



*Venus från Willendorf. Huggen i kalksten för 30.000 år sedan. En symbol för fruktbarhet, men hur var det ställt med insulinresistensen?*

Syndrom X – det metabola syndromet

# Den kompensatoriska hyperinsulinemin bakom en mångfald sjukdomar

De sjukdomar som insulinresistens kan leda till tycks vara långt fler än de som vanligtvis förknippas med detta tillstånd (fetma, typ 2 diabetes, hypertension, dyslipidemi och hjärtsjukdom. Polycystiska ovarier (PCO), akne, myopi, epitelcells-cancer (bröst, prostata och colon), tidig debut av menstruation och den sekulära trenden för ökad kroppslängd, tycks alla vara länkade till den kompensatoriska hyperinsulinemin vid insulinresistens. Loren Cordain, Ph.D. och professor vid Colorado State University, USA, ger här en översiktlig redovisning av denna nya kunskap, samt dess implikationer.

När kroppsvävnaderna blir insulinresistenta brukar bukspottkörteln kunna upprätthålla normal glukostolerans genom att tillåta en viss grad av kompensatorisk hyperinsulinemi. Vid begynnande nedsättning av glukostoleransen eller vid typ 2 diabetes förmår bukspottkörteln inte längre upprätthålla detta tillstånd. Den kompensatoriska hyperinsulinemin är inte nödvändigtvis ofarlig och ligger bakom flera av de vanligaste dödliga kroniska sjukdomarna i västvärldens industrialiserade länder.

Högt blodtryck, nedsatt glukostolerans, typ 2 diabetes, dyslipidemi (förhöjda triglycerider i plasma, sänkt HDL, och större andel små täta LDL), ischemisk

hjärtsjukdom (IHD) och fetma är alla associerade till insulinresistens och brukar, när de uppträder samlat kallas för syndrom X (i Sverige även det metaboliska syndromet) [1,2]. Nedsatt fibrinolys och hyperuricemi brukar också innefattas i det kluster av sjukdomar som omfattar syndrom X [2]. Eftersom insulinresistens är ett så vanligt fenomen och drabbar minst 25 procent av befolkningen, har det hävdats att syndrom X i hög grad är inblandat i uppkomsten och utvecklingen av de stora folksjukdomarna i västerlandet.

Under de senaste två åren har allt fler belägg framkommit som antyder att det nätverk av sjukdomar och rubbningar som hänger samman med insulinresistens vida

överskrider de typiska åkommor som uppträder tillsammans hos patienter med fetma, typ 2 diabetes, hypertension, dyslipidemi och IHD. Så pass olika sjukdomstillstånd och företeelser som polycystiska ovarier (PCO), akne, myopi, epitelcells-cancer (bröst, prostata och colon), tidig debut av menstruation och den sekulära trenden för ökad kroppslängd, tycks alla vara länkade till den kompensatoriska hyperinsulinemin vid insulinresistens, genom hormonell interaktion.

## Kompensatorisk hyperinsulinemi och Insulin Like Growth Factor

De metabola förgreningarna av kronisk hyperinsulinemi är omfattande och komplexa. Nyligen visades att den kompensatoriska hyperinsulinemi som karakteriserar övervikt i ungdomen medför en kronisk suppression av syntesen av Insulin Like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1), vilket i sin leder till ökad mängd fritt (biologiskt aktivt) Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1) [3,4]. Cirkulerande nivåer av insulin och IGFBP-1 varierar inverst under dagen, och insulinets nedreglering av IGFBP-1 [5] och därav föl-

“Eftersom insulinresistens är ett så vanligt fenomen och drabbar minst 25 procent av befolkningen, har det hävdats att syndrom X i hög grad är inblandat i uppkomsten och utvecklingen av de stora folksjukdomarna i västerlandet.

jande ökning av fritt IGF-1 är eventuellt maximal när insulinnivåerna överstiger 70–90 pmol/L [6]. Dessutom sjunker nivåerna av tillväxthormon (GH) genom negativ feedback av fritt IGF-1 på GH-sekretionen, vilket resulterar i reduktion av IGFBP-3 [4]. Dessa experiment visar att både akut [4] och kronisk [3,4] insulinstegegring resulterar i förhöjda cirkulerande nivåer av fritt IGF-1 samt reduktion av IGFBP-3. Fritt IGF-1 är en potent mitogen (substans som befrämjar celledelning) i alla kroppsvävnader [7]. Förhöjt IGF-1 orsakat av hyperinsulinemi har således en hög tillväxtstimulerande potential i ett flertal vävnader.

