

PPAR δ – en gen för maratonlopp och typ 2 diabetes

Att fysisk aktivitet har en positiv inverkan på välbefinnandet och att det även kan förhindra utveckling av olika sjukdomar är ett känt fenomen. På senare tid har det ofta uppmärksamats att typ 2 diabetes kan både förhindras, och åtminstone i tidiga stadier även behandlas mycket effektivt med olika former av fysisk aktivitet. Till stor del beror detta på förändringar i skelettmuskelns insulinkänslighet och metabolism. Vilka gener och proteiner som styr muskelns insulinkänslighet har varit utgångspunkten för vår forskning inom området.



ANNA KROOK
DAVID KITZ KRÄMER
TOMAS FRITZ
JULEEN R ZIERATH
KAROLINSKA INSTITUTET,
STOCKHOLM

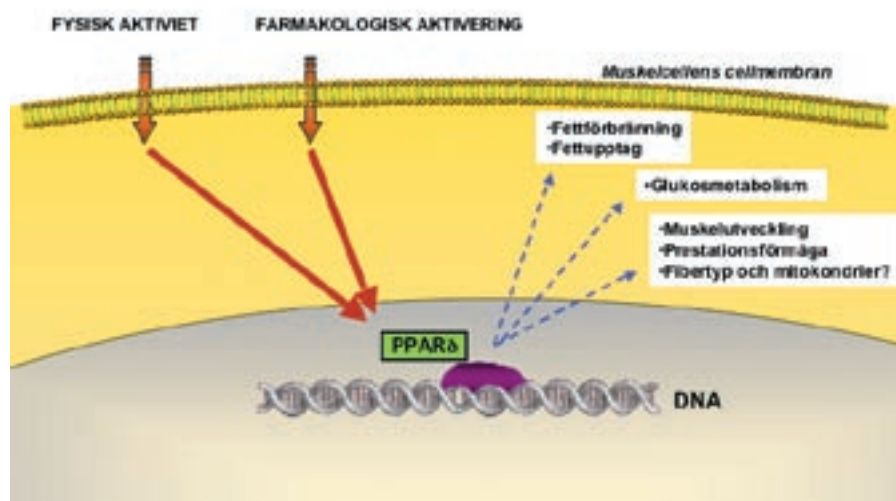
BAKGRUND

Typ 2 diabetes mellitus (åldersdiabetes) är en sjukdom som ökar allt mer, både i västvärlden och i delar av världen som nu ser en snabb ökning i levnadsstandard så som till exempel Indien och Kina. Dessutom ser man att typ 2 diabetes kryper allt längre ner i ålderna. En stor del av de underliggande faktorerna anses vara att befolkningen blir överviktigare och mindre fysiskt aktiv, två viktiga riskfaktorer när det gäller utveckling av typ 2 diabetes (1). Glukosmetabolismen i kroppen regleras av flera olika organ. Vid höga glukos (socker) värden i blodet frisätts insulin från betaceller i pankreas, och detta aktiverar signaler som gör att glukosupptaget ökar i fett och

muskelvävnad, samtidigt som leverns glukosproduktion hämmas. Effekten blir således att glukoshalten i blodet sjunker tillbaka till utgångsläget, runt 5 mmol. Hos personer med åldersdiabetes är insulinets förmåga att stimulera glukosupptaget i muskel kraftigt försämrat, vilket bidrar till förhöjda blodsockervärden. Hos mycket vältränade personer ser man det motsatta, att skelettmuskeln har en förbättrad förmåga att svara på insulin, det vill säga förbättrad insulinkänslighet.

Gener som styr muskelns metabolism

Eftersom personer med åldersdiabetes har en nedsatt förmåga att svara på insulin, och vältränade personer har en uppreglerad förmåga har man



Fysisk aktivitet ökar mängden av PPAR δ i muskel, och medför att PPAR δ ändrar genuttrycket av en samling gener viktiga för skelettmuskelns fett och glykosmetabolism. I framtiden kommer man eventuellt att kunna aktivera PPAR δ med olika farmaka, och på detta sätt uppnå en "träningseffekt" i muskeln.



