

Från svältkurer till pankreastransplantationer

Diabetesbehandlingen i ett 100-årigt perspektiv

I och med upptäckten av bukspottkörtelns roll för matsmältningen, i slutet av 1800-talet, startade sökandet efter den faktor i pankreas som reglerar glukosomsättningen. Ett sökande som under 1900-talets första decennier resulterade i upptäckten av insulinet, vilket möjliggjorde en väsentligt sänkt dödlighet i diabeteskoma. I slutet av 1960-talet introducerades pankreastransplantationer, och senare transplantation av endast endokrin vävnad, som behandlingsmetod. Diabetesbehandlingen och dess förgrundsgestalter har skildrats i över 500 artiklar i Läkartidningen.

Läkartidningen | 100 ÅR

II Den stora mängd av artiklar om diabetes som publicerats i Läkartidningen är fokus främst inställt på behandling, vilket belyser att framstegen varit många och betydande. Själva upptakten till meningsfull behandling skapade i slutet av 1800-talet Oskar Mering och Joseph von Minkowski, som vid studier av bukspottkörtelns roll för matsmältningen fann att hundarna insjuknade i grav diabetes om pankreas avlägsnades fullständigt [1]. Denna betydelsefulla upptäckt bekräftade en rad andra forskares hypotes att Langerhans' cellöar hade någon form av anknytning till diabetes. Fynden stimulerade ytterligare jakten efter den faktor i pankreas som uppenbarligen reglerade glukosomsättningen. För de diabetes-sjuka skulle det ändå dröja många plågsamma decennier innan insulin blev tillgängligt. Avsikten här är att kompri-

merat beskriva diabetesbehandlingsens historik med utgångspunkt i Läkartidningens artiklar under 100 år.

Svält, fläsk och alkohol

Under preinsulineran var det primära syftet att förhindra diabeteskoma, den allt överskuggande dödsorsaken. Kunskapen om de metabola rubbningarna vid ketoacidosis var praktiskt taget obefintlig även sedan von Minkowski hade tagit fram metoder för bestämning av β -hydroxismörsyra och andra ketoner. Dessa uppfattades vara deletära genom att de framkallade acidosis eller var direkt toxiska. Både fett- och proteintillförsel hade i djurförsök visats stimulera produktionen av ketonkroppar, men hyperglykemin uppfattades vara den avgörande faktorn.

Inriktningen var därför att förbättra bukspottkörtelns »inre sekretion« genom att normalisera blodglukosnivån. Evidens för glukostoxicitet, att kronisk hyperglykemi försvagar både insulinets sekretion och dess effekter, skulle komma först ett sjuttioal år senare. Den mest extrema regimen för att sänka blodsockret lanserade Frederick Allen [2]. Ett kort referat av dennes omfattande skrift publicerades i Läkartidningen år 1916 [3]. Oavsett diabetesjukdomens svårighetsgrad, således även vid diagnosen »akut malign«, rekommenderades inledande hungerkurer under två till tio dygn till dess att sockerfri urin hade uppnåtts under ett par dygn. Då ordinerades grönsaker följt av ägg och kött samt slutligen fett, förutsatt alltså sockerfri urin. Om inte tillkom nya svältdagar, även benämnda »metabolic sundays«. Konjak eller whisky rekommenderades i

liten mängd åt gången, men dygnsransonen kunde uppgå till 35 cl. Vid djup acidosis ingick vätsketillförsel, delvis i form av koksalt- och natriumbikarbonatdropp. Patienterna hölls under månader undernärda på sjukhus, men man ansåg att konsekvent genomförd behandling ändå ökade livslängden med ett par år för unga personer med vad som nu betecknas typ 1-diabetes. I Allens slutkapitel står att läsa några självvranssakande och profetiska rader: »Essential progress must take the direction of supplementing the negative and passive therapy with a positive and active force. The knowledge of diabetes is advancing rapidly enough that even the patient whose outlook seems darkest should take the courage to remain alive in the hope of treatment that could be called curative.«

Svält under kortare tid, enstaka hungerdagar, i kombination med perioder av kolhydratfattig och fettrik (omkring 80 energiprocent) kost, ordinerades av auktoriteterna Bernhard Naunyn och Carl van Noorden, med »Haberdiät«, samt av W Falta med »Mehlefrüchtkur«. Lunda-professorn Karl Petrén, som anammade dessa läror, kom själv att röna även internationell uppmärksamhet. Hans »Diabetes-studier« på närmare tusen sidor [4] recenserades i Läkartidningen av Gustaf Bergmark [5], sedermera medicinprofessor i Uppsala.

Petréns uppfattning var att hög N-omsättning (hög proteintillförsel) var mer acidoframkallande än kolhydratkarens och fettrik kost. Petrénkostens utmärktes av hög fetthalt genom obegränsade mängder av fläsk och smör, låg proteinmängd samt stärkelsesrika grönsaker, främst vitkål. Så sent som under andra världskriget fick för övrigt diabetiker extra tilldelning av grädde, fläsk eller smör. Detta under förutsättning att ransoneringskortet för socker inte helt utnyttjades [6]. Rött bordeauxvin, upp till en helbutelj om dagen, och starksprit ordinerades, samt under korta perioder även opiumdroppar. Bergmark kritiserade starkt behandlingsstrategin att ett exakt tröskelvärde för blodsocker bestämde val av kost. Petrén var inte sen att gå i svaromål [7]. Han dokumenterade för övrigt noga sina behandlingsresultat och följde upp patienternas tillstånd även efter sjukhusvistelsen, vilket obarmhärtigt

Författare



Jan Östman

docent, f.d. överläkare och chef för endokrinsektionen (numera: Centrum för metabolism och endokrinologi), Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge (jan.j.c.oestman@solna.mail.telia.com)



Frederick Banting.



Charles Best.



John Macleod.



James Collip.

avslöjade den vanligtvis ytterst dåliga prognosen.

Mot bakgrund av sina metabola studier på diabetiker förordade främst Elliot Joslin en mindre energisnål men ändå restriktiv kost i syfte att åstadkomma i det närmaste normal blodsockernivå. Joslins kliniska perspektiv blev enastående, med omkring 25 aktiva år före insulinets upptäckt och mer än 40 år efter denna. Den elfte och sista textboken som bär hans namn utkom 1971 [8]. Av många tabeller som upptar mortalitet och morbiditet från olika epoker innehåller den mest tänkvärda de dominerande dödsorsakerna under åren 1914–1922: diabeteskoma (42 procent), hjärt-kärlsjukdom (25 procent) och infektioner (13 procent); antibiotika existerade ännu inte.

