

Äyräpään luento 2014

Tyypin 2 diabetes – perinnöllinen kohtalo vai hyvinvointiyhteiskunnan rangaistus?

Tyypin 2 diabeteksen pandemia uhkaa väestön terveyttä koko maailmassa ja erityisesti kehittyvissä maissa. Ihmisten paino on lisääntynyt voimakkaasti 30 viime vuoden aikana, ja lihavien ihmisten määrä maailmassa on nelinkertaistunut. On selvää, ettei ihmiskunnan perimä ole muuttunut näin lyhyessä ajassa eikä siis voi yksin selittää lihomista. Aiempien vuosisatojen aikana perimämme on kuitenkin sopeutunut paljon vähäenergisempaan ruokavalioon kuin nykyään syömäämme. Nopeasti muuttuva yhteiskunta näyttääkin olevan törmäyskurssilla perimän kanssa. Tämä tieto herättää kuitenkin toivoa siitä, että geenejä tutkimalla voisimme oppia, millä mekanismeilla joidenkin ihmisten perimä altistaa heidät tyypin 2 diabetekselle ja toisia se taas suojaa epäedullisten ympäristötekijöiden vaikutukselta ja diabetekselta.

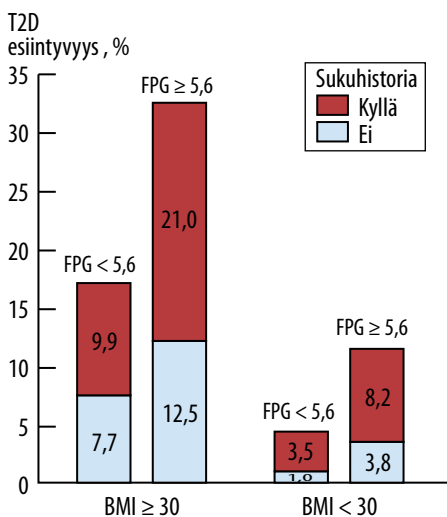
Tyypin 2 diabetes (T2D) on maailman nopeimmin lisääntyvä sairaus. Vuonna 2013 noin 350 miljoonaa ihmistä sairasti diabetesta, ja näistä yli 95 %:lla oli T2D (www.idf.org/diabetesatlas). On myös todennäköistä, että diabeteksen kirjo on muuttunut tämän voimakkaan lisäyksen myötä. Tilanne on synkimmillään Aasiassa, mutta Suomikaan ei ole säästynyt ongelmalta. Diabetes on lisääntynyt Suomessa voimakkaasti viimeksi kuluneen vuosisadan aikana. Ensimmäiset epidemiologiset havainnot 1940-luvulla viittasivat siihen, että vain noin 0,2 % väestöstä sairasti diabetesta, 1970-luvulla määrä oli suurentunut 1,5 %:iin

ja 1990-luvulla 3 %:iin (1, 2). Nämä luvut edustivat lääkehoitoa saavia potilaita. Kun glukosirasituskokeita 2000-luvun alussa tehtiin noin 7 %:lle Pohjanmaan aikuisväestöstä, diabeetikkoja oli peräti 6 %, ja luku on varmasti siitä jo suurentunut (3). On selvää, että tämä epidemia liittyy elinolosuhteiden muutoksiin, erityisesti ylipainoisuuden lisääntymiseen. Avainkysymys on, onko T2D perimän määräämä kohtalo vai hyvinvointiyhteiskunnan rangaistus, ”nature vai nurture”. Lapsen riski sairastua T2D:een on noin 40 %, jos toisella vanhemmista on T2D, ja äidin diabetes lisää lapsen riskiä isän diabetesta enemmän (4). Tyypin 2 diabeetikon sisaruksen riski sairastua tautiin on noin kolminkertainen taustaväestöön verrattuna. Perimän vaikutus on siis selvä, mutta toisaalta perheenjäsenillä on muutakin yhteistä kuin geenit, esimerkiksi ruokailutottumukset ja elinympäristö.

