

Mótefnatengd sykursýki af tegund 2 á Íslandi: algengi, svipgerð og skyldleiki einstaklinga

Ágrip

Anna Margrét
Jónsdóttir¹

LÆKNANEMI

Thor Aspelund²

TÖLFRÆÐINGUR

Gunnar

Sigurðsson^{1,2,3}

SÉRFRÆÐINGUR

Í INNKIRTLA- OG

EFNASKIPTASJÚKDÓMUM

Vilmundur

Guðnason^{1,2}

LÆKNIR OG

ERFÐAFRÆÐINGUR

Rafn

Benediktsson^{1,2,3}

SÉRFRÆÐINGUR Í

LYFLÆKNINGUM,

INNKIRTLA- OG

EFNASKIPTASJÚKDÓMUM

Tilgangur: 90% sykursjúkra á Íslandi eru með tegund 2 sykursýki (SS2). Meirihluti sjúklinga með tegund 1 sykursýki (SS1) hafa β -frumumótefni en hafi sjúklingur með SS2 slík mótefni er hann sagður hafa mótefnatengda sykursýki af tegund 2 (MTSS2, latent autoimmune diabetes in adults eða LADA). Tilgangur rannsóknarinnar var að ákvarða algengi MTSS2 á Íslandi og jafnframt að lýsa svipgerð og skyldleika þessara sjúklinga.

Efniviður og aðferðir: Búinn var til listi yfir SS2 sjúklinga úr sjúkraskrá og Reykjavíkurrannsókn Hjartaverndar. Ættfræðigagnagrunnur Íslenskrar erfðagreiningar „Íslendingabók“ var notuð til að finna alla sem skyldir voru þessum sjúklingum í sex ættliði. Á árunum 1998-2000 fundust 950 sjúklingar sem greindir voru með SS2. Svipgerð sjúklinganna var ákvörðuð og ELISA notuð til að mæla mótefni gegn Glutamic Acid Decarboxylase (GAD). Skyldleikastuðull var notaður til að bera saman innbyrðis skyldleika GAD-jákvæðra (GADAb⁺) og skyldleika allra SS2 sjúklinga.

Niðurstöður: 10,1% karla og 9,3% kvenna voru GADAb⁺ (ómarktækur munur). Meðalaldur GADAb⁺ og GADAb⁻ sjúklinga var sambærilegur (67,1 ± 10,7 og 68,0 ± 11,3; ár ± staðalfrávik). Holdastuðull var marktækt lægri (p=0,02) hjá GADAb⁺ sjúklingum eða 28,2 kg/m² (27,2-29,2; 95% öryggismörk) miðað við 29,7 (29,3-30,1) hjá GADAb⁻. Efnaskiptavilla var til staðar hjá 47 ± 9% (95% öryggismörk) GADAb⁺ sjúklinganna samanborið við 60 ± 4% GADAb⁻ sjúklinganna (p=0,02). Skyldleikastuðullinn fyrir GADAb⁺ sjúklingana (n=94) var 6,00×10⁻⁴ samanborið við 3,93×10⁻⁴ ± 8,3×10⁻⁵ fyrir fimm hundruð 94 manna slembiúrtök úr öllum SS2 sjúklingahópnum (p=0,008).

Ályktun: Um 10% íslenskra SS2 sjúklinga eru GADAb⁺ sem er sambærilegt við niðurstöður annarra. Íslenskir GADAb⁺ SS2 sjúklingar eru sjaldnar með efnaskiptavillu og eru marktækt skyldari innbyrðis en SS2 sjúklingahópurinn í heild.

ENGLISH SUMMARY

Jónsdóttir AM, Aspelund T, Sigurðsson G,
Guðnason V, Benediktsson R

Latent Autoimmune Diabetes in Adults in Iceland: Prevalence, Phenotype and Relatedness

Læknablaðið 2005; 91: 909-14

Introduction: Ninety percent of diabetic individuals in Iceland suffer from type 2 diabetes mellitus. Antibodies against β -cell components characterise type 1 diabetes, but these antibodies are also found in type 2 diabetic individuals, defined as latent autoimmune diabetes in adults or LADA. The purpose of this investigation was to estimate the prevalence of LADA in Iceland and to describe the phenotype and relatedness of these individuals.

Material and methods: A list of individuals diagnosed with type 2 diabetes was generated from outpatient clinic lists and the Reykjavik Study of the Icelandic Heart Association. A genealogy database (Book of Icelanders; deCODE Genetics) was used to identify all individuals related to these index cases within six meioses. This method identified 950 type 2 diabetic individuals during the years 1998-2000. We analyzed their phenotype and measured glutamic acid decarboxylase antibody (GAD). Kinship coefficient was used to compare the relatedness of those with antibodies to GAD to the relatedness of all type 2 diabetic individuals in the study.