Den »fria kosten«

Under 1920- och 1930-talen förekom kostregimer med ytterst varierande sammansättning av kolhydrater, fett och protein. Alltmer kolhydratrik kost rekommenderades för att minimera såväl hypoglykemi som negativa psykiska effekter. Professorn i pediatrik, Adolf Lichtenstein, var den som i vårt land mest kraftfullt förespråkade helt »fri« kost [9]. Barnläkarna Yngve Larsson och Lars Ström diskuterade i Läkartidningen för och emot alternativen »fri« och »restriktiv« kost så sent som i mitten på 1950-talet [10]. Deras rekommendation var svensk normalkost med avseende på energiinnehåll och sammansättning men reglerad med hänsyn till blod- och uringlukos. De underströk att barnets utveckling, tillväxt och mentala mognad utgjorde de viktigaste indikatorerna. Under 1970-talet ökade kunskapen om födoämnenas biologiska effekter. Man insåg betydelsen av vilken struktur livsmedlen har och hur de är processade. Näringsrekommendationerna blev alltmer underbyggda och dessutom förenklade [11]. Sockret som tidigare varit bannlyst vid

diabetes kunde tillåtas, om än i begränsad mängd.

Insulin en revolutionerande upptäckt

Den unge kirurgen Frederick Banting och medicinstuderanden Charles Best, som avstod från sitt sommarlov, genomförde under senare hälften av 1921 de ofta och i detalj beskrivna försök som visade att intravenös injektion av ett pankreas-extrakt sänkte blodsockret på pankreatektomerade hundar [12]. Banting hade i Moses Barrons artikel [13] läst en resumé av Schultzes (år 1900) och Kamimuras (år 1917) rapporter att ligger av bukspottkörteln utförsångar medförde atrofi av den exokrina vävnaden inom 7–10 veckor, men sparade de insulinproducerande cellerna. Banting och Best övergav efter en tid denna metod, eftersom ett neutralt eller surt extrakt, isletin, av färsk pankreas kunde resultera i motsvarande blodsockersänkning. Försöken kantades av en serie misslyckanden, som dock inte inverkar på de unga forskarnas ambitioner. I februari 1922 utfördes lyckade pilotförsök på ett fåtal diabetiker, och snart uppnåddes även påtagliga kliniska effekter efter subkutan injektion av ett alkoholextrakt av pankreas. Resultaten blev snabbt kända, och många diabetiker och läkare sökte kontakt med gruppen i Toronto.

Nobelkommitténs beslut att till 1923 års medicinpristagare utse Banting och den fysiologiska institutionens chef, John Macleod, mötte som bekant stark kritik världen över. Farmakologiprofessorn och kommitténs sekreterare, Göran Liljestrand, försvarade beslutet bland annat i Läkartidningen [14]. Debatten fortgick under i stort sett hela 1900-talet, vilket i viss mån illustrerar tesen att ju större en upptäckt är, desto mer blir den ifrågasatt. Prissumman delade senare Banting med Best och Macleod med James Collip, professor i biokemi, som framställde det verksamma extraktet av pankreas och som inledningsvis även var ansvarig för den kommersiella pre-

parationsprocessen. Under det följande decenniet sjönk den primära mortaliteten i ketoacidosis drastiskt, till 8 procent under åren 1922–1936, och till 3 procent under åren 1937–1948 [8].

Kemiprofessorn vid Karolinska institutet, Erik Jorpes, som i många avseenden skulle spela stor roll för svensk diabetesvård, redogjorde i en distinkt och initierad översikt för insatser av en rad forskare, George Zuelzer, Ernest Scott, Benjamin Kramer och John Murlin, som hade varit nära till förekomma Banting och Best [15]. Några namn man saknar i översikten är den rumänske fysiologiprofessorn Nicolaus Paulesco och svensken Paul Sjöquist. Rolf Luft penetrerade i samband med insulinets 50-årsjubileum olika forskares insatser och betonade att Paulesco med sitt »pancréin« kunde ha varit en fullt värdig Nobelpristagare om inte det andra världskriget hade försenat hans forskning. Han publicerade ändå fynden från en rad framgångsrika hundförsök [16] något halvår före Banting och Best, vars bristande kunskap i franska språket lär ha bidragit till deras svaga intresse för rapporten. Utöver dessa pionjärer har också andra, mindre omtalade forskare framställt pankreasextrakt som hade viss effekt på djur med experimentell diabetes. Ingen av dem, utom den belgiske läkaren Jean de Meyer, kan tillskrivas äran av att först ha benämnt den hypotetiska substansen »insuline« – efter latinska insula = ö. Året var 1909.

Den tidiga epoken av insulinframställning

Under de första åren efter insulinets upptäckt modifierade ett antal forskargrupper det ursprungliga extraktionsförfarandet med i stort sett likartade principer, varigenom utbytet ökade och produkten blev renare [15]. Försök att utvinna insulin ur fiskar, musslor och växter var däremot misslyckade. Standardisering av insulinstyrkan var osäker, eftersom den byggde på glukosbestämning med en specifik metodik eller enbart registrering av hypoglykemiska kram-

per på kanin eller mus. Som en följd av att efterfrågan på insulin snabbt växte gav den s k insulinkommittén i Toronto rätten till Eli Lilly Co i Indianapolis att framställa insulin. I Skandinavien tilläts August Krogh, Nobelpristagare i fysiologi år 1920, och Hans Christian Hagedorn, att uppta insulinproduktionen [17]. Tabletter som skulle lösas upp i vatten före den subkutana injektionen tillverkades första tiden av AB Leo i Helsingborg. Under åren 1926–1929 framställde Sveriges apotekares kooperativa förening insulin Sal, som beräknades stå för omkring 15 procent av landets behov [18]. Inför hotet att denna tillverkning skulle läggas ner övertog Apoteksvarucentralen Vitrum, med Jorpes som centralgestalt, produktionen av insulin, vilket skedde med blandat körtelmateriäl från nöt och svin [19].