Laktoosi-intoleranssi esimerkkinä

Kannattaako todella etsiä T2D:lle altistavia geenejä, kun ympäristön vaikutus on niin merkittävä? Geenit eivät taatusti ole muuttuneet 30 viime vuoden aikana. Toisaalta esimerkiksi laktoosi-intoleranssi voi opettaa meille jotain geenien ja ympäristön yhteisvaikutuksista. Ihmisillä, jotka aikuisena pystyvät juomaan maitoa saamatta vatsakipuja ja ripulia, on perinnöllinen ”sairaus” eli mutaatio laktaasigeenissä. Laktaasi pilkkoo maitosokerin, jotta jälkeläiset voisivat hyödyntää sokerista syntyvän energian, mutta tätä ominaisuutta ei ollut alun

2339



KUVA 1. Lihavuus (painoindeksi yli 30) ja lievästi suurentunut veren glukoosipitoisuus (5,5 mmol/l tai enemmän) ennustaa diabetesta, erityisesti niillä, joiden suvussa oli tyyppin 2 diabetesta (pylväiden tumma osa) (6). FPG = plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo.

perin tarkoitettu aikuisille eläimille tai ihmisille. Yhdessä edesmenneen akateemikko Leena Palotien kanssa pystyimme muutama vuosi sitten osoittamaan, miten laktaasigeeni alkoi mutatoitua, muuttua Afrikassa ja Aasiassa sitä mukaa kuin ihmiset alkoivat pitää karjaa (5). Maidosta saatava energia merkitsi myös aikuiselle eloonjäämistä, ja yleensä luonnossa ne geenivariantit, jotka tarjoavat kantajilleen etuja, rikastuvat väestössä. Vähän samalla tavalla lihavuudelle sekä hyvinvointisairauksille kuten T2D:lle altistavat geenivariantit ovat ehkä olleet kantajilleen hyödyllisiä silloin, kun energiaa on ollut niukasti saatavissa.

Botnia-tutkimus

Vuonna 1990 Pohjanmaan rannikolla käynnistetyllä Botnia-tutkimuksella on ollut neljä päätavoitetta: löytää 1) T2D:lle altistavia aineenvaihduntahäiriöitä, 2) ja T2D:lle altistavia geenivirheitä sekä 3) käyttää tätä tietoa taudin ennustamiseksi ja 4) ehkäisemiseksi (4). Botnia-tutkimukseen ja siihen läheisesti liittyvään Direva-projektiin kaikkine osatutkimuksineen on osallistunut yli 20 000 ihmistä. Aiemmin

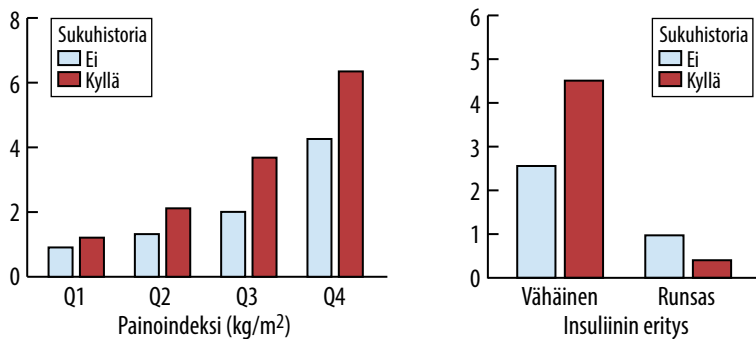
tutkimusyksiköitä oli viisi, nyt toiminta on Pohjanmaalla keskitetty kolmeen yksikköön Närpiössä, Vaasassa ja Pietarsaareissa. Tutkimus alkoi perheistä, joissa oli vähintään yksi T2D:ta sairastava ihminen (yli 1 200 perhettä, joihin kuului keskimäärin kuusi jäsentä). Perheenjäseniä, joilla ei ollut diabetesta tutkimuksen alussa, on vuosien mittaan seurattu toistetusti glukoosirasituskokeilla (6).

Jotta perheaineiston tulokset voitaisiin yleistää koko väestöön, tehtiin väestötutkimus (PPP-Botnia; Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes), johon osallistui 5 200 iältään 18–74-vuotiaista henkilöä (noin 7 % Botnia-alueen väestöstä), joista valtaosa on jo osallistunut viisivuotisseurantaan (3). Viimeksi olemme perustaneet paikallisen diabetesrekisterin Direvan (Vaasan Diabetesrekisteri, Diabetesregistret i Vasa), johon on rekisteröity yli 5 000 diabetespotilasta. Rekisteröintivaiheessa potilailta otetaan verinäytteet DNA-, C-peptidi- ja glutamaattidekarboksylaasi (GAD)-vasta-aineanalyysjeja varten. Sairauskertomuksista ja sairaanhoitopiiriin laboratoriojärjestelmästä seurataan taudin kulkua ja lääkerekisteritietojen avulla lääkehoitoa. Direvan tavoitteena on kehittää diabeteksen täsmähoitoa.

