

Type 2-diabetes er flere sykdommer

REDAKSJONELT

HANSSEN KF

BIRKELAND KI

THORSBY P

Type 2-diabetes er definert som diabetes hvor insulin ikke kreves for å overleve, i motsetning til type 1-diabetes, der pasienten er avhengig av tilførsel av insulin. I Norge har ca. 100000 personer type 2-diabetes (1).

Sykdommen ble tidligere oppfattet som “mild” og litt “uvesentlig”. Dette er galt. Hjerte- og karsykdom er 3-6 ganger hyppigere hos pasienter med type 2-diabetes enn hos normalbefolkningen (1) og 30% av dem som fot- eller leggamputeres har type 2-diabetes (2). Sykdommen kan føre til diabetisk nefropati, en av de viktigste årsakene til dialyse/transplantasjon i mange europeiske land, og kommer trolig til å bli det også i Norge (3). Risikoen for å utvikle type 2-diabetes i løpet av livet er anslått til 40% hvis en av foreldrene har sykdommen og 70% hvis begge er rammet (4).

Det har likevel vært meget vanskelig å finne genetiske årsaker til sykdommen (5). Det er sannsynlig at den vanlige formen for type 2-diabetes ikke skyldes monogen arv, men virkningen av genvariasjoner i multiple gener (6). Selv etter undersøkelser av en rekke kandidatgener har man ikke identifisert noen som ser ut til å være av avgjørende betydning for den vanligste formen for type 2-diabetes. Koblingsstudier har identifisert et område på kromosom nr. 2 og et annet område på kromosom nr. 12 som ser ut til å være assosiert til forekomst av type 2-diabetes, men ingen aktuelle gener er foreløpig identifisert i disse områdene (7, 8). Vi har i mange år visst at sykdommen kan gi klinisk ulikt inntrykk. Åpenbart er de fleste med sykdommen overvektige, men dette gjelder langt fra alle. Det er klart at det er to faktorer som virker sammen og kan gi type 2-diabetes, nemlig nedsatt følsomhet for insulin (insulinresistens) og nedsatt evne til å lage insulin (nedsatt insulinproduksjon). Som oftest er begge faktorene til stede.

Forenklet kan man si at jo mer overvektig en person er, desto mer insulinresistens er det. Diabetes utvikles hvis man ikke klarer å kompensere med økt insulinsekresjon. Hos tynne personer med type 2-diabetes er det primært nedsatt insulinsekresjon. Dette kan illustreres ved MODY (maturity-onset diabetes of the young), ikke-insulinkrevende diabetes hos barn og unge, omtalt i dette nummer av Tidsskriftet (9).

Pasientene har en autosomal dominant sykdom som oftest debuterer før 25 års alder. Det er beskrevet 4-5 forskjellige varianter av sykdommen. Alle karakteriseres av varierende nedsatt insulinsekresjon, men normal til økt insulinfølsomhet. Funn i løpet av de siste par år har

lært oss en del om den normale insulinsekresjon. Man visste tidligere ikke at flere av de proteinene det er påvist mutanter i (hepatisk nukleær faktor 1 og 4), hadde noen rolle i insulinsekresjonen. Selv om ikke-insulinkrevende diabetes hos barn og unge er sjeldent i de fleste befolkninger (opptrer hos ca. 2-3% av dem som har type 2-diabetes), er det viktig å identifisere de rammede for å kunne gi dem god behandling.

En stor gruppe av tynne pasienter med antatt type 2-diabetes har i virkeligheten en langsomt debuterende type 1-diabetes (LADA, latent autoimmune diabetes of the adult). Disse kjennetegnes ved at de ofte har andre autoimmune sykdommer, f.eks. thyreoideasykdom. De har ofte sirkulerende antistoffer mot langerhanske øyer (GAD-antistoffer) og bør insulinbehandles tidlig. Det er sannsynligvis like mange slike pasienter i Norge som pasienter med klassisk type 1-diabetes.

