Jan W Eriksson, professor, medicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå, samt AstraZeneca R&D, Discovery medicine, Mölndal *(jan.eriksson@medicin.umu.se)*

Spännande fynd kan förändra synen på patogenesen vid typ 2-diabetes

Nedsatt mitokondriefunktion kan förklara metabol rubbning i flera organ

Sammanfattat

En nyligen publicerad studie visade att mitokondriernas oxidativa fosforylering var påtagligt nedsatt hos insulinresistenta släktingar till typ 2-diabetiker.

Nedsatt mitokondriefunktion skulle kunna förklara metabola rubbningar i flera organ vid utvecklingen av typ 2-diabetes, framförallt nedsatt glukos- och fettsyraoxidation i muskulatur och nedsatt insulinsekretion från betaceller i pankreas, möjligen även störd glukosomsättning i levern.

En nyligen publicerad och mycket uppmärksammad artikel i New England Journal of Medicine av K F Petersen och medarbetare [1] har öppnat för ett paradigmskifte i synen på patogenesen vid typ 2-diabetes. Denna sjukdom uppstår vanligen genom en kombination av insulinresistens i bland annat muskulatur och lever och sviktande insulinproduktion från betacellerna i pankreas. Dessa störningar uppstår genom en samverkan mellan genetiska faktorer och livsstil. Insulinresistens förefaller också att vara en viktig störning vid flera tillstånd inom det metabola syndromet, till exempel hypertoni, bukfetma och vissa lipidrubbningar. En vanlig uppfattning har varit att insulinresistensen uppstår genom defekter i insulinets intracellulära signaleringssystem, vilket i sin tur bland annat medför en hämmad translokation av glukostransportörer (GLUT4) till cellytan där de medierar glukosupptag, till exempel i skelettmuskulatur.

Det behöver dock inte vara så att den primära störningen vid insulinresistens återfinns i insulinets målceller. Det är inte osannolikt att humorala faktorer som katekolaminer, kortisol och andra insulinantagonistiska hormoner liksom centralnervösa faktorer kan vara inblandade i den tidiga patogenesen [2] och att de bidrar till utveckling av cellulär insulinresistens. På senare tid har hormoner och cytokiner som utsöndras från fettceller, så kallade adipokiner, tilldragit sig stort intresse och fettväven har seglat upp som en huvudkandidat som källa till de metabola störningarna. Fetma, särskilt med intraabdominell fettdistribution, samt så kallat ektopiskt fett i muskel- och leverceller tycks vara starkt kopplade till insulinresistens och därmed till risk för typ 2-diabetes och hjärt–kärlsjukdom. Härvid föreligger vanligen höga halter av fettsyror i blod och vävnader och dessa har en direkt insulinantagonistisk effekt via så kallad lipotoxicitet.

En orsak till abnorm deposition av fett i lever och skelettmuskulatur kan vara nedsatt fettsyraoxidation. Man har också spekulerat i att en »metabol inflexibilitet« skulle kunna vara en viktig mekanism vid insulinresistens och det metabola syndromet. Detta innebär en nedsatt förmåga hos vävnaden, särskilt skelettmuskel, att utifrån tillgången på energisubstrat kunna växla mellan kolhydrat- och fettoxidation [3]. Aktuella fynd, inklusive de från Petersen och medarbetare [1], har pekat på en ny möjlighet, nämligen en generellt nedsatt mitokondriefunktion med minskad ATP-generation via oxidativ fosforylering, vilket i sin tur skulle medföra en reducerad kapacitet för oxidation av i första hand fettsyror. Den aktuella studien har således utgått från insulinresistenta släktingar till typ 2-diabetiker, vilka har hög risk att utveckla diabetes, och de har jämförts med kontrollindivider med normal insulinkänslighet. Man eftersträvade matchning för ålder, kön, kroppsmasseindex (BMI) samt fysisk aktivitet. Med så kallad hyperinsulinemisk–euglykemisk klamp verifierades en markant skillnad i insulinkänslighet, det vill säga glukosutnyttjande, mellan grupperna. Man nyttjade magnetresonansspektroskopi (MRS) för att mäta såväl ATP-syntes som kvoten mellan kreatinfosfat och oorganiskt fosfat i skelettmuskulatur. På så sätt återspeglas mitokondriernas oxidativa fosforylering, och denna var påtagligt nedsatt hos de insulinresistenta släktingarna till diabetiker. Detta kan också tyda på en minskad andel oxidativa typ I-muskelfibrer i förhållande till typ II-fibrer. Med MRS-teknik fann man även en cirka 80-procentig ökning av fettinnehållet i soleusmuskeln samt en likartad tendens i levern. Dessutom visade indirekt kalorimetri en nedsatt total energiförbrukning i vila hos den insulinresistenta gruppen, vilket också kan stödja nedsatt mitokondriefunktion.