Botnia-perhetutkimus on myöhemmin laajennettu muualle Suomeen ja Etelä-Ruotsiin.

Miten ennustaa T2D:ta?

Saadaksemme vastauksen Botnia-tutkimuksen ensimmäiseen tavoitteeseen selvitimme, mitkä tekijät tutkimuksessa ennustavat diabeteksen puhkeamista. Tulos ei ollut mitenkään yllättävä, sillä lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m²) ja lievästi suurentunut veren glukoosipitoisuus (5,5 mmol/l tai enemmän) ennustivat diabetesta – erityisesti niillä, joiden suvussa oli T2D:ta (KUVA 1) (6). Yritimme myös Malmön-tutkimuksessa toistaa Botnia-tutkimuksen tuloksia, joissa 2 200 henkilöä oli sairastunut T2D:een 25 vuoden seurannan aikana (7). Tässä tutkimuksessa emme voineet käyttää painoindeksirajaa 30, koska 1970-luvulla näin suuri painoindeksi oli hyvin harvinainen. Sen sijaan ihmiset jaettiin ryhmiin painoin-



KUVA 2. Malmö-tutkimuksessa 2 200 henkilöä oli sairastunut tyypin 2 diabetekseen (T2D) 25 vuoden seurannan aikana. **A)** Mitä suurempi painoindeksi oli ja mitä ylempään kvartiiliin henkilö kuului, sitä suurempi oli T2D:n riski, joka kaksinkertaistui, jos suvussa oli T2D:ta (punaiset pylväät). **B)** Jos henkilön glukoosirasituskokeen aikana mitattu insuliinineritys oli keskiarvoa pienempi, riski sairastua T2D:een oli merkittävästi lisääntynyt, ja diabetes-sukuhistoria kaksinkertaisti tämän riskin (7).

deksin kvartiilien mukaan. **KUVASTA 2** voidaan havaita, että painoindeksi oli sitä suurempi, mitä suurempi oli T2D:n riski, ja tämä riski kaksinkertaistui, jos perheessä oli T2D:ta. Haiman insuliininerityskyky on myös tärkeä ennustava tekijä. Jos henkilön glukoosirasituskokeen aikana mitattu insuliinineritys oli keskiarvoa pienempi, riski sairastua T2D:een oli merkittävästi lisääntynyt, ja diabeteksen sukuhistoria kaksinkertaisti tämän riskin.

T2D:lle altistavat geenivirheet

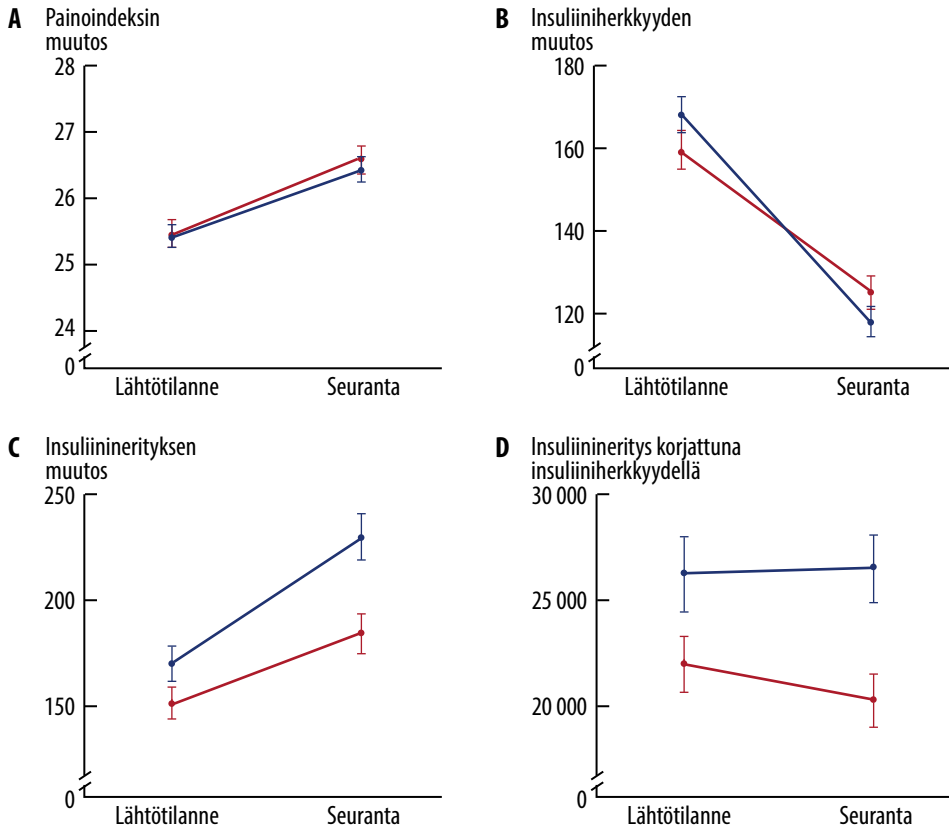
Olemme etsineet T2D:lle altistavia geenivirheitä 1990-luvulta alkaen. Tänä aikana geeniteknologian kehitys on ollut merkittävää. Aluksi tehtiin kytkentäanalyyskejä, joiden resoluutio oli melko huono (nähtiin korkeintaan 10 % ihmisen kolme miljardia emäsparia käsittävistä genomista). Läpimurto tuli vuonna 2007, jolloin julkaisimme ensimmäisen koko genomien kartoituksen (genome-wide association study, GWAS) T2D:lle altistavista geeneistä (8). Nyt voitiin nähdä peräti 75 % genomista. Science-lehti kutsui GWAS-tekniikkaa myös vuoden läpimurroksi. Tästä tekniikka on yhä kehittynyt, ja nyt voidaan lukea (sekvensoida) genomien kaikki kolme miljardia kirjainta viikon kuluessa – tällainen diabetesprojekti on äskettäin saatu valmiiksi

