern Sweden with acute intermittent porphyria: morphology and mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:393-7.
  17. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekblom A, et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1472-7.
  18. Andersson DK, Svärdsudd K, Tibblin G. Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community 1972-1987. *Diabet Med* 1991;8:428-34.
  19. Andersson C, Bylesjö I, Lithner F. Effects of diabetes mellitus on patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1999;245:193-7.

## SUMMARY

### Diabetic metabolism protective in severe acute intermittent porphyria

**Christer Andersson, Folke Lithner**

*Läkartidningen* 2001;98:5874-6

In AIP attacks there is an escalating metabolic chain reaction leading to heme deficiency and increased levels of porphyrin precursors. This reaction is inhibited by treatment with glucose or heme arginate. In a population-based study in the two most northerly counties of Sweden (Norrbotten and Västerbotten), out of 319 patients >18 years of age with DNA-verified AIP, 16 had type-2 diabetes. None of the 16 patients showed AIP symptoms after the onset of their diabetes. Three patients had suffered recurrent, severe attacks for many years, but after onset of diabetes their ALA and PBG levels decreased and the AIP symptoms resolved, to the relief of the patients. In a study of the 30 AIP patients with hepatocellular carcinoma (HCC) none had diabetes. This implies that diabetic metabolism may prevent the development of HCC in patients with AIP. The prevalence of AIP patients with diabetes was lower than the prevalence of diabetic patients in the general population. This study shows that diabetes mellitus may be beneficial for patients with severe AIP.

Correspondence: Folke Lithner, Dept of Family Medicine, Umeå University, SE-901 87 Umeå, Sweden (folke.lithner@medicin.umu.se)