Results: 10.1% of men and 9.3% women had measurable antibodies against GAD (non-significant difference). The mean age of GAD positive and GAD negative individuals was comparable (67.1 ± 10.7 and 68.0 ± 11.3; years ± SD). Body mass index was significantly lower (p=0,02) for the GAD positive individuals or 28.2 kg/m² (27.2-29.2; 95% CI) vs. 29.7 (29.3-30.1). Of the GAD positive individuals, 47% ± 9% (95% CI) had the metabolic syndrome as defined by WHO compared with 60 ± 4% of the GAD negative individuals (p=0.02). The kinship coefficient for GAD positive individuals (n=94) was 6.00×10⁻⁴ compared with 3.93×10⁻⁴ ± 8.3×10⁻⁵ for 500 random samples (each of 94 individuals) of the whole cohort (p=0.008).

Conclusion: About 10% of Icelandic type 2 diabetic individuals have antibodies against GAD, which is comparable to the results of other investigators. Icelandic GAD positive type 2 diabetic individuals have less frequently the metabolic syndrome than other type 2 diabetic individuals and GAD positive individuals are significantly more related to each other than type 2 diabetic individuals in general.

Keywords: diabetes, LADA, GAD, epidemiology.

Correspondence: Rafn Benediktsson, rafn@efnaskipti.com

¹Læknadeild Háskóla Íslands, Vatnsmýrarveggi 16, 101 Reykjavík, ²Hjartavernd, Holtasmára 1, 201 Kópavogi, ³Innkirtla- og efnaskiptasjúkdómadeild Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík.

Fyrirsurnir og bréfaskipti: Rafn Benediktsson, innkirtla- og efnaskiptasjúkdómadeild – E-7, Landspítala Fossvogi, 108 Reykjavík. Sími 543 1000, fax 543 6568. rafn@efnaskipti.com

Lykilorð: sykursýki tegund 2, mótefni, faraldsfræði, efnaskiptavilla.

Tafla I. Tíðni GADAb, meðalaldur, holdastuðull og blóðþrýstingur þátttakenda. Blóðþrýstingur eingöngu sýndur fyrir þá sem ekki voru á lyfjameðferð vegna þess en háþrýstingur var skilgreindur sem >140/90 mmHg eða lyfjameðferð.

	GADAb ⁺	GADAb ⁻	p - gildi
Fjöldi (%)	94 (9,9)	856	
Karlar (%)	55 (10,1)	491	ns
Konur (%)	37 (9,3)	360	
Meðalaldur; ár (SD)	67,1 (10,7)	68,0 (11,3)	ns
Holdastuðull; kg/m ² (95% CI)	28,2 (27,2-29,2)	29,7 (29,3-30,1)	0,02
Slagbilsþrýstingur; mmHg (95% CI)	143 (138-148)	146 (145-148)	ns*
Hlébilsþrýstingur; mmHg (95% CI)	81 (79-83)	82 (81-83)	ns
Háþrýstingur; % hlutfall (95% CI)	68 (58-78)	72 (68-76)	ns
Efnaskiptavilla; % hlutfall (95% CI)	47 (38-56)	60 (56-64)	0,02

ns = tölfræðilega ómarktækt.
* = p gildi einnig ómarktækt eftir leiðréttingu fyrir áhrifum holdastuðuls og aldurs.

Inngangur

Insúlín er lífsnauðsynlegt hormón sem seytt er af β -frumum Langerhanseyja brissins. Gallar í seytun og virkni insúlíns valda sykursýki. Um 90% sykursýkisjúklinga eru með tegund 2 sykursýki (SS2) sem stafar af samspili insúlínónæmis og skertrar β -frumu virkni (1). Í sykursýki af tegund 1 (SS1) er sjálfsofnæmissvar talið leiða til eyðileggingar á β -frumum og 85-90% nýgreindra eru með greinanleg mót efni gegn GAD (glutamic acid decarboxylase) og eyjafrumum (islet cell antibodies, ICA) (2, 3).

Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) er skilgreind sem sykursýki hjá þeim sem eru með dæmigerð mót efni SS1, það er að segja GADAb eða ICA, eru greindir eldri en 35 ára og þarfnast ekki insúlíns við sjúkdómsgreiningu (4). Þessa tegund sykursýki mætti á íslensku kalla mót efnatengda sykursýki af tegund 2 (MTSS2). Rannsóknir hafa leitt í ljós að 10% evrópskra sjúklinga sem greindir eru með SS2 eru í raun með MTSS2. Þessir sjúklingar hafa hagstæðari samsetningu blóðfita, lægri holdastuðul (body mass index, BMI) og lægri blóðþrýsting heldur en aðrir sjúklingar með SS2 (4, 5). Einnig virðist verða hraðari eyðing á β -frumum hjá þeim en öðrum SS2 sjúklingum því 10 árum frá greiningu eru 50% GADAb⁺ með hlutfallslegan insúlínkort samborið við aðeins 3% þeirra sem eru GADAb⁻ (4).

Tilgangur rannsóknarinnar var að ákvarða algengi MTSS2 meðal Íslendinga. Jafnframt að bera saman GADAb⁺ og GADAb⁻ sjúklinga hvað varðar holdastuðul, blóðþrýsting, blóðfitur, tíðni efnaskiptavillu (Metabolic Syndrome), β -frumu virkni, insúlínþol (insulin resistance) og innbyrðis skyldleika.

Efniviður og aðferðir

Þýði

Rannsóknin var samþykkt af Persónuvernd og Vísindasiðanefnd. Upplýst samþykkis var aflað.

Búinn var til listi SS2 sjúklinga úr sjúkraskrá Sjúkrahúss Reykjavíkur og Reykjavíkurannsókn Hjartaverndar. Ættfræðigagnagrunnur Íslenskrar erfðagreiningar „Íslendingabók“ var síðan notuð til að finna alla sem skyldir voru þessum sjúklingum í sex ættliði (6). Heildarþýðið er því um það bil fjórðungur íslenskra með SS2. Skilgreiningin á sykursýki var áður þekkt sykursýki samkvæmt spurningakveri eða fastandi glúkósa í bláaæðasermi $\geq 7,0$ mmól/l, mælt í tvígang. Hluti einstaklinganna voru ógreindir (einkennalausir) fyrir ofangreinda kembileit (skimun). GAD mót efni var mælt hjá öllum SS2 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni.

Mælingar

ELISA mót efnamæling var notuð til að mæla styrk GADAb í plasma með aðferð frá Roche, Basel, Sviss. Niðurstöður eru í ng/ml og gildi lægri en 32 ng/ml voru lesin sem neikvæð. Næmi prófsins er 69% en sértækni 98%. Hitachi 912 efnagreiningartæki og hvarfefni frá Roche Diagnostics GmHb, Mannheim, Þýskalandi var notað til mælinga á fastandi blóðsykri og blóðfitum. Fastandi insúlín var mælt með ECL (electrochemiluminescence) mót efnamælingum, aðferð frá Roche Diagnostics GmHb, Mannheim, Þýskalandi.

Skyldleiki

Í þessum hluta rannsóknarinnar var reiknaður út skyldleikastuðull (kinship coefficient) til að meta innbyrðis skyldleika einstaklinga (7). Þessi stuðull er skilgreindur sem líkurnar á því að ein samsæta (allele) sem valin er af handahófi frá tveimur einstaklingum komi frá sameiginlegum forföður. Þannig er skyldleikastuðullinn $1/4$ fyrir systkini, $1/8$ fyrir þremenninga og svo framvegis. Skyldleikastuðullinn fyrir hóp er síðan fenginn með því að reikna út meðalskyldleikastuðul fyrir hvert einasta par sem hægt er að mynda innan hópsins. Skyldleikastuðullinn fyrir GADAb⁺ hópinn var fundinn ($n=94$) og borinn saman við meðalskyldleikastuðulinn fyrir fimm hundruð 94 manna slembiúrtök úr SS2 sjúklingahópnum. P-gildið (empirical one-sided p-value) var ákvarðað sem hlutfallslegur fjöldi þeirra slembiúrtaka þar sem skyldleikastuðullinn var jafn eða hærri en skyldleikastuðull GADAb⁺ hópsins.

Tölfræði og útreikningar

Fyrir samfelldar breytur var reiknað meðaltal, staðalfrávik (standard deviation) og 95% öryggismörk (confidence interval; CI) eftir atvikum. Fyrir hlutföll voru reiknuð út 95% öryggismörk. Notað var Mann-Whitney U-próf við samanburð á meðaltölum þar sem breytur voru ekki normaldreifð.