### Kompensatorisk hyperinsulinemi och Retinolreceptorer

Retinoider är naturliga och syntetiska A-vitaminanaloger som hämmar cellproliferation och underlättar apoptos – programmerad celledöd [8]. Kroppens naturliga retinoider (trans-retinolsyra och 9-cis-retinolsyra) verkar genom att bindas till två receptorfamiljer i cellkärnan: retinolsyrareceptorer (retinoic acid receptors, RAR) och retinoid X receptorer (RXR). Retinolrecepto-

rer i sin tur aktiverar gentranskriptionen genom att bindas som RAR/RXR-heterodimerer eller RXR-homodimerer till element i målgenernas promotorregioner, vilkas funktion är att begränsa tillväxten av olika celltyper [9]. Det har nyligen visats att IGFBP-3 och RXR alfa binds till varandra i cellkärnan och att IGFBP-3 förstärker signaler medierade av RXR-RXR-homodimerer [10]. Härav följer att låga plasmanivåer av IGFBP-3 som inducerats av hyperinsulinemi reducerar förmågan hos kroppens naturliga retinoider att aktivera de gener som har till uppgift att begränsa celltillväxt och understödja apoptos.

### Hyperinsulinemi, IGF-1, Retinolreceptorer och ohämmad vävnadstillväxt

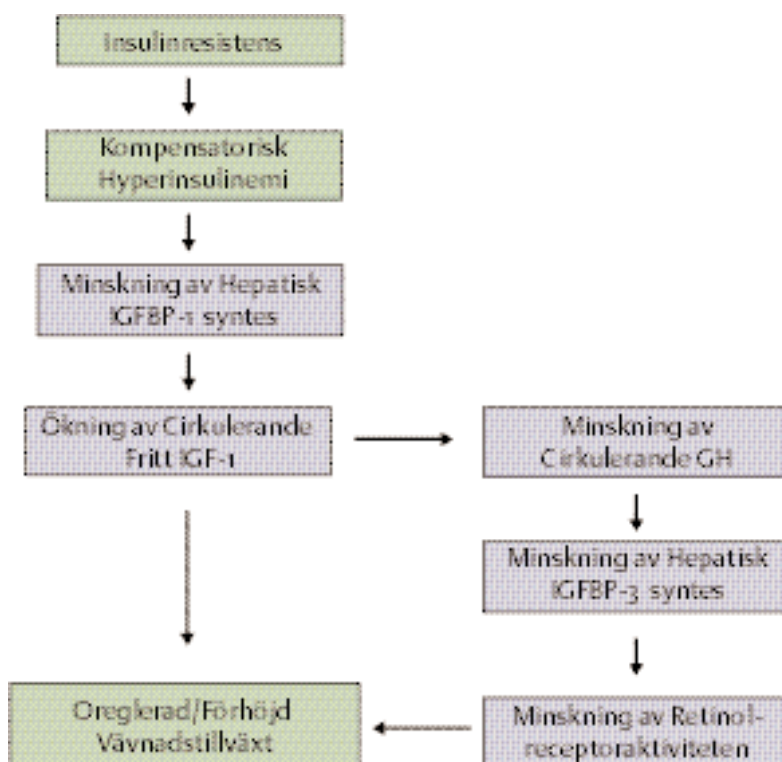
Figur 1 visar schematiskt hur insulinresistens kan bidra till ohämmad vävnadstillväxt, vilket resulterar i så skilda rubbningar som PCO, acne, närsynthet, epitelcellscancer (bröst-, prostata- och coloncancer), tidigrelagd menarche och den sekulära trenden för ökad kroppslängd. Även om dessa tillstånd och åkommor tycks sakna inbördes samband, karakteriseras samtliga

av förhöjd eller oreglerad vävnadstillväxt som direkt medieras av förhöjt IGF-1, reduktion av IGFBP-3 och/eller nedreglering av retinolreceptoraktivitet.