Måttlig motion leder bl.a till förbättrad insulinkänslighet, sänkt blodtryck och förbättrad blodfetsprofil. Men beroende på medfödd genuppsättning blir träningssvaret olika. Foto: Artur Forsberg

försökt använda dessa två utgångslägen för att identifiera vilka molekyllära steg och gener i muskeln det är som styr insulinkänsligheten. Uttrycket av dessa gener borde vara diametralt reglerat i muskel från vältränade personer jämfört med muskeln från en person med typ 2 diabetes. En rad olika gener och proteiner som styr metabolismen inne i muskeln har studerats. Bland annat vet man att koncentrationen av ett protein som transporterar glukosmolekylen över cellmembranet (GLUT4) är högre i muskel från vältränade personer. En speciellt intressant i det här avseendet är proteiner som kallas transkriptionsfaktorer. Transkriptionsfaktorer binder direkt till DNA inne i cellkärnan och har som funktion att antingen sätta på eller stänga av uttrycket av ett flertal olika gener. Nukleära receptorer är en speciell grupp av transkriptionsfaktorer som aktiveras direkt av en ligand utifrån, som till exempel ett hormon eller hormon-liknande substans. Nukleära receptorer är således transkriptionsfaktorer som väldigt snabbt och enkelt kan regleras av olika signaler från cellens omgivning. På senare år har man upptäckt att ett flertal olika transkriptionsfaktorer aktiveras i muskeln som ett direkt svar på fysisk aktivitet (2).

Maratonmusen skyddad från diabetes

En nukleär receptor som fått uppmärksamhet på senare tid är PPAR (peroxisom proliferator aktiverad receptor) delta. I möss där man uttryckt en aktiverad version av PPAR δ förändrades muskelfibertypen (3). Dessa möss hade en kraftigt ökad mängd av oxidativa typ 1 fibrer (röda muskelfibrer), och uppvisade större uthållighet när det gällde löpning. PPAR δ musen kunde springa ungefär dubbelt så långt som en "vanlig" mus (vilket motsvarade ca en timma och en kilometer längre än den vanliga musen)- vilket har gett upphov till smeknamnet "maratonmusen". Förutom den ökade prestationsförmågan var maratonmusen också skyddad från de negativa metabola konsekvenser som en högfettsdiet vanligtvis medför. Möss som får en mycket fettrik kost utvecklar inom loppet av några veckor fetma, insulinresistens och även diabetes. När fettrik kost gavs till maratonmusen så gick den inte upp lika mycket i vikt, och utvecklade heller inte insulinresistens eller diabetes. Detta trots att maratonmusen åt lika mycket, och heller inte rörde sig mer än vanliga möss. Till stor del förklarade de involverade forskarna detta

med en ökad fettförbränning i muskeln hos maratonmusen, och att denna fettförbränning berodde på ett batteri av gener som styrs av just PPAR δ .

Finns maratonmannen?

Maratonmusen visar tydligt hur prestationsförmågan kan regleras rent molekyllärt. Reglering av muskelfibertyper och muskelmetabolism skiljer sig till viss del mellan människa och gnagare, men fynden från maratonmusen pekade på att PPAR δ skulle kunna vara av betydelse för muskelfibertypsutveckling också hos människor. Vi undersökte PPAR δ mängden i skelettmuskel från tre olika grupper: mycket vältränade cyklister, rullstolsbundna personer och friska personer som ägnade sig åt relativt lite fysisk aktivitet. I muskeln från de vältränade cyklisterna kunde vi konstatera att PPAR δ uttrycket var dubbelt så högt som i muskel från friska men otränade personer (4). Hos rullstolsbundna individer var uttrycket istället kraftigt nedreglerat och var ca bara en tredjedel av nivån hos friska otränade personer. Dessa tre grupper skiljer sig också markant vad det muskelfibertypssammansättningen, och uttrycket av PPAR δ korrelerade med mängden av typ 1 fibrer i muskeln. Ett högt uttryck av



PPAR δ i muskel är således kopplat till en ökad prestationsförmåga också hos människor- men om det är träning i sig som påverkar uttrycket av PPAR δ , eller om det finns medfödda skillnader i muskelns uttryck av PPAR δ , är i dagsläget inte klarlagt.