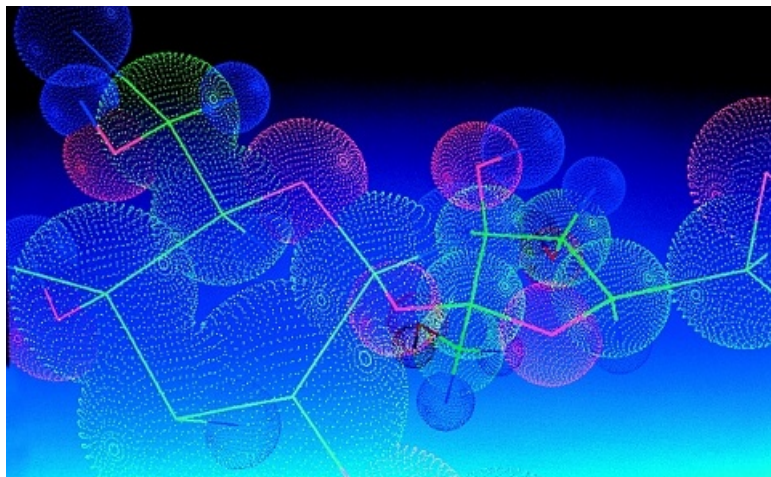
Bredare och allt renare insulinsortiment

En tidig målsättning var att ta fram insulinsorter med väsentligt längre duration än det kristalliniska, som måste injiceras flera gånger under dagen. I mitten på 1930-talet visade Hagedorn [20] att insulinets verkningstid kunde förlängas med protamin. D Scott och A Fischer [21] visade att zink i låg koncentration förstärkte denna effekt. Dessa fynd ledde fram till långverkande zinkprotamininsulin och medellångverkande neutral-protamin-Hagedorn-insulin (NPH). Knud Hallas-Möllers princip utgick från att med amorft respektive kristalliniskt insulin kunna framställa två s k lenteinsuliner med olika effektduration [22]. Uppfattningen vid denna tidpunkt var att medel- och långverkande insulinsorter var fördelaktiga »av praktiska, injektionstekniska och psykologiska skäl» [23].

Överraskande var fyndet att kristalliniskt insulin innehöll en rad kontaminanter, bland andra proinsulin och intermediärer av detta, visserligen i låga koncentrationer men ändå uppenbarligen antigena [24]. Genom rekristallisering och kromatografisk rening producerades »monokomponent«- eller »single peak«-insuliner, med mindre antikropps-bildning och förekomst av allergiska manifestationer [25, 26].

Bioteknologins frammarsch

År 1958 belönades Frederick Sanger med Nobelpriset för sin upptäckt av den ke-



Datagrafik som visar en del av molekylen för mänskligt insulin.

FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY/BI. BILDVYRA

miska uppbyggnaden av insulin från svin, nöt, får och häst [27]. Tre år senare var även det humana insulinets aminosyrasekvens kartlagd [28]. I slutet på 1980-talet kunde humaninsulin framställas med genteknologi. Biosyntetiska gener för A- och B-kedjan klonades separat i speciella plasmider före fusion i β -galaktosidasgenen hos *Escherichia coli*, med preproinsulin och proinsulin som slutprodukter [29]. Alternativt kan enkelkedjeprekursorer tillverkas med användning av jästsvampen *Saccharomyces cervisiae*. Prekursorn konverteras därefter till aktivt humaninsulin med lysylspecifikt endopeptidas från *Achromobacter lyticus* [30]. Biosyntetiskt humaninsulin visades ha lägre antigenitet än svin- och nötin-suliner, men något kortare effektduration. Det huvudsakliga framsteget ansågs vara att den globala tillgången på insulin var helt säkerställd.

Ett svårbemästrat terapeutiskt problem är att subkutant injicerat insulin inte ger samma omedelbara och hastigt övergående effekt på blodglukos som endogent insulin, vilket via portavenen direkt når levern, det viktigaste målorganet.

Konsekvenser av konventionell insulinbehandling är därför höga postprandiella glukosnivåer och risk för hypoglykemi före nästa måltid och nattetid. Hastighetsbegränsande för subkutant insulin är dissociationen till monomer form från dimer eller hexamer som bildas under förvaring före injektionen. Jens Brange kunde visa att insulin bibehålls i monomer form om speciella aminosyror i molekylen byts ut [31]. Enligt denna princip, genom en serie av kemiska processer, har aspartinsulin framställts; lysin har utbytt mot aspartat i B-kedjans position 28 [32]. I lisproinsulin har ordningen lysin (B28) och prolin (B29) skiftats [33]. Båda insulinanalogerna absorberas två till tre gånger snabbare än humaninsu-

lin, vilket ger lägre postprandiell glukosnivå och medger injektion i direkt anslutning till måltid. Även långverkande insulinanaloger, som absorberas långsamt och ger relativt stabil insulinnivå över dygnet, har tagits fram. Glargin är ett insulin där B-kedjan förlängts med två argininmolekyler och där asparagin bytts ut mot glycin (A21). Den isoelektriska punkten ligger vid väsentligt lägre pH än för humant

insulin, och lösligheten blir därför mindre i den fysiologiska miljön med neutralt pH [34, 35]. Detemir har utvecklats enligt en helt ny farmakologisk princip. Lysin (B29) i biosyntetiserat insulin acyleras med en specifik fettsyra, vilket medger koppling till albumin och leder till förlängsammad absorption [36]. I noga designade studier, hittills dock enbart med kort duration, har visats att insulinanaloger medför jämnare glukosmetabol kontroll än äldre insulinsorter.

Perorala antidiabetika – en dröm för många

När Marcel Janbon år 1942 observerade att ett sulfonamidderivat vid behandling av tyfus framkallade grava symtom som påminde om hypoglykemi och kunde leda till letal utgång, inleddes en ny epok. Auguste Loubatières, också han verksam i Montpellier, publicerade en rad studier som belyste sulfonamidens fysiologiska effekter och farmakologiska profil [37]. Föreningarna uppvisade blodsockersänkande effekt på försöksdjur utan eller med experimentell diabetes av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Världskriget förhindrade kännedom om studierna och därmed föreningarnas potentiella kliniska användning.

Historien upprepade sig i Tyskland ett decennium senare, när sulfonkarbamid (karbutamid) framkallade långvarig hypoglykemi vid behandling av pneumoni och cystopyelit. I början av 1956 kunde Bo Andersson konstatera att »det som alltid varit en dröm för läkare och patient, att få tillgång till läkemedel verksamt vid diabetes och möjligt att ta in i tablettform» hade blivit en realitet [39]. Året innan hade den kliniska effekten med karbutamid (BZ 55) blivit dokumenterad på ett par tyska kliniker [40, 41]. Slutsatsen att medlet var verksamt huvudsakligen hos diabetiker äldre än 45 år och med duration högst fem till tio år är helt i över-

ANNONS

II Fakta

Typ 1-diabetes, som huvudsakligen men inte enbart drabbar barn och ungdomar, beror på destruktion av β -cellerna i pankreas, vilken orsakas av autoimmunitet.

Typ 2-diabetes karakteriseras av både nedsatt insulinverkan (insulinresistens) och defekt insulinsekretion. Arv, fetma och stigande ålder är determinanter, men de patofysiologiska processerna är ofullständigt klarlagda.

Fler än hundra former av diabetes är nu kända.

Incidensen av typ 1-diabetes i världen är högst i de nordiska länderna, främst Finland och Sverige. I vårt land insjuknar årligen omkring 650 barn, vilket motsvarar 40 per 100 000. Insjuknandet har ökat dramatiskt under det senaste halvsekllet och förskjutits mot allt lägre åldrar. Efter puberteten insjuknar unga män nästan dubbelt så ofta som unga kvinnor.