### Tidig menarche och ökad kroppslängd

Fritt IGF-1 är ett potent mitogen för i stort sett all kroppsvävnad [7] och stimulerar även tillväxthastigheten under puberteten [11]. En mängd studier har bekräftat att låga nivåer av IGF-1 är associerade med reducerad kroppslängd [12,13] och omvänt har höga nivåer visat sig medföra ökad kroppslängd [13-15]. Även behandling med humant rekombinant IGF-1 har visats bidra till ökad linjär tillväxt [16]. Individer med både hyperinsulinemi och förhöjda nivåer av fritt IGF-1 har visat sig vara mer sexuellt mogna jämfört med mer insulin känsliga personer [17,18] och rekombinant IGF-1-terapi accelererar pubertetsutvecklingen i en primatmodell [19]. Wong och medarbetare [17] har presenterat metabola belegg för att svarta amerikanska flickor var längre framskridna i sin pubertetsutveckling än en jämförbar grupp vita flickor. Vidare var de cirkule- ➤

**Figur 1.** Schematisk bild av hur insulinresistens kan bidra till ohämmad vävnadstillväxt (gröna rutor) samt två tänkbara bakomliggande mekanismer (lila rutor). Hypotetiskt kan detta leda till så skilda rubbningar som PCO, acne, närsynthet, epitelcellscancer (bröst-, prostata- och coloncancer), tidigrelagd menarche och den sekulära trenden för ökad kroppslängd.



“

*Hög kroppslängd [25], låg ålder vid menarche [26] och insulinresistens [27] är alla väletablerade riskfaktorer för bröstcancer. Ökad kroppslängd i vuxen ålder har sedan länge uppmärksammats som en oberoende riskfaktor för många olika typer av cancer [28]. Därför kan kostinducerad insulinresistens med åtföljande förhöjning av IGF-1 samt nedreglering av IGFBP-3 och retinolreceptoraktivitet representera den gemensamma hormonella vägen bakom dessa samband.*

➤ rande nivåerna av IGFBP-1 lägre medan insulin och fritt IGF-1 var högre, vilket talar för att den metaboliska kaskaden (insulinresistens – hyperinsulinemi – ned-satt IGFBP-1-syntes i levern – ökat fritt IGF-1 – accelererad tillväxt) var orsaken. Sammantaget ger dessa fynd stöd för att förhöjda nivåer av IGF-1 ger systemeffekter i form av ökad kroppslängd och tidigare lagd pubertet.

### **Bröstcancer, prostatacancer och coloncancer**

Trots att etiologin vid cancersjukdom med största säkerhet involverar ett stort antal miljöfaktorer som samverkar med den genetiska mottagligheten, föreligger ett ökande antal indicier för att förhöjt IGF-1 i plasma och reducerat IGFBP-3 är en påtaglig riskfaktor för epitelcellscancer (i bröst, colon och prostata) [20]. IGF-1 kan vara en viktig faktor i carcinogenesen på grund av dess mitogena effekt på neoplastiska celler eller dess anti-apoptotiska effekt [20]. IGFBP-3 har visat sig direkt kunna inducera apoptos i prostatacancer-celler, bröstcancer-celler och andra celltyper [21,22]. Härav följer att låga nivåer av IGFBP-3 i plasma skulle kunna bidra till onkogenesen genom att tillåta cancer-cellerna att överleva. Låga plasmakoncentrationer av IGFBP-3 tycks inte bara direkt kunna påverka onkogenesen via apoptos utan även indirekt genom dess påverkan på retinolreceptorerna. Tillväxten av prostata- och bröstcancer-celler har i upprepade studier hämmats av retinoider [23,24]. Den nedreglering av retinolreceptor som uppstår vid hyperinsulinemi förstärker således de stimulerande effekterna av IGF-1 och underlättar ytterligare den oreglerade vävnadstillväxten.

