

En liten jente ble født med diabetes. Foreldrene ble forespeilet at datteren måtte bruke insulinsprøyter resten av livet. Nå lever hun nærmest normalt – bare hun tar tablettene sine hver dag.

Intervjuet: Pål Rasmus Njølstad

Med forskerkribling i kroppen

Verdenssensasjonen fant sted i barneavdelingen ved Haukeland Universitetssjukehus i 2003. Jeg venter på mannen som var med på å løse gåten; hvorfor trenger noen barn hjelp til å holde i gang insulinproduksjonen?

– Du får unnskyldte rotet, sier Pål Rasmus Njølstad og slår ut med armene på kontoret som egentlig ser ganske ryddig ut. – Familien kom nettopp hjem fra ett års opphold i Boston. Jeg holder på å arbeide meg gjennom papirbunkene som har samlet seg opp.

– Og sønnen din, som hadde slått hodet? – Ham går det heldigvis fint med. Jeg fikk en kollega til å kikke på ham, og vi måtte ta en CT. Det hele ble avklart ganske fort. Noen fordeler gir det å kjenne irrgangene i systemet. Det glimter freidig gråblått bak brillerglassene. Er han ikke litt ung til å være professor?

Fant diabetesgen

– Hvordan vil du karakterisere forskningen din?

– Jeg holder på med molekylærgenetisk kartlegging av noen forholdsvis sjeldne undergrupper av diabetes med monogen arvegang. Nå for tiden er vår gruppe særlig opptatt av nyfødtdiabetes, der vi har funnet ut at de fleste sykdomstilfellene skyldes mutasjoner i ett spesielt gen. Men interessen for diabetes ble opprinnelig vakt da jeg studerte familier med MODY.

– MODY?

– Forkortingen står for diabetes med debut i ung alder, «maturity onset diabetes of the young». Denne autosomt dominante tilstanden karakteriseres ved ikke-*ketotisk* diabetes med debut før 25 års alder. Oftest trenger pasientene ikke insulin. Så langt har man påvist seks ulike MODY-gener. I motsetning til de andre MODY-gener som koder for transkripsjonsfaktorer, skyldes MODY2-diabetes en feil ved enzymet glukokinase. Pasienter som er heterozygote for denne mutasjonen, får en typisk mild diabetes. Vi påviste at dersom

man arver to mutante gener for glukokinase, noe som er uhyre sjelden, får man diabetes fra fødselen av.

– Hvordan klarte dere å finne ut av dette?

– Det hele startet med at en turnuslege i Kristiansund oppdaget en stor familie med arvelig diabetes. Sammen med professor Oddmund Søvik ved Haukeland Universitetssjukehus publiserte han funnene i et skandinavisk tidsskrift. Graeme Bell, den amerikanske toppforskeren som fant de tre første MODY-gener i perioden 1992–96, leste artikkelen og tok kontakt. – Om en person i vårt miljø var interessert i å komme til Chicago for å samarbeide med ham? – Tilfeldigvis bød muligheten seg for meg, og jeg bestemte meg for å reise, sier Njølstad med et skjelmisk smil.

Njølstad tok med seg fire barn, kone og biologisk materiale som han hadde samlet fra en familie med arvelig diabetes til post.doc.-stillingen i USA. – Familien i studien fikk en datter som trengte insulin fra dag 1. Hennes søster fikk diabetes da hun var sju år. Mor hadde hatt svangerskapsdiabetes. Far hadde fått påvist forhøyet blodsukkernivå. Genetiske undersøkelser viste at pasienten hadde arvet en feil i genet som koder for «glukose-sensoren» i bukspyttkjertelen, glukokinase, fra begge foreldrene. Etterpå kunne vi vise at pasienten ikke hadde noe som helst aktivitet i sitt enzym. Hun hadde arvet MODY2 fra begge foreldrene (1).

Ikke snill diabetes

– Hvilken nytte har man av å vite hva slags genfeil diabetespasientene har?