Prevalensen av typ 2-diabetes i världen, som år 2000 uppskattades till 150 miljoner, kommer enligt WHO att stiga till 250–300 miljoner år 2025. Ökningen beräknas ske framför allt i utvecklingsländer, speciellt i Asien, vilket förklaras av att livsstilen blir alltmer västerländsk.

Mortaliteten i typ 1-diabetes, som hos barn var omkring 800 per 1 000 i början av 1900-talet, sjönk under seklet successivt till omkring 1–3 per 1 000. Den åldersstandardiserade mortaliteten är för såväl typ 1-diabetes som typ 2-diabetes omkring dubbelt så hög som för den övriga befolkningen. Debut av typ 2-diabetes i hög ålder påverkar däremot inte livslängden.

ensstämmelse med senare kunskap att blodglukossänkningen är väl relaterad till β -cellernas kvarvarande förmåga till insulinsekretion och att indikationen är typ 2-diabetes. Läkartidningens återkommande publicering om denna läkemedelsgrupp, sulfonureider, med väsentligen samma budskap, illustrerar väl hur betydelsefullt framsteget med tablettbehandling bedömdes vara [42–52].

Historiken för den andra betydelsefulla peroral antidiabetikgruppen, guanidiner, startade på 1920-talet, när Synthalin A användes under en kort tid men avregistrerades på grund av förmodad

men obevisad levertoxicitet [53]. År 1957 rapporterades blodglukossänkande effekt på ett flertal species med ett biguanidderivat (DBI) [54], senare lanserat som fenformin, som, i likhet med den senare framtagna substansen metformin, snabbt fick klinisk användning främst vid icke-insulinberoende diabetes. Medlen ökar kroppens insulinkänslighet, vilket leder till minskad glukoneogenes och glukosproduktion i levern samt ökad icke-oxidativ glukosmetabolism i perifera vävnader [55]. I Läkartidningen redogjordes för fenforminets kliniska användning och ett antal fall av laktatacidos [56–58]. Preparatet avregistrerades i Sverige och i andra länder, däremot avregistrerades inte metformin på grund av dess väsentligt lägre risk för laktatacidos.

Multicenterstudier med motsatta resultat

Resultat från den för tiden stora multicenterstudien University Group Diabetes Program (UGDP) väckte i början av 1970-talet både stor besvikelse och bestörtning [59, 60]. Denna långtidsstudie hade som syfte att belysa det kliniska värdet av olika antidiabetika (insulin och peroral medel), men avbröts i förtid med anledning av högre mortalitet i hjärt-kärlsjukdom än i placebogruppen, först hos patienter behandlade med tolbutamid [59] och två år senare hos fenforminbehandlade [60]. Inadekvat randomiseringsförfarande, stort patientbortfall, skev fördelning av kardiovaskulära riskfaktorer mellan studiegrupperna initialt och ofta inte fastställd dödsorsak var några av de metodologiska svagheterna [61, 62]. Tablettbehandlingens värde blev både ifrågasatt [63] och försvarad [62, 64] i Läkartidningen.

Redan under samma decennium startade den än mer omfattande United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), även den randomiserad och med analog frågeställning. Efter tio år var incidensen av aggregerade mikrovaskulära komplikationer omkring 25 procent lägre för studiegrupper som intensivbehandlats med insulin eller sulfonureid (glibenklamid, klorpropamid) än för de konventionellt behandlade [65]. Incidensen av makrovaskulära manifestationer tenderade att vara signifikant lägre.

I en subgruppsanalys av överviktiga diabetiker var insjuknandet i mikrovaskulära komplikationer och stroke samt den totala mortaliteten lägst efter metforminbehandling [66].

Det metabola syndromet

En serie observationer under 1980- och 1990-talen visade att kombinationer av insulinresistens (typ 2-diabetes eller glukosintolerans), fetma av främst ab-

Särtryck

Läkartidningen

Artros är inte en enhetlig sjukdom utan snarare ett gemensamt slutstadium av olika patogena processer, som kan starta av olika orsaker. De viktigaste symtomen är ledsmärta, stelhet och inskränkt rörlighet, som leder till nedsatt funktion och handikapp.

Idag finns ingen behandling som kan bromsa artrosens fortskridande. Däremot finns det en rad behandlingar som kan minska smärtan och bidra till att bibehålla eller förbättra patientens funktion.

I en serie artiklar publicerade i Läkartidningen belyses artros i olika perspektiv. Dessutom speglas aktuell forskning.

Det häfte som har tagits fram omfattar nio artiklar på 33 sidor och kan beställas med kupongen nedan.

Priset är
60 kronor



Beställer härmed.....ex
av "Artros"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

dominell typ, hypertoni och dyslipidemi (hypertriglyceridemi och sänkt HDL-kolesterol) ofta förekom hos samma individ och var förenade med stor risk för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom [67, 68]. Begreppet »det metabola riskfaktorsyndromet«, vanligen »det metabola syndromet« skapades, och en internationell expertgrupp enades om detaljerade, om än icke evidensbaserade, kriterier. Mot bakgrund av att insulinresistens har en central roll i syndromet aktualiserades användningen av metformin och utvecklades nya peroral antidiabetika, »insulin sensitizers«, vid typ 2-diabetes. Introduktionen av tiazolidindioner (glitazoner), som verkar via en nyupptäckt transkriptionsfaktor, Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR)- γ [68], har kortfattat beskrivits i Läkartidningen [69]. Utöver en måttlig sänkning av blodglukos har medlen gynnsamma effekter på blodtryck, blodlipider och fria fettsyror. Andra fynd är aktivering av gener i olika organ, främst i fettvävnad, och malignitetsutveckling hos djur. Medan medlens kliniska betydelse är något svårvärderad kan konstateras att ett nytt spännande fält för aterosklerosforskning har öppnats.

Motion är av värde

Trots avsaknad av evidens har motion sedan länge uppfattats vara av stort värde vid behandling av diabetes. Först på 1980-talet visade emellertid nuvarande rektorn för Karolinska institutet, Harriet Wallberg-Henriksson, att fysisk träning medförde ökad insulin känslighet och stegrad aktivitet hos mitokondriella muskelenzymer hos typ 1-diabetiker men förbättrade inte per se den glukosmetabola kontrollen [70].

Ett viktigt fynd som avser typ 2-diabetes är att fysiska träningsprogram i förening med minskat energiintag minskar insjuknandet för personer som på grund av övervikt och hereditet befinner sig i riskzonen [71].