enimmäkseen suomalaisia potilaita käsittävässä potilasaineistossa (GoT2D).

Nykyään tunnetaan yli sata geenivarianttia, jotka lisäävät T2D:n riskiä. Valtaosa niistä heikentää haiman saarekesolujen kykyä tuottaa insuliinia. Hyvä uutinen on, että olemme oppineet paljon uusista vaikutusmekanismeista, huono uutinen taas se, että nämä variantit selittävät T2D:n perinnöllisyydestä korkeintaan 15 %.

Perimä huonontaa kykyä lisätä insuliinineritystä kompensoimaan insuliiniresistenssiä

KUVASSA 3 esitetään yhteenveto geenitutkimuksemme tuloksista ja siitä, miten suuri ja pieni geneettinen riski vaikuttivat painoindeksiin sekä insuliiniherkkyyden ja insuliininerityksen muutoksiin Botnia-tutkimuksessa noin kymmenen vuoden seurannan aikana. Suuren riskin ryhmään kuuluivat ihmiset, joilla oli eniten riskivariantteja (ylin kvartiili). Alin kvartiili taas edustaa pienimmän riskin ryhmää. Kuten kuvasta havaitaan, diabetesgeeneistä riippumatta suuri osa väestöstä lihoo vuosien myötä, minkä seurauksena insuliiniherkkyyden huononee. Perimän vaikutus näkyy siinä, miten pystymme reagoimaan insuliiniherkkyyden muutokseen lisäämällä insuliinineritystä: ihmiset, joiden geneettinen riski on pieni, pystyvät



KUVA 3. Suuren geneettisen riskin ryhmään (punainen käyrä) kuuluvat ihmiset, joilla on eniten riskivariantteja (ylin kvartili) ja pienen riskin ryhmään taas alimpaan kvartiiliin kuuluvat (sininen käyrä). Tutkimukseen osallistuneista 2 700 ihmisestä 150 sairastui diabetekseen kymmenen vuoden seurannan aikana. **A)** Painoindeksin muutos. **B)** Insuliiniherkkyyden muutos. **C)** Insuliininerityksen muutos. **D)** Insuliinineritys korjattuna insuliiniherkkyydellä (disposition index, DI) (7).

tähän suuren riskin ryhmään kuuluvia ihmisiä paremmin ja välttyvät diabetekselta. Tämä ero ryhmien välillä korostuu, jos insuliinineritys korjataan insuliiniherkkyydellä (disposition index, DI): ihminen, joka ei pysty lisäämään insuliinineritystään niin paljon kuin insuliiniresistenssi vaatii, sairastuu siis diabetekseen. Tilanne on hyvin samanlainen kuin raskauden aikana. Raskauden edetessä insuliiniherkkyys heikkenee, ja naisen insuliininerityksen tulee 2–3-kertaistua, jotta veren glukoosipitoisuus pysyisi normaalina.