– De ulike undergruppene av MODY representerer forskjellige kliniske tilstander med ulik prognose. MODY2 gir, som det nevnte eksemplet viser, i regelen mild sykdom som bare sjelden trenger behandling. Verre er det hvis man har «vanlig» diabetes type 2 i tillegg. Med en dobbeltdiagnose trenger mange etter hvert insulin. MODY3, derimot, er en alvorlig tilstand med like stor risiko for senkomplikasjoner som diabetes type 1. Dette har mange leger

ikke vært klar over, men det er et uhyre viktig poeng, understreker Njølstad.

– Siden MODY3 ikke debuterer akutt som diabetes type 1, men har et snikende forløp med gradvis mindre insulinproduksjon, er tilstanden blitt oppfattet som «snillere». Dette er helt feil. Noe av det morsomme med å bevege seg mellom laboratoriebenken og pasientsengen, er at man kan avsløre denne typen kliniske kortslutninger. For eksempel er MODY5 en genetisk tilstand som ikke bare gir forstyrret blodsukkerregulering, men også nyresykdom. Vi har funnet at nyreproblemene ofte dukker opp først, og at pasientene havner i nyreavdelingen. At de faktisk har MODY5, blir ikke erkjent i mange tilfeller. I tråd med det andre har funnet, har vi nylig påvist at MODY1-pasienter har en annen lipidprofil enn andre diabetespasienter. Dette ville vi heller ikke funnet ut hvis vi ikke kunne skille mellom de genetiske undergruppene.

Type 3-diabetes

– Er det ikke underlig at MODY utvikler seg gradvis over år når sykdommen skyldes genfeil som er til stede fra fødselen?

– Jo, det er ett av de mange tusenkroners-spørsmålene, nikker Njølstad. – Hvorfor får ikke alle disse pasientene symptomer som nyfødte? Riktignok vet vi at MODY2-pasienter har lett forhøyet nivå av fastende blodsukker og Hb A_{1c} fra fødselen av. De andre MODY-syndromene, derimot, gir som regel gradvis symptomer fra puberteten av, med åpenbar diabetes først i tidlig voksen alder.

– Og derfor klassifiseres MODY som diabetes type 2?

– Det stemmer. Men egentlig er dette en forenkling. Det ville være riktigere å kalle MODY for type 3-diabetes. MODY er verken diabetes type 1 eller type 2, selv om det er mange kliniske krysningspunkter, forklarer han. Njølstad presiserer at det er vanskelig å navigere i dette farvannet.

– Jo mer vi forstår av genetikken, jo mer utilstrekkelig blir de kliniske sykdomsinn-



Pål Rasmus Njølstad

Født 26. mai 1961

- Cand.med. Universitetet i Bergen 1986
- Spesialist i generell pediatri 1997
- Professor I Haukeland Universitets-sjukehus 2000-

Foto Kari Tveito

delingene. For eksempel vet vi nå at det å ha visse polymorfismer i MODY-gener også gir en økt risiko for å utvikle tradisjonell diabetes type 2.

– Betyr det at vi må revidere klassifikasjonssystemet for diabetes?

– Absolutt. Dette arbeidet er allerede i gang, understreker han. MODY-pasientene utgjør bare en liten gruppe av alle med diabetes, legger han til. Nå vil Njølstad og hans medarbeidere forsøke å finne ut mer om forekomsten av MODY med utgangspunkt i det norske MODY-registeret ved Haukeland Universitetssjukehus og biologiske data fra HUNT-studien i Trøndelag. – Ingen har noen gang gjort en populasjonsbasert studie av prevalensen av MODY. Det antas at om lag 2 % av alle med diabetes i Norge har MODY, og sannsynligvis finnes det mange tilfeller som ikke er erkjent.

Uetisk å la være

– Ser du noen etiske betenkeligheter ved å kartlegge folks arvemateriale?

– Jeg ser mange fordeler. Svaret kommer kontant. – Mange av disse pasientene har visst i generasjoner at de har en arvelig sykdom i familien, men ingen har kunnet forklare dem hva som er i veien. De er som regel veldig takknemlige for en utredning, og at noen interesserer seg for dem.

– Kan ikke opplysningene misbrukes for eksempel av forsikringsbransjen?

– Man trenger ikke være genetisk ekspert for å gjette seg til at en person er disponert for diabetes dersom mange i familien har sykdommen. Da synes jeg det er en mye større bekymring at vi mister behandlingsmuligheter fordi vi vet for lite. – Dessuten, påpeker Njølstad, er det etablert gode kontrollsystemer for å sikre seg mot uetisk forskning. Forskningsgrupper blir jevnlig evaluert av internasjonale ekspertråd, og alle artikler blir grundig vurdert før de blir tillatt publisert.