Instrument för klinisk praxis och egenvård

Bestämning av blodsocker skedde i början av seklet med ospecifika och tidsödande metoder, som krävde 30–50 ml blod. Snabba, enzymatiska metoder för små blodvolym och även indikatorpapper, »testremsor«, blev senare tillgängliga. Förutsättning skapades för egenkontroll av glukos i kapillärblod med små och lätthanterliga mätinstrument, glukosmätare.

Ett enkelt och bra index på blodglukosnivå över lång tid, sex till åtta veckor, blev realitet genom upptäckten av glykerat hemoglobin, som bildas genom icke-enzymatisk glykosylering i de röda blodkropparna [72, 73]. I Läkartidning-

en redogjordes för olika metoder för bestämning av HbA_{1c} och för dess betydelse i klinisk praxis [74]. HbA_{1c} är sedan ett par decennier en hörnsten i diabetesvården och ett instrument som möjliggör utvärdering av glukosmetabol kontroll över mycket långa tidsperioder, såsom Stockholm Diabetes Intervention Study [75] och Diabetes Control and Complications Trial [76] visat. Dessa fundamentala studier kunde invändningsfritt visa att intensifierad behandling av typ 1-diabetes med multipel insulinregim, patientundervisning och tät vårdgivarkontakt motverkar uppkomst och progress av mikrovaskulära komplikationer i retina och njurar samt neuropati. Effekterna var direkt relaterade till en lägre HbA_{1c}-nivå än med konventionell behandling.

För injektion av insulin användes även in på 1960-talet speciella sprutor, »Rekord« och »Luer«, som förvarades tillsammans med kanyler i behållare med 70-procentig etanol. Steget till användning av sk pennor för en- eller flergångsbruk innebar stor lättnad och avdramatiserade injektionerna. Under denna period skedde övergång från insulinstyrkan 40 enheter per ml till 100 enheter per ml [77], en händelse som i diabeteskretsar upplevdes nästan jämförbar med övergången till högertrafik.

John Pickup och medarbetare utvecklade en kontinuerlig subkutan insulininfusion med portabel, batteridriven utrustning, »insulinpump«, för forskningsändamål, men den fick snabbt även klinisk användning [78]. Möjligheterna till optimal glukoskontroll är större än med traditionell insulinregim [79], men kräver då egna frekventa glukosbestämningar. I Läkartidningen har flera artiklar tagit upp indikationer, kontraindikationer, risker, betydelse av information och vårdgivarkontakt, resultat från kliniska studier och olika insulinpumpars tekniska utformning [80–83]. Användningen av insulinpumpar har ökat närmast exponentiellt i många länder, vilket till stor del beror på ökad användning av insulinanaloger med snabb anslagstid. För närvarande beräknas att nästan var tionde typ 1-diabetiker, främst ungdomar, i Sverige bär insulinpump [J Cederholm, S Gudbjörnsdottir, Göteborg, pers medd, 2004].

Under många decennier har forskning pågått i syfte att sluta cirkeln, dvs att frekventa glukosbestämningar sker med sensorer som automatiskt och med precision styr infusionshastigheten från en portabel insulinpump. De intravaskulära enzymatiska glukosensorerna uppfattas för närvarande vara de mest lovande [84].

Transplantation har använts i ett 30-tal år

William Kelly, Richard Lillehei och medarbetare [85] stod för den första se-

rien (1966–1973) av kliniska pankreastransplantationer vid diabetes. I Sverige utförde Carl-Gustav Groth och medarbetare den första pankreastransplantationen år 1974 [86]. Utvecklingen av operationsmetoder och nya immunsuppressiva regimer samt selektionen av patienter har beskrivits i flera artiklar [87–89]. De gynnsamma effekter som påvisats med välfungerande transplantat är förbättring av neuropati, stabilisering av retinopati, prevention av histopatologiska diabetesförändringar i den samtidigt transplanterade njuren samt ökad överlevnad och livskvalitet jämfört med enbart njurtransplanterade diabetiker.

Den alternativa, och i några avseenden mer lockande, metoden att transplantera endast endokrin vävnad, isolerade humana cellöar, har med begränsad framgång prövats ett trettiotal år. Ett genombrott, som gjordes av en kanadensisk grupp ledd av Ray Rafotte år 2000 [90, 91], berodde i huvudsak på val av immunsuppressiv regim, men också på utveckling av metoder att isolera insulinproducerande övävnad med hög kvalitet och i större mängd. Efter ett års uppföljning av patienterna, alla med »brittle diabetes«, var omkring 80 procent insulinberoende men inte helt utan komplikationer [92]. Världen över är nu ett trettiotal institutioner aktiva, huvudsakligen i Nordamerika men även i vårt land [93]. Eftersom behovet vida överstiger tillgången på mänskliga organ har endast xenotransplantation [94] eller användning av stamceller [95] tillräcklig potential. Medan försök på djurmodeller har varit framgångsrika har transplantation av insulinproducerande vävnad från embryonal gris givit blygsamma kliniska resultat [96]. Läkartidningen har noga bevakat detta område, bland annat med kommentarer som rör risken att överföra retrovirus och om etiska frågeställningar [97, 98].

Svensk diabetesvård efter seklets mitt

Den år 1948 publicerade Sockersjunkteutredningen (SOU 1948:33) diskuterades ingående av Jorpes [99]. I stort sett alla remissinstanser hade avstyrkt utredarnas samtliga förslag, bland andra inrättandet av diabetesdispensärer, sommarkolonier och vilohem, tilldelningen av extra livsmedel och kaffe, anordnandet av speciella matlagningskurser och utredningen av yrkesvalsfrågor. I sin artikel kritiserade Jorpes förslaget att inrätta en statlig forskningsenhet för ämnesomsättningsjukdomar. Han försvarade de medicinska universitetens ställning och noterade med syrlighet de många sakfel som utredarna hade gjort sig skyldiga till.

Först under seklets senare hälft kom diabetes i sjukvårdens fokus och därmed

kvalitetsförbättring av diabetesvården. »Underlag för vårdprogram av diabetes«, som togs fram under Lufts ledning och i Socialstyrelsens regi, kommenterades övervägande positivt i Läkartidningen av såväl Läkarförbundet som Läkarsällskapet [100]. I sin exposé av 50 års diabetesforskning har Luft erinrat om en av vårdprogrammets kärnpunkter. »De övergripande målen var att åstadkomma bättre metabolisk kontroll genom att möjliggöra för patienten att engagera sig i den dagliga vården ...« Vad som inneburit ett lyft för diabetesvården, i förening med just denna ökade patientmedverkan, är framför allt strukturerad undervisning, utbildning av diabetesinriktade sköterskor och etablering av vårdteam.