ar. Við höfðum upplýsingar um holdastuðul hjá 779 sjúklingum, blóðþrýsting hjá 831 og blóðfitur hjá 941 sjúklingi. Við mat á meðalblóðþrýstingi og við samanburð á blóðþrýstingi milli hópanna tveggja voru einungis þeir teknir með í reikninginn sem ekki voru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum (67 GADAb⁺ sjúklingar og 660 GADAb⁻ sjúklingar). Einnig voru einungis þeir sjúklingar sem ekki voru á blóðfitulækkandi lyfjameðferð hafðir með þegar reiknað var út meðalgildi blóðfita og gerður samanburður á þeim milli GADAb⁺ og GADAb⁻ sjúklinga (85 GADAb⁺ sjúklinga og 812 GADAb⁻). Fjölpáttagreining (multiple regression analysis) var notuð til að leiðrétta fyrir áhrif holdastuðuls við samanburð á þríglyseríðum og HDL og áhrif holdastuðuls og aldurs á slagbilsþrýsting. Kí-kvaðrat próf (Chi-square test) var notað til að meta hvort marktækur munur væri milli hópanna tveggja varðandi efnaskiptavilluna. Þeir sem voru á blóðfitulækkandi lyfjum voru álitnir vera með blóðfituskilmerki efnaskiptavillunnar. Til að meta marktækni niðurstaðna var miðað við p-gildið 0,05. Við tölfraediúrvinnslu var notast við forritið Statistica 5.5 fyrir Windows.

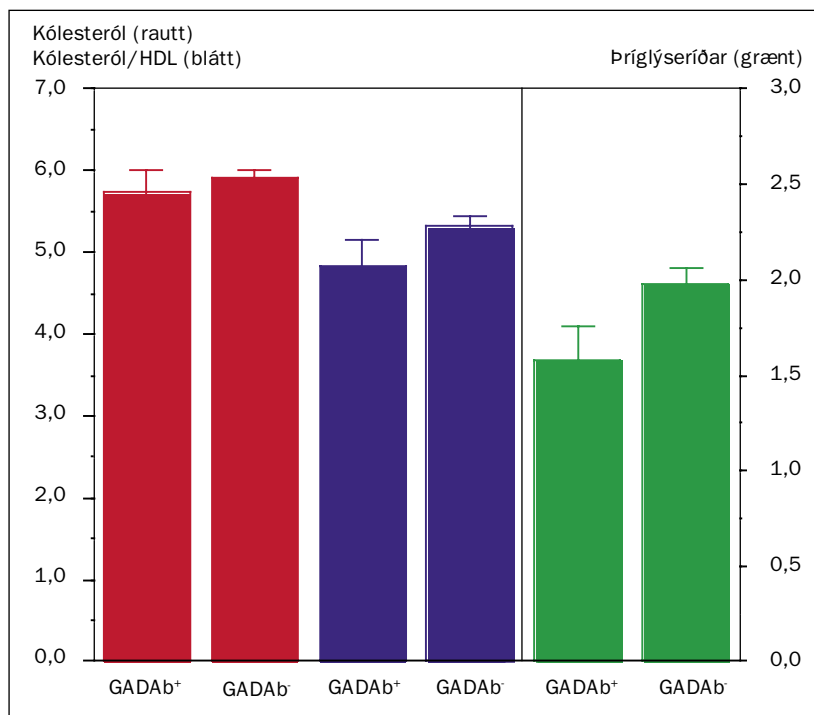
Til samanburðar á starfshæfni β -frumnanna og insúlínþoli sjúklingahópanna voru reiknaðir út HOMA stuðlar. HOMA β -frumvirkni stuðullinn var reiknaður samkvæmt jöfnunni $20 \times \text{insúlín}(\text{mU/l}) / [\text{glúkósi}(\text{mmól/l}) - 3,5]$ og HOMA-IR sem endurspeglar insúlínþol samkvæmt $[\text{insúlín}(\text{mU/l}) \times \text{glúkósi}(\text{mmól/l})] / 22,5$ (8). HOMA stuðlarnir tveir voru einungis reiknaðir fyrir þá sjúklinga sem ekki voru á blóðsykurslækkandi lyfjameðferð (80 GADAb⁺ sjúklingar og 764 GADAb⁻ sjúklingar). Holdastuðull er reiknaður sem þyngd (kílógrömm) deilt með hæð (metrar) í öðru veldi.

Samkvæmt skilgreiningu WHO (9) telst einstaklingur vera með efnaskiptavillu ef hann er með sykursýki, aukið insúlínþol eða skert sykurlöngun, eða auki með tvo eða fleiri eftirfarandi þætti:

1. Smáalbumínímiga ≥ 20 $\mu\text{g}/\text{mín}$.
2. Blóðþrýstingur $\geq 140/90$ eða á blóðþrýstingslækkandi lyfjameðferð.
3. Þríglyseríðar $\geq 1,7$ mmól/l eða HDL $< 1,0$ fyrir konur og $< 0,9$ fyrir karla (dyslipidemia).
4. Holdastuðull > 30 kg/m² eða mittis-mjaðmahlutfall $> 0,9$ fyrir konur og $> 0,85$ fyrir karla.