Den største gruppen av pasienter med type 2-diabetes er likevel de overvektige. Særlig mennesker med abdominal adipositas har ofte en samling av kardiovaskulære risikofaktorer (hypertensjon, lipidforstyrrelser, insulinresistens), dette kalles metabolsk syndrom. Vi kjenner ennå ikke den genetiske bakgrunn for metabolsk syndrom, men det er sannsynlig at det foreligger polygen arv, dvs. det er ulike arvelige faktorer som virker sammen (10).

Det er også et nært samspill mellom arvelige faktorer og omgivelsesmessige faktorer (særlig kosthold og mosjon), og dette gjør det vanskelig å plukke ut de arvemessige faktorer, på tross av betydelig forskningsmessig innsats.

Det er sannsynlig at type 2-diabetes omfatter enda flere separate sykdommer enn de fem-seks som er nevnt ovenfor.

Vår nye kunnskap har allerede ført til diskusjon om definisjon og klassifikasjon av type 2-diabetes. I USA og i WHO, med et sterkt europeisk innslag, har det vært to ulike grupper i arbeid. Amerikanerne har allerede fremlagt sitt forslag (11), mens WHOs kriterier ennå ikke er klare. Begge klassifikasjoner legger opp til forsøk på etiologisk undergruppering av type 2-diabetes. Dette blir trolig problematisk i praktisk klinisk arbeid.

Vi må nok ty til flere laboratorietester (C-peptid, GAD-antistoffer), men like fullt vil vi hos en del pasienter fremdeles være i tvil om subklassifikasjonen av diabetes.

Spiller det noen rolle? Ja, i fremtiden blir det viktig å definere undergrupper av type 2-diabetes, idet arvelighet, klinisk forløp og behandling vil variere. I dag vil vi i stor grad velge behandlingsform etter blodglukosenivå og kroppsvekt. Det er klart at type 2-diabetes er en progredierende sykdom (12) og at insulinbehandling blir aktuelt hos majoriteten av pasienter med over 6-8 års kjent diabetesvarighet. Slik behandling kan redusere risikoen for mikrovaskulære komplikasjoner (13, 14).

Kristian F. Hanssen

Kåre I. Birkeland

Per Thorsby

LITTERATUR:

1. Nord-Trøndelags-undersøkelsen I: forebygging og behandling av type 2-diabetes. Konsensuskonferanse. Oslo: Norgesforskningsråd, 1996: 15.
2. Uhlving S, Bergrem H, Gabrielsen K. Diabetesforekomst i et femårsmateriale av amputasjoner i Sør-Rogaland. TidsskrNor Lægeforen 1992; 112: 328-30.
3. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ 1997; 314:783-8.
4. Köbberling J, Tattersall R. The genetics of diabetes mellitus. London: Academic Press, 1982.
5. Malm D. Genetiske årsaker til type 2-diabetes. Tidsskr Nor Lægeforen 1998; 118: 1058-61.

6. Groop LC, Tuomi T. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a collision between thrifty genes and affluent society. *Ann Med* 1997; 29: 37-53.
7. Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R, Ellsworth DL, Concannon P, Stirling B et al. A genome-wide search for human non-insulin dependent (type 2) diabetes genes reveals a major susceptibility locus on chromosome 2. *Nat Genet* 1996; 13:161-6.
8. Mahtani MM, Widén E, Lehto M, Thomas J, McCarthy M, Brayer J, Bryant B et al. Mapping of a gene for type 2 diabetes associated with an insulin secretion defect by a genome scan in Finnish families. *Nature Genetics* 1996; 14: 90-4.
9. Njølstad PR, Søvik O, Bell GI, Cockburn BN, Følling I, Sagen J. Ikke-insulinkrevende diabetes hos barn og unge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1054-7.
10. Bouchard C. Genetics and the metabolic syndrome. *Int J Obes* 1995; 19 (suppl 1): 52-9.
11. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 1): 5-19.
12. Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. *Diabetologia* 1996; 39: 1629-33.
13. Ohkubo Y, Kishiwawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
14. Thorsby P, Hanssen KF, Kilhovd B, Rishaug U, Vaaler S, Birkeland KI. Treatment of NIDDM; fair glycaemic control during 5 years prevents progression of albuminuria. *Diabetologia* 1997; 40: 38.

Publisert: 17. oktober 2018. *Tidsskr Nor Lægeforen*. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no