Register och handlingsprogram för diabetes
WHO och IDF (Internationella diabetesfederationen) antog 1989 ett omfattande handlingsprogram för diabetes [101]. Medicinska, sociala, pedagogiska och psykologiska aspekter ryms i åtgärdspaketet »S:t Vincentdeklarationen«, uppkallad efter namnet på den ort i norra Italien där den första konferensen hölls, och en rad behandlingsmål preciserades. Som ett led i det svenska S:t Vincent-arbetet genomlystes diabetesvården i åtta län inom ramen för Socialstyrelsens pro-

gramområde »Aktiv uppföljning«, varvid påtagliga skillnader i vårdkvalitet och otillfredsställande frekvens av vissa kliniska undersökningar konstaterades [102]. I förlängningen av denna insats tillkom efter europeisk förebild en »task force«, som tog fram »Nationella riktlinjer för vård och behandling vid diabetes mellitus« första gången 1996 [103]. Vidare driftstartade år 1995 det »Nationella diabetesregistret« (NDR). Givna undersökningsvariabler som registreras en gång per patient och kalenderår databearbetas centralt efter avidentifiering [104].

Vårdkvaliteten kan höjas på den enskilda vårdenheten genom återkoppling, och den kan vidare följas upp på nationell nivå. Tidigt publicerades en rad kritiska inlägg [105-108] men också ett viktigt stöd från patientorganisationen Svenska diabetesförbundet [109]. Den ökade acceptansen för registret belyses av att år 2003 hade drygt 85 000 patienter registrerats och deltog fler än 600 vårdenheter [110].

Udda artiklar

Spektakulära och sannolikt inte alltid faktagranskade bidrag som förekommit någon enstaka gång har gällt undersökning av de reducerande substanser (hexoser och pentoser) som ingick i Petrénkostens sura lingo [111], behandling av diabe-

tesketoacidosis med fett som innehöll ett udda antal kolatomer [112] och antidiabetogen effekt med citronsyra respektive vitamin P [113]. Väsentligt mer läsvärda är funderingarna om Herodes den stores eventuella diabetes [114].

Flera Nobelpris till forskningen

Utöver de tidigare nämnda har ett stort antal forskare belönats för betydelsefulla upptäckter med anknytning till diabetes [115]. Dorothy Crowfoot Hodgkin erhöll år 1964 kemipriset för röntgenkristallografisk analys av insulin och andra biokemiska substanser. Rosalyn Yalow fick, tillsammans med den redan avlidne Solomon Berson, delat medicpris år 1977 för sin upptäckt av möjligheten att med radioimmunologisk metodik (RIA) bestämma insulin och andra hormonpeptider. Den biosyntetiska framställningen av insulin har byggt på kartläggningen av nukleinsyrornas aminosyrasekvens, och för denna belönades Paul Berg, Frederick Sanger och Walter Gilbert med 1980 års kemipris. Fundamentala hormonella och cellulära mekanismer har klarlagts av många, såsom Earl W Sutherland Jr (1971), Erwin Neher och Bert Sakman (1991), Edmonton Fischer och Edwin Krebs (1992), Alfred Gilman och Martin Rodbell (1994), och Günter Blobel (1999).