Niðurstöður

Meðalaldur GADAb⁺ og GADAb⁻ sjúklinga var sambærilegur en mótefni gegn GAD fundust hjá 9,3% kvenna og 10,1% karla (ómarktækur munur) eins og kemur fram í töflu I. Upplýsingar um holdastuðul voru fyrirleggjandi fyrir 779 einstaklinga og reyndist hann marktækt lægri hjá GADAb⁺ sjúk-



Mynd 1. Blóðfituspegi GADAb⁺ (n=85) og GADAb⁻ (n=812) SS2 sjúklinga. Rauðu súlurnar eru heildarkólesteról (p=ómarktækt). Bláu súlurnar eru heildarkólesteróli/HDL (p=0,03). Grænu súlurnar eru þríglyseríðar (p=0,001, en p=0,07 ef leiðrétt fyrir holdastuðul). (Meðalgildi + 95% öryggismörk, mmól/L.)

lingunum eða 28,2 kg/m² (95% CI: 27,2-29,2) miðað við 29,7 kg/m² (95% CI: 29,3-30,1) hjá GADAb⁻. Samanburður á slagbils- (SBP) og hlébilis- (HBP) blóðþrýstingi þeirra sem ekki voru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum (n=727) leiddi í ljós sambærilegan blóðþrýsting beggja hópa en ef litið var á hópinn í heild reyndist stærri hluti GADAb⁻ sjúklinganna falla undir greiningarskilmerki háþrýstings (BP $\geq 140/90$ mmHg eða á blóðþrýstingslækkandi lyfjum) þó sá munur hafi ekki verið marktækur tölfraðilega ($72 \pm 4\%$ m.v. $68 \pm 10\%$).

Samsetning blóðfita (mynd 1) þeirra sem ekki voru á blóðfitulækkandi lyfjameðferð (n=897) var óhagstæðari hjá GADAb⁻ sjúklingunum heldur en hjá GADAb⁺ sjúklingunum. Þannig var kólesteról/HDL hlutfallið 5,3 (95% CI: 5,2-5,4) miðað við 4,8 (4,5-5,2) hjá GADAb⁺ (p=0,03), og þríglyseríðar voru 2,0 mmól/l (95% CI: 1,9-2,1) miðað við 1,6 mmól/l (1,4-1,8), hjá GADAb⁺ (p=0,001 en p leiðrétt=0,07). Ekki var marktækur munur á heildarkólesteróli hópanna. Jafnframt voru 45% (± 10) GADAb⁺ sjúklinganna annaðhvort á blóðfitulækkandi meðferð eða með dyslipidemi (sjá skilgreiningu á efnaskiptavillu) samanborið við 57% (± 3) GADAb⁻ sjúklinganna (p=0,02). 47% (± 9) GADAb⁺ sjúklinga höfðu tvo áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma sem teljast til skilgreiningar WHO á efnaskiptavillu (aðra en sykursýki), samanborið við 60% ($\pm 4\%$) þeirra GADAb⁻ (p=0,02).

Tafla II. Fastandi blóðsykur, insúlín, β -frumu virkni og insúlínþol GADAb⁺ og GADAb⁻ sjúklinga. Meðaltöl og 95% öryggismörk.

	GADAb ⁺ n=80	GADAb ⁻ n=764	p-gildi
Glúkósa; mmól/l	9,1 (8,3-10,0)	8,6 (8,3-8,8)	ns
Insúlín; mU/l	17,4 (14,3-20,6)	17,8 (16,9-18,8)	ns
Insúlín/glúkósi	2,0 (1,7-2,3)	2,2 (2,1-2,3)	ns
HOMA-frumuvirkni	80,9 (66,3-95,5)	85,1 (64,5-105,8)	ns
HOMA-IR insúlínþol	8,0 (5,4-10,6)	6,9 (6,4-7,4)	ns

Hjá þeim 844 sem ekki voru á blóðsykurslækkandi lyfjum voru reiknaðir út HOMA- β og HOMA-IR stuðlar og reyndist ekki marktækur munur á hópunum hvað það varðar né var munur á fastandi blóðsykri eða insúlín/glúkósa hlutfalli (tafla II).