Diabetes, träning och PPAR δ

En ökad fysisk aktivitet kan förbättra ett antal kliniska parametrar hos personer med typ 2 diabetes. Ökat fokus har lagts på att använda fysisk aktivitet för behandling (bland annat genom lanseering av FYSS, fysisk aktivitet på recept). Ökad fysisk aktivitet även i måttlig grad kan ha goda effekter även hos personer vars diabetes varit svårbehandlad (5) och till stor del är det genomförbarheten som begränsar användning av denna behandlingsform. Det finns dessutom en relativt stor interindividuell variation i hur väl man svarar på fysisk aktivitet, men de bakomliggande orsakerna till detta är ännu inte kartlagda. Hur stor "motionsdos" som krävs är troligen också individuellt, men generellt kan konkluderas att det finns ett relativt lineärt förhållande där mer, och intensivare motion, medför större klinisk förbättring.

Vi undersökte effekten av lågintensiv motion hos typ 2 diabetiker. Kliniska analyser och muskelprover togs före och efter en 4 månaders interventionsstudie. Själva motionsdosen var relativt låg och bestod i ett flertal promenader om sammanlagt ca 2.5 timmar /vecka utöver den fysiska aktivitet som personerna vanligtvis utförde. Efter studiens avslutande visade ungefär hälften av personerna förbättrad insulinkänslighet, sänkt blodtryck och förbättrad blodfettprofil. Den andra hälften av deltagarna visade inga förbättringar, trots att de utfört samma motionsmängd.

När muskelbiopsierna analyserades visade det sig att det fanns en tydlig ökning av uttrycket av PPAR δ i muskeln hos de personer som svarat positivt på motionen (6). Aktivering av PPAR δ verkar således vara ett nyckelsteg för att förbättra muskelns insulinkänslighet, och hos vissa personer verkar det således vara lättare att aktivera PPAR δ än hos andra. Detta tyder på att små variationer, antingen i PPAR δ genen (PPARD)själv, eller i de DNA sekvenser som styr hur PPAR δ uttrycks, kan vara betydelsefulla för hur muskeln svarar på fysisk aktivitet. Detta kan vara av betydelse både för muskelns prestationsförmåga, men även för hur helkroppsmetabolismen och insulinkänsligheten regleras.

PPAR δ genetik

Då det tycks vara så att PPAR δ inte bara reglerar muskelns prestationsförmåga, utan även påverkar muskelns insulinkänslighet är det inte förvånande att genen för PPAR δ har kopplats till benägenheten att utveckla typ 2 diabetes. Genom att studera olika varianter av PPARD (dessa små variationer kallas för "single nucleotide polymorphisms" eller SNPs) kunde forskare i Finland visa att PPARD styr glukosmetabolismen i muskel men inte i fettväv (7). Med en liknande analys kunde man påvisa att olika varianter i PPARD påverkade hur personer med nedsatt glukostolerans, ett förstadium till typ 2 diabetes, svarade på motion (8). Vilken variant av PPAR δ vi föds med verkar således ha betydelse dels för prestationsförmågan, och dels för hur vi svarar på fysisk aktivitet med avseende på metabolism och typ 2 diabetes.

Framtidens motionspiller?