Hög kroppslängd [25], låg ålder vid menarche [26] och insulinresistens [27] är alla väletablerade riskfaktorer för bröstcancer. Ökad kroppslängd i vuxen ålder

har sedan länge uppmärksammats som en oberoende riskfaktor för många olika typer av cancer [28]. Därför kan kostinducerad insulinresistens med åtföljande förhöjning av IGF-1 samt nedreglering av IGFBP-3 och retinolreceptoraktivitet representera den gemensamma hormonella vägen bakom dessa samband.

### **Juvenil myopi**

Myopi eller närsynthet utvecklas när ögat blir för långt i förhållande till hornhinnans och linsens brytningsförmåga, vilket innebär att fokus hamnar framför näthinnan. Flitigt läsande har i allmänhet framhållits som den enda miljöfaktorn som förklarar uppkomsten av juvenil myopi [29]. Läsning på nära håll under barndomen reducerar aktiviteten av fotoreceptorer utanför fovea centralis samt medför en suddig bild på näthinnan (formdeprivation) [30]. Läsning av en tryckt text sida med dess speciella karakteristika (snävt luminansområde, färglöshet och hög spatial frekvens i texten) representerar en mer potent faktor för formdeprivation än andra typer av närarbete [31]. Näthinnan registrerar den suddiga bilden och signalerar till senhinnans vävnader att växa i ett försök att korrigera ögonglobens längd i förhållande till bilden. Den kemiska budbäraren som översätter näthinnans bildskärpa i lämplig tillväxt av senhinnan har nyligen visats vara retinolsyra syntetiserad i näthinnan och senhinnan. Reducerad syntes av retinolsyra ökar senhinnetillväxten och vice versa. Härav följer att överdrivet läsande befrämjar närsynthet då formdeprivationen gör att näthinnan producerar för litet retinolsyra. Och eftersom kompensatorisk hyperinsulinemi minskar retinolreceptoraktiviteten genom reduktion av IGFBP-3, kommer retinolsyrasignalen att reduceras ytterligare, och därigenom förstärka de ökningar av senhinnetillväxten som initialt orsakades av formdeprivation. I likhet med can-

cerpatienter är närsynta personer både längre och har en tidigare menstruationsdebut i jämförelse med icke närsynta [34-35]. Och sådan kost som man vet förbättrar insulinkänsligheten har visat sig hämma progressen av närsynthet [38].

### **Acne och Polycystiska Ovarier**

Patofysiologin vid acne vulgaris är resultatet av tre samverkande faktorer: 1) hyperkeratinisering och tilltäppning av talgkörtlar, orsakad av onormal avstötning av folliklepitel, 2) androgenstimulerad förhöjd talgproduktion och 3) proliferation av *Propionibacterium acnes* vilket orsakar inflammation [39]. Retinolsyra förskrivs ofta i behandling av acne vulgaris, just för dess kraftfulla anti-proliferativa egenskaper som verkar normaliserande vid proliferation och avstötning av folliklepitelet [40]. Eftersom kompensatorisk hyperinsulinemi reducerar retinolreceptoraktiviteten (Figur 1) blir upptaget av endogena retinoider troligen reducerat i follikulära epitelceller, vilket i sin tur i viss mån kan vara orsak till den abnorma avstötningen av det follikulära epiteliet. Till detta kan läggas att androgen inducerad follikulär epitelcellstillväxt medieras genom IGF-1 [41], och att det är väl känt att hyperinsulinemi bidrar till hyperandrogenism [42]. Därför är det rimligt att anta att ett hyperinsulinemimedierat försämrat upptag av endogen retinolsyra i follikulära epitelceller, tillsammans med förhöjda koncentrationer av fritt IGF-1, orsakar en oreglerad proliferation av follikulära epitelceller, medan förhöjda insulinnivåer i plasma accelererar talgproduktionen via en ökning av koncentrationen av cirkulerande testosteron.