Harvinainen geenivariantti suojaa diabetekselta

Noin vuosi sitten löysimme Pohjanmaan Botnia-perheistä harvinaisen variantin *SLC30A8*-

geenissä, joka koodaa erästä sinkinkuljetusproteiinia (9). Tauteja eivät yleensä aiheuta geenit vaan nimenomaan geenien koodaamat proteiinit, ja sinkillä onkin tärkeä rooli muun muassa insuliininerityksessä. Yhdessä Broad-instituutin ja Pfizer-lääkeyhtiön kanssa etsimme harvinaisia geenivariantteja sekvensoimalla tunnettuja T2D:een liittyviä geenejä (tutkimalla koko geenisekvenssin yleisten varianttien seulonnan sijaan). Tällä kertaa verrokeiksi valittiin vanhoja ja ylipainoisia ihmisiä, joilla oli kaikki T2D:n riskitekijät, mutta jotka eivät kuitenkaan olleet sairastuneet; valitut potilaat taas olivat sairastuneet diabetekseen varhain. Yllätykseksemme emme löytäneet potilailta uusia riskivariantteja, mutta löysimme verrokeilta hyvin harvinaisen suojaavan geenivariantin. Tämä variantti huonontaa

sinkinkuljettajan toimintaa, mutta emme vielä tiedä, miten se suojaa diabetekselta. Variantti on hyvin harvinainen, ja sitä löytyi lähes yksinomaan Botnia-alueelta, ei muualta Suomesta eikä Euroopasta. Onneksemme deCODE-ryhmä Islannissa oli löytänyt samasta geenistä toisen harvinaisen variantin, joka myös huonontaa sinkinkuljettajan toimintaa, pienentää veren glukoosipitoisuutta ja suojaa T2D:lta.

Valtaosalla väestöstä on T2D:lle altistavia riskivariantteja

Valtaosa yli sadasta T2D:lle altistavasta riskivariantista on syntynyt hyvin kauan, jopa satoja sukupolvia sitten. Tämä edellyttää, että niiden vaikutuksen on oltava pieni, koska muuten ne olisivat hävinneet ihmisen evoluution aikana. Ne ovat myös hyvin yleisiä, sillä riskivarianttien esiintyvyys suomalaisessa väestössä on noin 54 %, mikä tarkoittaa, että enemmistöllä on diabeteksen riskigeenimuotoja. Valtaosa on myös kohdannut 2–3 viime sukupolven aikana yhteiskunnan ja elämäntapojen muutoksia. Voi jopa olla niin, että T2D ja lihavuus edustavat nykyään ”normaalitilannetta” ja suojaavat variantit määräävät, ketkä sairastuvat tai eivät sairastu. Ehkä tulisikin etsiä suojaavia variantteja pikemmin kuin riskivariantteja.

Lisääkö melatoniini riskivarianttien kantajien diabetesriskiä?

Muutama vuosi sitten julkaisimme raportin, jossa osoitimme, että variantti melatoniinireseptori 1B:ssä (MTNR1B) huonontaa insuliinineritystä ja lisää T2D:n riskiä (10). Totesimme myös, että riskivariantin kantajilla oli haiman saarekesoluissa enemmän melatoniinireseptoreja kuin muilla, mikä viittasi siihen, että ylimäärä melatoniinia tai sen reseptoreja voi lisätä T2D:n riskiä. Testasimme tätä hypoteesia insuliinia tuottavassa solulinjassa: kun solun glukoosipitoisuutta lisättiin normaalitilanteessa, insuliinineritys moninkertaistui, mutta jos soluille annettiin myös melatoniinia, näin ei käynytkaan.