Referenser

- von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pancreasexstirpation. Archiv Experimentelle Pathologie und Pharmacologie 1889-90;26:371-87.
- Allen FM, Stillman E, Fritz R. Total regulation in the treatment of diabetes. Monographs of the Rockefeller Institute for medical research. New York: Rockefeller Institute for medical research; 1919(11):1-646.
- Widmark E. Svältterapi vid diabetes. Läkartidningen 1916;13:1140-4.
- Petrén K. Diabetes-studier. Särskilt rörande ett av mig dietetiskt förfarande för behandling av den grava diabetes. Köpenhamn: Nordisk förlag; 1923.
- Bergmark G. Referat av Diabetes-studier. Läkartidningen 1923;20:1077-82 och 1106-1.
- Hammarström E. Livsmedelstillverkningen till sjuka under kristid. Läkartidningen 1941;38:2058-67.
- Petrén K. Prof. Karl Petrén's Diabetesstudier. Läkartidningen 1923;20:1249-50.
- Joslin's Diabetes Mellitus. In: Marble A, White P, Bradley RF, Krall IP, editors. Treatment of Diabetes Mellitus. 11th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1971. p. 225.
- Lichtenstein A. Treatment of children's diabetes. Acta Paediatr 1944;45:32:556-75.
- Larsson Y, Ström L. Behandlingen av juvenil diabetes, med särskild hänsyn till kosten. Läkartidningen 1955;52:1711-22.
- Vessby B. Enhetlig kostrekommendation för att förebygga och behandla folksjukdom. Läkartidningen 1989;86:2939-41.
- Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922;7:255-61.
- Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with special reference to cases of pancreatic lithiasis. Surgery, Gynecology and Obstetrics 1920;31:437-8.
- Liljestrand G. De nya Nobelpristagarna i fysiologi och medicin. Pristagarna för år 1923. F. G. Banting och J. J. R. Macleod. Läkartidningen 1923;21:1171-3.
- Jorpes E. Om insulinets natur och dess framställning. Läkartidningen 1925;22:353-67.
- Luft R. Vem upptäckte insulinet? Läkartidningen 1971;68:4997-5004.
- Krogh A. De nordiska landes försyning med insulin. Läkartidningen 1923;20:587-8.
- Sjöqvist J. Ett svenskt insulinpreparat. Läkartidningen 1926;23:969-71.
- Sjöqvist J, Jorpes E. Den svenska insulinframställningen. Läkartidningen 1931;28:1321-9.
- Hagedorn HC, Jensen BN, Krarup NB, Wodstrup I. Protamine insulinate. JAMA 1936;106:177-80.
- Scott DA, Fischer AM. Studies on insulin with protamine. J Pharmacol Exper Ther 1936;56:78-92.
- Hallas-Möller K, Petersen K, Schlichtkrull J. Crystalline and amorphous insulin-zinc compounds with prolonged action. Science 1952;116:394-8.
- Larsson Y. Behandling av diabetes med insulinblandningar. Läkartidningen 1951;48:524-32.
- Schlichtkrull J, Bange J, Hein Christiansen A, Hallund O, Heding LG, Jensen KH. Clinical aspects of insulin-antigenicity. Diabetes 1972;21 Suppl 2:629-56.
- Aronson S, Engleson G. Erfarenheter med monokomponent (MC) insulin vid behandling av juvenil diabetes. Läkartidningen 1976;73:3982-4.
- Fagerberg SE, Gamstedt A. Erfarenheter av monokomponentinsulin. Läkartidningen 1976;73:4097-9.
- Sanger F. Chemistry of insulin. Determination of the structure of insulin opens the way to greater understanding of the life processes. Science 1958;129:1340-4.
- Nicol DSHW, Smith IE. Amino-acid sequence of human insulin. Nature 1960;473:483-5.
- Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, Heyneker HL, Yansura DG, Crea R, et al. Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin. Proc Natl Acad Sci U S A 1979;76:106-10.
- Balschmidt P. Processing of biosynthetic human analogue precursor using Achromobacter lyticus lysyl specific endopeptidases. Research Disclosure 1994:487-8.
- Brange J, Ribbel U, Hansen JF, Dodson G, Hansen MT, Havelund S, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. Nature 1986;333:679-82.
- Andersson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Diabetes 1997;46:265-70.
- Brange J, Volund A. Insulin analogs with improved pharmacokinetic profile. Adv Drug Deliv Rev 1999;35:307-35.
- Bähr M, Kolter T, Seipke G, Eckel J. Growth promoting and metabolic activity of the human analogue (Gly A21, Arg B 32, Arg B32) insulin (HOE 901) in muscle cells. Eur J Pharmacol 1997;320:259-65.
- Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. The European Study Group HOE 91 in Type 1 Diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:157-62.
- Markussen J, Havelund S, Kurtzals P, Andersen AS, Halström J, Hasselager E, et al. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs. Diabetologia 1996;39:281-8.
- Loubatières A. The hypoglycemic sulfonamides: history and development of the problem from 1942 to 1955. Ann N Y Acad Sci 1957;71:4-11.
- Andersson B. Om BZ 55, ett peroralt antidiabetikum med sannolikt glukagonhämmande effekt. Läkartidningen 1956;53:57-64.
- Franko H, Fuchs J. Ein neues antidiabetisches Princip. Ergebnisse klinischer Untersuchungen. Dtsch Med Wochenschr 1955;80:1451-4.
- Bertram F, Bendfeldt E, Otto H. Über ein wirksames Perorales Antidiabetikum. Dtsch Med Wochenschr 1955;80:1455-8.
- Svanborg A, Sölvell L. Preliminära erfarenheter av peroralt antidiabetikum (BZ55). Läkartidningen 1956;53:1311-20.
- Edlén Å, Arvidsson SO, Strandquist S, Söderlund J. Diabetesbehandling med BZ 55. Preliminärresultat i en serie på 65 fall. Läkartidningen 1956;53:1788-94.
- Hällén A, Hammarlund K, Hast L. Diabetesproblem i Korea och ett behandlingsförsök med BZ 55. Läkartidningen 1956;53:3430-4.
- Andersson B. Aktuella synpunkter på tablettbehandling vid sockersjuka. Läkartidningen 1957;54:1945-50.
- Ljungström B. Tablettbehandling av diabetes mellitus. Läkartidningen 1958;55:461-6.
- Grönberg A. Chlorpropamide (P 607). Ännu ett medel för oral diabetesbehandling. Läkartidningen 1958;55:3706-15.
- Sallstrand M, Lennmark B. Senresultat vid peroral diabetesterapi. Efterundersökning av 126 fall behandlade med BZ-55 och D-860. Läkartidningen 1959;56:683-9.
- Svanborg A, Sölvell L, Vikrot O, Fagerberg SE, Berlin R, Persson S, et al. Erfarenheter av tolbutamidbehandling vid diabetes. Läkartidningen 1960;57:1341-51.
- Sigroth K, Steen B, Svanborg A. Klinisk prövning av ett sulfonylureapreparat (glybenclamid). Läkartidningen 1969;66:4647-50.
- Wadman B, Werner I. Praktiska synpunkter på diabetesbehandlingen med glibenclamid. Läkartidningen 1972;69:4084-6.
- Blohmé G. Glibenclamid – ett bättre antidiabetikum? Läkartidningen 1972;69:6147-9.
- Staub R, Bahn K. Über Synthalin. Med Klin (Munich) 1928;24:1047-51.
- Ungar G, Freedman L, Shapiro SL. Pharmacological studies of a new hypoglycemic drug. Proc Soc Exp Biol 1957;95:190-2.
- Johnson AB, Wester JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG, et al. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. Metabolism 1993;42:1217-22.
- Bergqvist N. Kliniska erfarenheter med diben retard till medelålders och äldre diabetiker. Komplikationsfrekvens och kroppsviktens beteende. Läkartidningen 1966;63:751-7.
- Lindgren S. Mjölksyreacidos vid behandling med fenformin. Läkartidningen 1969;66:3705-13.
- Alling B, Steen B. Fallbeskrivning. Läkartidningen 1970;67:4914-6.
- University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: Sections I and II. Diabetes 1970;Suppl 2:747-80.
- University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycaemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes: Section V. Evaluation of phenformin therapy. Diabetes 1974;Suppl 1:65-84.
- Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The CRUX of the UGDP. Spurious results and biologically inappropriate data analysis. Diabetologia 1980;18:179-85.
- Östman J. Behandling av typ II-diabetes. Läkartidningen 1985;82:1033-4.
- Danielsson M, Isaksson H. Vem behöver peroral antidiabetika? Läkartidningen 1979;76:3577-9.
- Carlström S, Persson G. Indikationer för sulfonureider. Läkartidningen 1979;76:4341-2.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352:854-65.
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
- Björntorp P. »Portal« adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. Arteriosclerosis 1990;10:493-6.
- Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidindiones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. Diabetes 1996;45:1661-9.
- Sjöholm Å. Nya rön om diabetes diskuterade i USA. Glitazoner kan bromsa »epidemi« av metabola syndromet? Läkartidningen 1999;96:4626-7.
- Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, DeFronzo R, Felig P, Östman J, et al. Increased peripheral insulin sensitivity and muscle mitochondrial enzymes but unchanged blood glucose control in type 1 diabetes after physical training. Diabetes 1982;31:1044-50.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parika P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
- Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 1971;284:353-7.
- Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. J Clin Endocrinol Metab 1977;44:859-64.
- Tuveno T, Wibell L, Wälinder O. Hemoglobin A1 – ett nytt hjälpmedel för diabeteskontroll. Läkartidningen 1980;77:2790-4.
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:304-9.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977-86.
- Samuelsson G, Östman J. Starkare insulin från första april 1987. Läkartidningen 1986;83:3615-6.
- Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. BMJ 1978;1:204-7.
- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Diabetes Care 2002;25:593-8.
- Ludvigsson J. Insulininfusionspump – alternativ till konventionell insulinbehandling vid barn- och ungdomsdiabetes. Läkartidningen 1982;79:1573-5.
- Gutniak M, Johansson BL, Lager B, Lins PE, Nilsson A, Reichard P, Östman J. Rekommendationer för insulinbehandling med portabel insulinpump. Läkartidningen 1984;81:4507-10.
- Östman J. Diabetesbehandling med bärbar insulinpump. Läkartidningen 1986;83:4158-9.
- Samuelsson A, Franzén I, Ludvigsson J, Samuelsson U. Barn och ungdomar med insulinpumpsbehandlad typ 1-diabetes. Bättre metabol kontroll kan uppnås. Aktiv utbildning och tät kontakt krävs. Läkartidningen 2002;99:1051-5.
- Renard E. Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: the future for insulin pump therapy. Current Opinion in Pharmacology 2002;2:708-16.
- Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967;61:827-37.
- Groth CG. A critical appraisal of surgical techniques