Ett stöd för denna hormonkaskad är observationen att direktinjektion av rekombinant IGF-1 resulterar i acne [43], och att vuxna kvinnor med acne ofta har

➤

➤ förhöjda nivåer av IGF-1 [44] samt uppvisar insulinresistens [45]. Missbrukare av anabola steroider har överproduktion av talg och utvecklar samtidigt acne [46], och tillförsel av manligt könshormon och derivat av testosteron höjer koncentrationen av IGF-1 [47]. Acne är ett dominerande symptom hos patienter med PCO som också ofta är insulinresistenta [48] och har förhöjda nivåer av androgener och IGF-1 [49]. Både symptom på acne och på det metabola syndromet (syndrom X) brukar ofta lindras när patienter med PCO sätts på en diet eller läkemedelsbehandling i syfte att kontrollera hyperinsulinemin [50].

Slutligen har det visat sig att vuxna kvinnor med persisterande acne har en ökad risk att drabbas av bröstcancer [51]. Följaktligen kan kostinducerad insulinresistens och därav följande förhöjning av IGF-1 och reduktion av retinolreceptoraktiviteten vara den gemensamma hormonell vägen bakom associationen mellan acne och bröstcancer.

### Sammanfattning

Kompensatorisk hyperinsulinemi är en

välkänd metabol störning och grundorsaken till sjukdomar och manifestationer av det metabola syndromet eller syndrom X (hypertoni, typ 2 diabetes, dyslipidemi, IHD, fetma, nedsatt glukostolerans). Rubbningar avseende fibrinolys och hyperuricemi förefaller också tillhöra den samling av sjukdomstillstånd som innefattar syndrom X. Nya rön antyder att kompensatorisk hyperinsulinemi orsakar ett antal endokrina förändringar som främjar tillväxt. Mer specifikt resulterar kroniskt förhöjda insulinnivåer i ökade koncentrationer av cirkulerande IGF-1 och minskade koncentrationer av IGFBP-3. Genom att cirkulerande IGFBP-3 reglerar upp retinolreceptoraktiviteten, kommer en hyperinsulinemimedierad reduktion av IGFBP-3 att reducera transkriptionen av antiproliferativa gener i en mängd olika celler. Dessa endokrina förändringar (ökat fritt IGF-1, sänkt IGFBP-3 och nedreglerad retinolreceptoraktivitet) främjar cellproliferation och tillväxt i en rad olika vävnader och resulterar i PCO, acne, epitelcellscancer, myopi och en sekulär trend mot ökad kroppstorlek och tidigare debut

av menstruation. Följaktligen kan dessa olika sjukdomar och störningar delvis ha sin grundorsak i kompensatorisk hyperinsulinemi och borde därför klassificeras som sjukdomar tillhörande syndrom X – det metabola syndromet.



Loren Cordain

Ph.D. och Professor

Department of Health and Exercise Science  
Colorado State University, USA

Hela referenslistan återfinns på  
[www.medikament.nu](http://www.medikament.nu)

## Mer evolutionsmedicin i höst...



Time 30 april 2001. Omslaget till Times tema om den humana genomforskningen och människans evolutionshistoria.

Här avslutar Medikament den första delen av sin satsning på evolutionsmedicin, ett forskningsområde som är hett i USA, men som i Sverige ännu befinner sig i sin linda. Någon institutionaliserad universitetsutbildning i ämnet evolutionsmedicin saknas till exempel fortfarande. Däremot sker just nu en kunskapsuppbyggnad och antalet svenska forskare som studerar människans utveckling ur ett evolutionsmedicinskt perspektiv växer. Några av dessa har presenterat sig i detta nummer och fler är på gång...

Nyligen hade Time (30 april) ett tema om människans ursprung ur ett genetiskt perspektiv. Det avslutades

med att Staffan Lindeberg och Loren Cordain intervjuades om den paleolitiska kosten. 70 procent av dagens näringsintag kommer från mat som över huvud taget inte existerade under människans evolutionära utveckling: mejeriprodukter, raffinerat socker, margarin och spannmål etc...

Många av vår tids livsstilssjukdomar torde i hög grad kunna förebyggas genom en kosthållning som påminner om den som forntidens jägar och samlarfolk höll sig med.

BZ

**Kommentarer och synpunkter** på vårt tema om evolutionsmedicin emottages tacksamt. Skicka e-post till: [bo.zackrisson@telia.com](mailto:bo.zackrisson@telia.com) eller [staffan.lindeberg@smi.mas.lu.se](mailto:staffan.lindeberg@smi.mas.lu.se)