Mycket av forskningen kring PPAR δ , och de många positiva effekterna som har kopplats till aktivering av PPAR δ , har gjort att ett flertal olika läkemedelsföretag utvecklat syntetiska ligander till PPAR δ . Hypotesen är att en aktivering av PPAR δ skulle medföra många av de positiva effekter som fysisk aktivitet medför i skelettmuskeln- som motion i tablettform. En farmakologisk aktivering av PPAR δ i odlad muskel från människa leder till ökad fettförbränning. Goda effekter har även noterats i olika djurmodeller av typ 2 diabetes som fått farmakologiska PPAR δ aktiverare. I dagsläget har inga preparat ännu godkänts för att användas på människor, men potentialen är stor. Två närbesläktade nukleära receptorer, PPAR α och PPAR γ , är i dagsläget mål för effektiv behandling av förhöjda kolesterolvärden och för typ 2 diabetes.

PPAR δ och prestationsförmågan

Vi föds alla med olika förutsättningar till fysiska prestationer, och med stor sannolikhet är PPAR δ en viktig pusselbit när det gäller muskelmetabolism, och, med tanke på maratonmusen, även uthållighet. Det är dock viktigt att understryka att hos en genetiskt manipulerad mus, så som maratonmusen, finns den aktiverade genen redan från embryonala stadier, och effekterna som uppmäts kan således även bero på grundläggande förändringar i muskelns utveckling. Fysisk aktivitet i sig leder dock också till en ökad mängd PPAR δ i muskel, samtidigt som det verkar som

just förmågan att uppreglera PPAR δ som svar på fysisk aktivitet skiljer sig mellan olika individer. Om farmakologisk aktivering av PPAR δ påverkar prestationsförmågan, eller muskelns fibertypssammansättning hos människor har ännu inte undersökts. Sammantaget verkar PPAR δ spela en nyckelroll i hur skelettmuskeln är sammansatt, och en ökad förståelse för dels hur PPAR δ själv regleras, och dels av de gener som sedan antingen sätts på eller stängs av av PPAR δ s aktivitet, kommer att belysa viktiga molekylära steg inom både metabola sjukdomar och idrottsvetenskap.

FORSKNINGEN STÖDS av bland annat Centrum för Idrottsforskning, Trygg Hansa, Vetenskapsrådet och Europeiska Unionen

Referenser

1. Wallberg-Henriksson H, Krook A 2005 Motion. In: CD Agardh, C Berne and J Östman (ed) Diabetes, 3 ed. Almqvist and Wiksell
2. Krämer DK, Krook A 2006 Exercise and transcription factors. In: JR Zierath and JA Hawley (ed) Physical activity and type 2 diabetes: therapeutic effects and mechanisms of action.
3. Wang YX, Zhang CL, Yu RT, Cho HK, Nelson MC, Bayuga-Ocampo CR, Ham J, Kang H, Evans RM 2004 Regulation of Muscle Fiber Type and Running Endurance by PPARdelta. PLoS Biol 2:e294
4. Krämer DK, Ahlsén M, Norrbom J, Jansson E, Hjeltne N, Gustafsson T, A. K 2006 Human skeletal muscle fibre type variations correlate with PPARalpha, PPARdelta and PGC-1alpha mRNA. Acta Physiologica:in press
5. Krook A, Holm I, Pettersson S, Wallberg-Henriksson H 2003 Reduction of risk factors following lifestyle modification programme in subjects with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. Clin Physiol Funct Imaging 23:21-30
6. Fritz T, Krämer DK, Karlsson HK, Galuska D, Engfeldt P, Zierath JR, A. K 2006 Low-intensity exercise increases skeletal muscle protein expression of PPARdelta and UCP3 in type 2 diabetic patients. Diabet Metab Res Rev: in press
7. Vanttinen M, Nuutila P, Kuulasmaa T, Pihlajamäki J, Hallsten K, Virtanen KA, Lautamäki R, Peltoniemi P, Takala T, Viljanen AP, Knuuti J, Laakso M 2005 Single nucleotide polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor delta gene are associated with skeletal muscle glucose uptake. Diabetes 54:3587-91
8. Andrulionyte L, Peltola P, Chiasson JL, Laakso M 2006 Single nucleotide polymorphisms of PPARD in combination with the Gly482Ser substitution of PGC-1A and the Pro12Ala substitution of PPARG2 predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. Diabetes 55:2148-52