Blir nesten friske

Sammen med en gruppe engelske forskere fant Njølstads gruppe i 2003 ut at en nyfødt

jente hadde en mutasjon i et gen som koder for en del av en kaliumkanal i insulinproduserende celler (2). Oppgaven til dette proteinet er å gi signal om at cellene i bukspyttkjertelen må skille ut insulin. – Vi visste fra før at defekter ved proteinet kan gi problemer med for lavt blodsukkernivå ved at betacellene feilaktig får signal om å skille ut for mye insulin, forteller Njølstad.

– Ingen hadde derimot tenkt på muligheten av det motsatte; at feil ved proteinet også kan føre til for liten insulinutskilling.

Nyfødt diabetes er en sjelden tilstand. Samarbeid med kolleger fra England, Nederland, Brasil og Tsjekkia var nødvendig for at forskerne ved Haukeland kunne slå fast at den nyoppdagede genfeilen er årsaken til sykdom i rundt halvparten av tilfellene av nyfødt diabetes. – Det gikk bare få måneder fra vi gjorde oppdagelsen til den første pasienten kunne slutte med insulin, sier Njølstad entusiastisk. – At veien kan være så kort fra molekylærbiologi til praktisk klinisk behandling, er en veldig inspirasjon og en stor glede.

Jenta ble behandlet med tolbutamid, et sulfonylureapreparat som finnes i tablettform og brukes i behandling av type 2-diabetes (3). – Hemmeligheten er at disse barna trenger mye høyere doser enn voksne. Da begynner de å produsere insulin selv på nesten normal måte. Njølstad ruller ut en poster som han nettopp har presentert på den europeiske diabeteskongressen i Aten. Alle pilene så nær som én peker bratt nedover. – Vi har fulgt opp en gruppe pasienter i 15 måneder, og trenden er overbevisende: over lang tid faller blodsukkernivået. – Man skal være forsiktig med å hevde at et medikament virker bedre enn insulin, men våre resultater tyder faktisk på det.

Putler med stein

Njølstads doktorgrad handlet om genene som styrer fosterutvikling hos sebrafisk. Han planla å bli værende ved laboratoriebenken. Som turnuslege i Volda forandret han mening. – Det var så gøy å behandle

pasienter! Først tenkte jeg at kirurgi ville passe mitt lynne.

Hanskeallergi fikk Njølstad på andre tanker. Så ble det pediatri i stedet. Nå kombinerer han en overlegestilling i pediatrik endokrinologi med molekylærbiologi. Hjemme har han fire gutter. Hans kone er også lege og forsker, med professorat i gynekologi. – Hvordan klarer dere å kombinere to karrierer med fire barn?

– En tolvtimers arbeidsdag kan kuttes ned til åtte timer hvis man bare er litt effektiv, sier Njølstad og forventer å bli trodd. Det er en fordel at ektefellen er i samme faget – vi er et godt team.

Njølstad liker travle dager. – Jeg synes jeg er heldig stilt som får i pose og sekk. Fra pasientene får jeg en bekreftelse som gjør veldig godt. Molekylærbiologien tilfredsstiller min nysgjerrighet. Det er som en verking i kroppen. Jeg synes det er så spennende å forske at jeg aldri kommer til å klare å slutte.

– Hva er din fremste egenskap som forsker?

– Jeg er veldig sta! Nei, utholdende mener jeg. Igjen det samme tjuaguttsmilet. Selv om Njølstad egentlig er fra Jæren. – Har du sett steingardene på Jæren? Når jeg skal koble av, liker jeg å bruke kroppen. Jeg fikk 35 tonn stein til bursdagen. Du vet, jær-buen, han «putle og grev» i jorden. Nå har vi steinmur rundt hele tomten.

Kari Tveito

kari.tveito@lds.no

Lovisenberg Diakonale Sykehus

Litteratur

1. Njølstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–92.
2. Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1838–49.
3. Sagen JV, Raeder H, Hathout E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCJN11 encoding Kir6.2: Patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–8.