Lösning på den Gordiska knuten vid typ 2-diabetes

I en kommentar av R Taylor [4] framförs möjligheten att nedsatt mitokondriefunktion skulle kunna vara »lösningen på den Gordiska knuten« vid typ 2-diabetes. Denna mekanism skulle kunna förklara metabola rubbningar i flera vävnader, framförallt nedsatt glukos- och fettsyraoxidation i muskulatur och nedsatt insulinsekretion från betaceller i pankreas [4], möjligen även störd glukosomsättning i levern [5]. En tänkbar överbryggande mekanism innefattar en så kallad koaktivator benämnd PGC-1, vilken interagerar med kärnreceptorn PPAR-gamma och medverkar i regleringen av uttrycket av gener som är inblandade i mitokondriell ATP-produktion.

Genetiska studier har påvisat samband mellan å ena sidan typ 2-diabetes/insulinresistens och å andra sidan dels en genetisk variant av PGC-1, dels en generell nedreglering av gener som regleras av PGC-1. Befintliga och framtida läkemedel som aktiverar PPAR-gamma (till exempel glitazoner) och/eller PPAR-alfa (till exempel fibrater) kan potentiellt leda till en gynnsam omfördelning av fett från lever och muskel till subkutana depåer respektive öka fettsyraoxidation, och en del fynd talar till och med för en betacellsbevarande effekt [4].

Sammanfattningsvis så kan dessa spännande fynd medföra en stor förändring i synen på patogenesen vid insulinresistens, typ 2-diabetes och metabolt syndrom. En nedsatt energiomsättning på grund av reducerad kapacitet i mitokondriernas oxidativa fosforylering kan utgöra en tidig, övergripande metabol störning som via ektopisk fettupplagring leder till insulinresistens i muskulatur och möjligen lever och som kanske även bidrar till nedsatt insulinsekretion i pankreas.

*

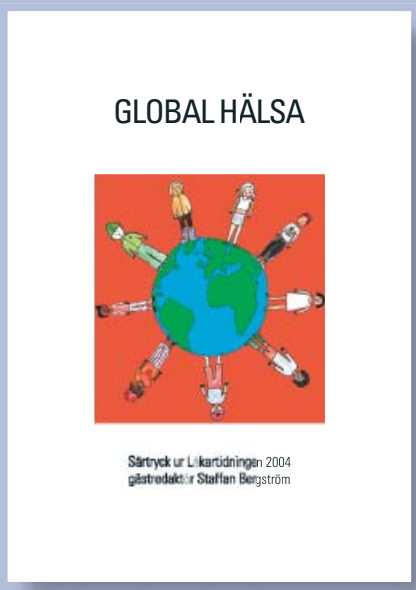
Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren är anställd vid AstraZeneca R&D.

Referenser

1. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2004;350:664-71.
2. Eriksson JW, Smith U, Waagstein F, Wysocki M, Jansson PA. Glucose turnover and adipose tissue lipolysis are insulin-resistant in healthy relatives of type 2 diabetes patients: is cellular insulin resistance a secondary phenomenon? Diabetes 1999;48:1572-8.
3. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L. Muscle triglycerides and insulin resistance. Annu Rev Nutr 2002;22:325-46.
4. Taylor R. Causation of type 2 diabetes – the Gordian knot unravels. N Engl J Med 2004;350:639-41.
5. Lin J, Tarr PT, Yang R, Rhee J, Puigserver P, Newgard CB, et al. PGC-1beta in the regulation of hepatic glucose and energy metabolism. J Biol Chem 2003;278:30843-8.

= artikeln är referentgranskad

Koncentrerad kunskap i särtryck



GLOBAL HÄLSA
Särtryck ur Läkartidningen 2004
gästredaktör Staffan Bergström
72 sidor, pris 110:-

Posta eller faxa din beställning 08-20 74 35
eller gå in på www.lakartidningen.se
och välj särtryck/böcker.

Jag beställer.....ex.av GLOBAL HÄLSA à 110:-

.....
NAMN

.....
ADRESS

.....
POSTADRESS

Läkartidningen
Box 5603, 114 86 Stockholm