Skyldleikastuðullinn fyrir GADAb⁺ hópinn reyndist vera $6,00 \times 10^{-4}$ en meðalskyldleikastuðullinn fyrir fimm hundruð 94 manna slembiúrtök úr öllum SS2 sjúklingahópnum var $3,93 \times 10^{-4} \pm 8,3 \times 10^{-5}$ (meðalgildi \pm staðalfrávik). Í einungis fjórum tilfellum af 500 reyndist slembiúrtakið vera með hærri skyldleikastuðul sem svarar til p-gildis upp á 0,008 (4/500).

Umræða

Helstu niðurstöður okkar eru að um 10% sjúklinga af báðum kynjum með klíniska tegund 2 sykursýki hafi GAD mótefni. Efnaskiptavilla er eins og við var að búast sjaldgæfari meðal GADAb⁺ sjúklinga enda eru þeir með lægri holdastuðul og hagstæðari samsetningu blóðfita. Innbyrðis skyldleiki MTSS2 sjúklinga er marktækt meiri en innbyrðis skyldleiki SS2 sjúklinga almennt.

Pó að MTSS2 sé skilgreind sem sykursýki hjá þeim sem eru annaðhvort með GADAb eða ICA var frekar farin sú leið að mæla GADAb heldur en ICA. Það var gert vegna þess að við rannsóknir á SS1 hefur komið í ljós að styrkur ICA í plasma fellur mun hraðar en styrkur GADAb þegar líða tekur á sjúkdóminn. Þannig eru 85-90% nýgreindra SS1 sjúklinga með greinanleg mótefni gegn GAD og ICA en tólf árum eftir greiningu eru hins vegar 81% þeirra enn GADAb jákvæðir en þeir sem eru enn ICA jákvæðir eru innan við 20% (2, 10).

Rannsóknarþýðið er um fjórðungur þeirra sem greindir hafa verið með SS2 hér á landi (11). Í ljósi þessa háa hlutfalls og að hið upprunalega þýði Reykjavíkurannsóknar Hjartaverndar telst vera slembiúrtak Íslendinga, verður að teljast ólíklegt að aðferðin við val á þýðinu geti haft áhrif á hlutfall þeirra sem eru GADAb⁺. Erlendar rannsóknir sýna að algengi GADAb jákvæðni er breytilegt frá 0-50% eftir greiningaráldri (12), tíma frá greiningu samanber að ofan en einnig kynþætti (13). Hins vegar eru okkar niðurstöður varðandi hlutfall

GADAb⁺ SS2 sjúklinga í takt við sambærilegar evrópskar rannsóknir (4, 5, 12).

GADAb⁺ sjúklingar eru með marktækt lægri holdastuðul en aðrir SS2 sjúklingar. Það samræmist niðurstöðum erlendra rannsókna (4, 5). Ekki voru fyrir hendi mælingar á mjaðma/mittis hlutfalli sjúklingahópsins en kviðfita hefur sérstaklega verið tengd þróun insúlínþols og SS2 og er ekki talin hafa jafnstær tengsl við MTSS2 (4, 12).

Talið er að sjúklingum með efnaskiptavillu sé þrefalt hættara við hjarta- og æðasjúkdómum en heilbrigðum (14). Marktækt færri GADAb⁺ sjúklinganna reyndust falla undir skilgreininguna á efnaskiptavillu og því mætti ætla að GADAb⁺ sjúklingar fái síður kransæðasjúkdóma. Hins vegar gefur finnsk rannsókn til kynna að tíðni hjartasjúkdóma og dánartíðni sökum þeirra sé sambærileg fyrir GADAb⁺ og GADAb⁻ sjúklinga (15). Af þessu mætti draga þá ályktun að sykursýkin sem slík sé hlutfallslega stærrí áhættuþáttur hjartasjúkdóma hjá GADAb⁺ sjúklingum en þeim GADAb⁻ eða að sterkari svipgerð efnaskiptavillu hjá GADAb⁻ leiði til ákveðnari meðferðar lækna á öðrum áhættuþáttum æðasjúkdóma, svo sem blóðfitu og háþrýstings. Okkar niðurstöður um hlutfall meðhöndlaðra í hópnum rennir stöðum undir það síðastnefnda.

Ekki var munur á slagbils- né hlébilblóðþrýstingi GADAb⁺ og GADAb⁻ SS2 sjúklinga. Þar var um að ræða mat á þeim sem ekki voru þegar á meðferð við háþrýsting, sem kann að skýra að þessar niðurstöður eru ekki í samræmi við niðurstöður finnskrar rannsóknar sem segir MTSS2 sjúklinga vera með marktækt lægri blóðþrýsting (4). Kólesteról/HDL hlutfall og styrkur þríglýseríða voru marktækt lægri meðal GADAb⁺ einstaklinganna og einnig var hlutfall þeirra sem voru á blóðfitulækkandi lyfjum eða með óhagstæðar blóðfitur (dyslipidemi) marktækt lægra hjá GADAb⁺ sjúklingum. Þetta er í samræmi við eldri rannsóknir (4, 16). Sá munur sem var á þríglýseríðum hópanna hvarf við að leiðrétta fyrir holdastuðul sem bendir til þess að áhrif líkamsþyngdar á þríglýseríða (17) séu öllu sterkari en aðrir þættir svo sem insúlínþol (18).

