

# God blodsockerkontroll vid diabetes viktig redan tidigt

■ Nefropati är en allvarlig diabeteskomplikation som är kopplad till risk för utveckling av njursvikt och hjärt-kärlsjukdom. Diabetes är idag den vanligaste orsaken till dialys och njurtransplantation.

Faktorer som kan ha betydelse för utvecklingen av diabeteskomplikationer hos barn och unga vuxna har studerats. Genom att retrospektivt studera patienter från barndiabetes- och DISS-registret (Diabetesincidensstudien i Sverige) har vi funnit att bristfällig blodsockerkontroll ( $HbA_{1c}$ ), även tidigt, är en viktig riskfaktor för utveckling av diabeteskomplikationer. Hos barn tycks dock insjuknande i diabetes före 5 års ålder fördröja utvecklingen. Typ 2-diabetes hos unga vuxna var mer kopplad till tidigare uppkommen och allvarligare njurskada än typ 1-diabetes. Korrekt klassifikation

av diabetestyp i denna åldersgrupp är därför viktig. Trots modern diabetesbehandling kan patienter fortfarande tidigt utveckla njurpåverkan: ca 18 procent av dem som insjuknat i diabetes som barn inom Umeåområdet uppvisade i vår studie tecken på begynnande nefropati (mikroalbuminuri) ca 12 år efter insjuknandet. Bland dem som insjuknat i åldern 15–34 år utvecklade färre njurpåverkan inom ca 9 år (6 procent av patienterna med typ 1-diabetes och 16 procent av dem med typ 2-diabetes).

Vid svår njurinsufficiens ses ökad insulinresistens och hämmad insulinomsättning. Vi har nu funnit att typ 1-diabetiker redan vid lätt nedsatt njurfunktion ( $GFR \approx 40\text{--}70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tycks ha en tydlig insulinresistens, uppmätt med sk glukosklampteknik.

Vid lindrigare njurpåverkan (enbart albuminuri) sågs ingen påverkan på insulin känsligheten. Förändringar i nivåerna av insulinantagonistiska hormoner och cytokiner (PTH, IGF-1, kortisol, leptin, TNF- $\alpha$  och IL-6) påvisades. Dessa förändringar skulle kunna bidra till insulinresistensen vid nedsatt njurfunktion. Insulinresistens kan vara en bidragande faktor till den kraftigt ökade risken för hjärt-kärlsjukdom hos patienter med diabetes och njurskada.

**Maria Svensson**

*Maria.Svensson@medicin.umu.se*

*Avhandling: Maria Svensson.*

*Metabolic aspects on diabetic nephropathy. Umeå: Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Umeå universitet; 2003.*

# Typen av immunsvår påverkar utgången av Borreliainfektion

■ Borrelios, Lyme-borrelios, är en fästingburen infektion som orsakas av spiroketen *Borrelia burgdorferi*. Sjukdomen karakteriseras av flera stadier och kan angripa olika organ. I akut stadium ses en lokal hudinfektion, erythema migrans. Stadium två angriper nervsystem, leder eller hjärta, och i stadium tre är sjukdomen kronisk i form av neuroborrelios eller acrodermatitis chronica atrophicans. Hos barn är sjukdomen ofta godartad, och kroniska symtom utvecklas mer sällan. Vad som avgör om sjukdomen läker ut eller går vidare till nästa stadium är till stora delar okänt hos människor, men djurstudier visar att olika immunologiska reaktioner inverkar. Genom att utsöndra olika typer av cytokiner kan T-lymfocyterna styra immunreaktionerna under en infektion.

Tidigare studier av neuroborrelios och ledborrelios hos människor har visat ett starkt interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )-svar med avsaknad av interleukin-4 (IL-4). Det centrala cytokinet IFN- $\gamma$  stimulerar till cellmedierad, fagocytosberoende inflammation (typ 1-svar) och är en viktig antibakteriell substans. Vid långvarig uppreglering kan IFN- $\gamma$  dock orsaka vävnadsskada. Även det proinflammatoriska tumörnekrosfaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) är ett klassiskt antibakteriellt cytokin, som på motsvarande sätt kan orsaka skada. Typ 2-svar med produktion av IL-4 motverkar och nedreglerar däremot IFN- $\gamma$  och kan liksom det generellt immunnedreglerande cytokinet »transforming growth factor«- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) stänga av ett

inflammatoriskt svar och på så sätt motverka vävnadsskada och gynna utläkning. Cytokiner påverkar också B-lymfocyter och styr bl a vilken antikroppsklass som ska bildas, även om regleringen av detta hos människa är ofullständigt känd.

Målet med avhandlingen var att undersöka immunsvaret vid Borreliainfektionens olika manifestationer och följa det under och efter sjukdomsförloppet. Genom att jämföra immunsvarets profil hos patienter med snabbt tillfrisknande med den hos patienter med långdragen sjukdom var förhoppningen att förstå vilken typ av immunsvår som bäst gynnar utläkningen och vilka faktorer som bidrar till kronisk Borreliainfektion. Sammanlagt studerades 249 personer, varav 198 var patienter (74 barn och 175 vuxna) med olika manifestationer av Borreliainfektion. Rekryteringen skedde i Östergötlands, Jönköpings och Kalmar län.

**IgG-antikroppar** mot *Borrelia* visade sig framför allt vara av subklass IgG1, och IgG3 tenderade att vara associerat med icke-kronisk neuroborrelios. Dessa subklasser är de mest effektiva vad gäller aktivering av komplement. Patienter med kronisk neuroborrelios verkade sakna TNF- $\alpha$  i spinalvätska och TGF- $\beta$ 1 i serum tidigt i infektionsförloppet. Ett ihållande IFN- $\gamma$ -svar sågs hos patienter med kroniska manifestationer, medan patienter med icke-kroniska manifestationer hade ett initialt starkt IFN- $\gamma$ -svar, som senare i förloppet verkade balanse-

ras genom uppreglering av IL-4. Slutligen visades att barn med subakut neuroborrelios hade ett kraftigt Borreliaspecifikt IFN- $\gamma$ -svar men, till skillnad från vuxna, även ett tidigt IL-4-svar.

Resultaten tyder på att ett initialt proinflammatoriskt typ 1-svar, som efter hand nedregleras av IL-4, gynnar bekämpning av Borreliaspiroketen och god utläkning. Även TGF- $\beta$ 1 kan ha betydelse för att begränsa risken för skadliga effekter på den egna vävnaden, vilket det tidiga typ 1-svaret innebär. Patienter med kronisk sjukdom verkade sakna delar av det proinflammatoriska svaret tidigt i förloppet. Däremot utvecklade de en långvarig inflammation, som kan vara sjukdomsgenererande. Avsaknad av typ 2-svar med IL-4-produktion kan bidra till denna kvarstående inflammation. Typen av immunsvår är således en viktig faktor, som påverkar Borreliainfektionens benägenhet att utvecklas till kronisk sjukdom. I framtiden kan denna kunskap komma till användning i immunmodulerande behandling för att förhindra kroniska symtom.

**Mona Widhe**

*mona.widhe@imk.liu.se*

*Avhandling: Mona Widhe. Immune responses in human Lyme borreliosis: cytokines and IgG subclasses in relation to clinical outcome. Linköping: Institutionen för molekylär och klinisk medicin, Linköpings universitet; 2003.*