- used for pancreatic transplantation. In: Groth CG, editor. Pancreatic transplantation. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988. p. 191-208.
87. Östman J. Pankreastransplantation – klinisk behandlingsmetod vid diabetes? *Läkartidningen* 1982; 79:4141-2.
 88. Tydén G, Öst L, Lundgren G, Groth CG, Gunnarsson R, Östman J. Förbättrade resultat med pankreastransplantation. Kan förhindra diabetiska senkomplikationer. *Läkartidningen* 1985;82:2237-8.
 89. Tydén G, Bolinder J, Solders G, Groth CG. Njurplus pankreastransplantation ger förbättrad långtidsöverlevnad. *Läkartidningen* 1999;96:5353-4.
 90. Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, Korbutt GS, Tolh EL, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
 91. Sjöholm Å. Transplantation till diabetiker står inför ett genombrott. *Läkartidningen* 2000;97:3976.
 92. Ryan EA, Lakey JR, Paty PB, Imes S, Korbutt GS, Kneteman NM, et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycaemic control. *Diabetes* 2002;51:2148-57.
 93. Tibell A. Transplantation av langerhanska öar vid typ 1-diabetes. Tre fall har hittills behandlats i Sverige. *Läkartidningen* 1998;95:2228-32.
 94. Tibell A. Xenotransplantation snart en klinisk realitet? *Läkartidningen* 1999;95:5262-6.
 95. Stem cells: a promising course of pancreatic islets for transplantation in type 1 diabetes. *Curr Top Dev Biol* 2003;58:111-36.
 96. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollemar J, Möller E, Bolinder J, et al. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet* 1994; 344:1402-4.
 97. Nystrand A. Ska celler och organ från grisar lösa transplantationsproblemet? *Läkartidningen* 1998;95: 5278-95.
 98. Persson A. Optimismen falnar om xenotransplantation. *Läkartidningen* 2001;98:3200-2.
 99. Jorpes E. Diabetesforskning och sockersjukvård. *Läkartidningen* 1948;45:1797-807.
 100. Luft R. Lysande upptäckter, men djup klyfta mellan forskningen och de sjukas situation. *Läkartidningen* 1984;81:2586-93.
 101. Krans HMJ. Diabetes care and research in Europe: The St Vincent declaration action programme. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1992.
 102. Östman J, Larsson Y, Adamson U, Ericsson A, Nilsson B, Wredling R. Diabetesvården granskad i åtta län. Sverige på väg mot Europamålet. *Läkartidningen* 1995;92:1483-4.
 103. Attvall S, Smith U. Nationella riktlinjer fastställda för diabetesvården. *Läkartidningen* 1999;96:3994-5.
 104. Nilsson A, Blohmé G, Fritz T. Nationella diabetesregistret: ett pedagogiskt instrument för kvalitetsarbetet. *Läkartidningen* 2001;98:314-20.
 105. Carlgren G. Rätt att diabetesregistret ifrågasätts. *Läkartidningen* 1996;93:448.
 106. Widäng K. Nationellt diabetesregister – enkla saker krånglas till. *Läkartidningen* 1996;93:667.
 107. Olsson B, Persson L. Nationellt diabetesregister – till vilken nytta? *Läkartidningen* 1996;93:1317.
 108. Lindman A, Eliasson M, Skoglund C. Ingen kvalitetsgaranti av nationella register. Data bör tas ut ur avidentifierat material på landstingsnivå. *Läkartidningen* 1997;94:871-6.
 109. Ericsson A, Bergvall MJ. Tillgång till fakta en förutsättning för utveckling av diabetesvården. *Läkartidningen* 1996;93:236.
 110. Westlund K, Gudbjörnsdóttir S. NDR-nytt, www.ndr.nu. *DiabetologNytt* 2004;(17):125-6.
 111. Laurin E. Undersökning av de reducerande beståndsdelarna i till diabeteskost använda sura lingon. *Läkartidningen* 1917;14:498-500.
 112. Lindberger B. Fett med uddataliga kolleddjor: ett nytt medel i behandlingen av den diabetiska acidosen. *Läkartidningen* 1924;21:1059-67.
 113. Lundberg NE. Citronbehandling av diabetes mellitus. *Läkartidningen* 1950;47:2938-45.
 114. Nordlander NB. Led Herodes den store av diabetes? *Läkartidningen* 1998;95:5584.
 115. <http://www.nobel.se/medic/index.html> and www.nobel.se/chemistry/index.html

Övrig litteratur

- Pfeiffer E. *Handbuch des diabetes mellitus*. München: JF Lehmanns Verlag; 1971.
- Poulsen JE. *Features of the history of diabetology*. Copenhagen: Munksgaard; 1982.
- Ajanki T. *Historien om diabetes och insulinets upptäckt*. Lund: Historiska media; 1999.
- Bliss M. *The discovery of insulin*. 3rd ed. Toronto: University of Toronto Press; 2000.

Vinnare av boken »Att vara doktor«

Läkartidningens jubileumsbok i samarbete med Brombergs Förlag

Följande har vunnit var sin bok.

- | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Erja Viitanen, Vrigstad 2. Sandra Godberg, Almunge 3. Elisabet Svensson, Skärholmen 4. Ulla Bergholm, Järfälla 5. Gunilla Johnn, Kävlinge 6. Karl-Gustaf Wennberg, Lidköping 7. Märta Bagge, Stockholm 8. Kerstin Gudmundson, Umeå | <ol style="list-style-type: none"> 9. Tore Nilsson, Bjärnum 10. Tomas Manke, Falköping 11. Ryszard Dziamski, Höllviken 12. Hillevi Pleijel, Uppsala 13. Anders Joelson, Göteborg 14. Yngve Einerth, Helsingborg 15. Ann Samnegård, Stockholm 16. Ulla Lundin-Pääjärvi, Örebro 17. Ulf Malmsten, Askim | <ol style="list-style-type: none"> 18. Gunnar Ericsson, Sundsvall 19. Barbro Larsson, Växjö 20. Hellen Lundevall-Överby, Enskede Gård 21. Lars Gotthardsson, Skövde 22. Annika Östring, Stockholm 23. Karin Jansson, Lidköping 24. Elisabeth Stadsberg, Sävedalen 25. Hanna Kristin Einald, Göteborg |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|