Niðurstöður okkar benda til þess að GADAb⁺ sjúklingar hafi mikið insúlínþol rétt eins og aðrir SS2 sjúklingar og báðir hóparnir virðast vera með verulega skerta β -frumuvirkni. Á þessu stigi virðast GADAb⁺ ekki hafa lakari β -frumuvirkni en SS2 sjúklingar almennt. Við mat á β -frumuvirkni og insúlínþoli voru notaðir HOMA β -frumu- og HOMA-IR-stuðlarnir en þessir stuðlar byggja á fastandi styrk glúkósa og insúlíns í bláæðaplasma. Þekktur er verulegur breytileiki frá degi til dags í styrk insúlíns og glúkósa sem takmarkar mögu-

leika okkar á að alhæfa um starfsemi β -frumnanna í íslenskum einstaklingum með GADAb⁺ SS2 en til samanburðar við töflu II er eðlilegur HOMA- β -stuðull í kringum 130, HOMA-IR-stuðull telst eðlilegur um tveir og eðlilegt fastandi insúlínigildi um 10 mmól/l (19).

Sé β -frumu virknin ekki lakari í GADAb⁺ hópnum er það í ósamræmi við finnska rannsókn sem segir að 50% MTSS2 sjúklinga séu komnir með hlutfallslegan insúlínskort 10 árum frá greiningu samanborið við 3% þeirra sem eru GADAb⁻ (4). Það kann þó að spila inn í okkar niðurstöður að nokkur hluti sjúklinganna var nýgreindur vegna umrædds samvinnuverkefnis Hjartaverndar og Íslenskrar erfðagreiningar og greinist því að öllum líkindum fyrr en ella. Því gæti þurft að líða lengri tími þar til teljandi mismunar í β -frumuvirkni verði vart milli hópanna tveggja.

Þar sem hluta þýðis var safnað vegna skyldleika (6) var við samanburð á skyldleika ekki farin sú leið að bera saman innbyrðis skyldleika GADAb⁺ sjúklinganna og innbyrðis skyldleika þjóðarinnar. Því var borinn saman innbyrðis skyldleiki þeirra 94 sem mynduðu GADAb⁺ hópinn við fimmhundrað 94 manna slembiúrtök úr öllum SS2 sjúklingahópnum. Með þessari aðferð fæst samanburður á skyldleika hópanna tveggja án þess að það skipti máli hvernig þýðið var valið enda var upphaflega óþekkt hverjir væru GADAb⁺. Það að GADAb⁺ sjúklingahópurinn er innbyrðis skyldari en SS2 sjúklingarnir almennt gæti þýtt að MTSS2 erfist á annan hátt en SS2. Rannsóknir á þessu eru tiltölulega stutt á veg komnar en þó hefur verið sýnt fram á að uppkomin börn MTSS2 sjúklinga eru með skert insúlínsvor við glúkósa þrátt fyrir að vera hvorki með insúlínþol né sykursýki. Þau höfðu einnig oftær þær HLA-II arfgerðir sem taldar eru auka líkur á SS1 (20). Fólk með þessar HLA-II arfgerðir er talið móttækilegra en annað fólk til að þróa með sér sjálfsofnæmissvar, svo sem myndun GAD mótefna, verði það útsett fyrir ákveðnum umhverfisþáttum. Hlutverk GAD mótefna í meinmyndun sykursýki er þó ekki nánar þekkt en rannsóknir benda til að mótefnið endurspeglir T-frumu háða eyðingu á β -frumum (21, 22). Líklega er MTSS2 því sjálfsofnæmissjúkdómur líkt og SS1 og má því færa rök fyrir því að flokka MTSS2 sem sjúkdóm annan en SS2. Auk þess að önnur meinmyndun og aðrar erfðir virðist liggja að baki MTSS2 er algengi sjúkdómsins álíka og algengi SS1.

Í samantekt bendir þessi rannsókn til þess að mótefni sem talin eru einkenna SS1 séu til staðar hjá um 10% þeirra Íslendinga sem klínískt teljast hafa SS2. Þessir einstaklingar eru skyldari innbyrðis en gildir um SS2 almennt. Mæling á GAD

mótefnum við greiningu getur þannig hjálpað við flokkun nýgreindra sem annars eru taldir hafa SS2 en helsta forspárgildi þessarar greiningar virðist vera snemmkomin þörf á insúlínmeðhöndlun (4).

Þakkrir

Við þökkum Íslenskri erfðagreiningu fyrir aðgang að Íslendingabók, fyrir mælingar á GAD mótefnum og insúlíni og aðstoð við útreikninga.

Heimildir

1. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
2. Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, Srikanta S, Bruining GJ, Mandrup-Poulsen T, et al. Antibodies to a 64,000 Mr Human Islet Cell Antigen Precede the Clinical Onset of Insulin-Dependent Diabetes. *J Clin Invest* 1987; 79: 926-34.
3. Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte MT, et al. Combined Analysis of Autoantibodies Improves Prediction of IDDM in Islet Cell Antibody-Positive Relatives. *Diabetes* 1994; 43: 1304-10.
4. Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Type 2 Diabetes With and Without GAD Antibodies. *Diabetes* 1999; 48: 150-7.
5. Zimmet P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay I. Crucial Points at Diagnosis. Type 2 Diabetes or Slow Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2: B59-B64.
6. Reynisdóttir I, Þorleifsson G, Benediktsson R, Sigurðsson G, Emilsson V, Einarsdóttir AS, et al. Localization of a Susceptibility Gene for Type 2 Diabetes to Chromosome 5q34-Q35.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 323-35.
7. Grant SF, Þorleifsson G, Frigge ML, Thorsteinsson J, Gunnlaugsdóttir B, Geirsson AJ, et al. The Inheritance of Rheumatoid Arthritis in Iceland. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2247-54.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function From Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
9. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
10. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-Year Prospective Study of the Relationship Between Islet Antibodies and Beta-Cell Function at and After the Diagnosis in Patients With Adult-Onset Diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1754-62.
11. Vilbergsson S, Sigurðsson G, Sigvaldason H, Hreiðarsson AB, Sigfússon N. Prevalence and Incidence of NIDDM in Iceland: Evidence for Stable Incidence Among Males and Females 1967-1991--the Reykjavik Study. *Diabet Med* 1997; 14: 491-8.
12. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, et al. UKPDS 25: Autoantibodies to Islet-Cell Cytoplasm and Glutamic Acid Decarboxylase for Prediction of Insulin Requirement in Type 2 Diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1288-93.
13. Davis TM, Zimmet P, Davis WA, Bruce DG, Fida S, Mackay IR. Autoantibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diabetic Patients From a Multi-Ethnic Australian Community: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med* 2000; 17: 667-74.
14. Case CC, Jones PH, Nelson K, O'Brian SE, Ballantyne CM. Impact of Weight Loss on the Metabolic Syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 407-14.
15. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic Complications in Patients With Slowly Progressing Autoimmune Type 1 Diabetes (LADA). *Diabetes Care* 1999; 22: 1347-53.
16. Birkeland KI, Kilhøvd B, Thorsby P, Torjesen PA, Ganss R, Vaaler S, et al. Heterogeneity of Non-Insulin-Dependent Diabetes Expressed As Variability in Insulin Sensitivity, Beta-Cell Function and Cardiovascular Risk Profile. *Diabet Med* 2003; 20: 37-45.
17. Ferrannini E, Camastra S, Coppock SW, Fliser D, Golay A, Mitrakou A. Insulin Action and Non-Esterified Fatty Acids. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Proc Nutr Soc* 1997; 56: 753-61.

18. Reusch JE. Current Concepts in Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90: 19G-26G.
19. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. Biological Variation of Homeostasis Model Assessment-Derived Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2022-5.
20. Vauhkonen I, Niskanen L, Knip M, Ilonen J, Vanninen E, Kainulainen S, et al. Impaired Insulin Secretion in Non-Diabetic Offspring of Proband With Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults. *Diabetologia* 2000; 43: 69-78.
21. Tisch R, Yang XD, Singer SM, Liblau RS, Fugger L, McDevitt HO. Immune Response to Glutamic Acid Decarboxylase Correlates With Insulinitis in Non-Obese Diabetic Mice. *Nature* 1993; 366: 72-5.
22. Kaufman DL, Clare-Salzler M, Tian J, Forsthuber T, Ting GS, Robinson P, et al. Spontaneous Loss of T-Cell Tolerance to Glutamic Acid Decarboxylase in Murine Insulin-Dependent Diabetes. *Nature* 1993; 366: 69-72.