YDINASIAT

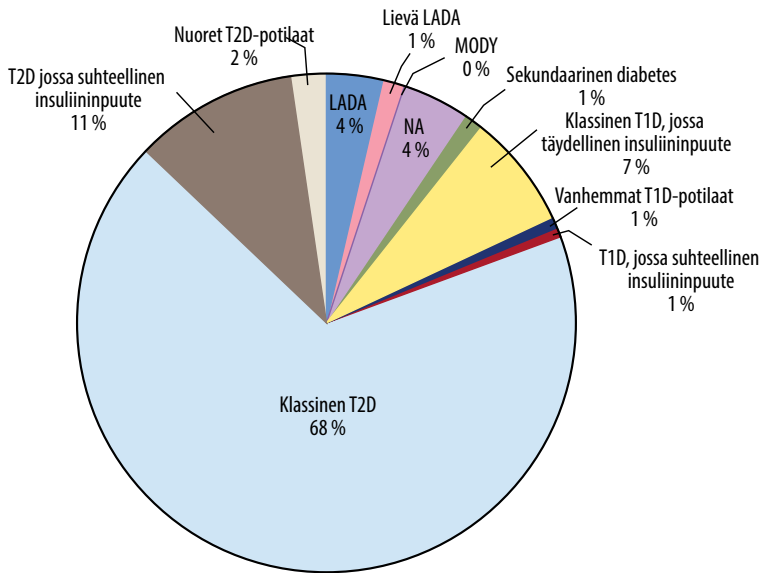
- ▶ Tyypin 2 diabetes on nopeimmin lisääntyvä sairaus maailmassa.
- ▶ Nykyään tunnetaan yli sata geenivarianttia, jotka lisäävät riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen.
- ▶ Ihminen, jonka insuliinineritys ei lisääny niin paljon kuin insuliiniresistenssi vaatii, sairastuu diabetekseen.
- ▶ Diabeteksen kirjo muuttuu.

Päätimme myös tutkia, heikentääkö melatoniini insuliinineritystä ihmisillä, joilla on *MTNR1B*-geenin riskivariantti. Käynnistimme tutkimuksen, jossa verrataan ihmisiä, joilla on kaksi kopiota joko riskivariantista tai normaalivariantista siihen, miten kolmen kuukauden melatoniinihoito vaikuttaa heihin. Alustavien tulosten mukaan melatoniini huononsi merkittävästi insuliinineritystä riskivariantin kantajilla. Herää siis kysymys, onko olemassa ryhmä ihmisiä, joiden pitäisi varoa yleisesti unilääkkeenä käytettyä melatoniinia; esimerkiksi se kolmasosa väestöstä, jolla on riskivariantti. Pitäisi myös tutkia, voidaanko insuliinineritystä parantaa estämällä melatoniinin vaikutusta?

Miksi ihmisen elimistössä ylipäänsä on melatoniinia? Luulisi, että sillä täytyy olla jokin muukin tehtävä kuin suojata aikaerorasitukselta. Melatoniini on yön hormoni, sen pitoisuus on pimeän aikana suuri ja päiväsaikaan pieni. Onko melatoniinin fysiologinen tarkoitus yksinkertaisesti suojata meitä öisin liian pieneltä veren glukoosipitoisuudelta estämällä osittain glukoosipitoisuutta pienentävää liiallista insuliinineritystä?

Diabeteksen muuttuva kirjo

Kaikki nämä tutkimukset ovat lähteneet siitä, että T2D on yhtenäinen sairaus, mutta onko asia todella näin? Tehdessäni väitöskirjaa T2D:n heterogeenisuudesta 1980-luvun alus-



KUVA 4. Diabeteksen kirjo muuttuu. ANDIS-projektin (Alla Nya Diabetiker i Skåne) alustavat tulokset. T1D, T2D = tyyppin 1 tai 2 diabetes, LADA = aikuisen piilevä autoimmuunidiabetes, MODY = nuoruusiässä alkava aikuistyyppinen (suhteellisen lieväoireinen) diabetes

sa, tunnettiin lähinnä kaksi diabetestyyppiä: potilaista 10–15 % oli tyyppin 1 diabeetikoita ja loppujen otaksuttiin olevan T2D-potilaita (11).

Väitöskirjaa tehdessäni huomasin, että jaottelu ei ole näin yksinkertaista, minkä seurauksena kuvasimme tyyppien 1 ja 2 diabetesten välimuodon, jolle yhteistyössä Tiinamaija Tuomen kanssa annoimme myöhemmin nimen LADA (latent autoimmune diabetes in adults) eli aikuisen hiipivä autoimmuunidiabetes (12, 13). Tämä diabetesmuoto on melkein yhtä tavallinen kuin tavanomainen T1D. Molekyyligenetiikan teknologian kehityksen myötä alkoi myös löytyä harvinaisia vahvasti perinnöllisiä diabetesmuotoja, esimerkiksi MODY (maturity onset diabetes of the young), mutta niiden esiintyvyys jäi alle yhden prosentin.

Onko tässä kaikki vai onko diabetes vielä heterogeenisempi kuin tämä yksinkertainen jako alaryhmiin antaa ymmärtää? Nykyiset diagnostiset apuvälineet eivät ole antaneet mahdollisuutta sen selvittämiseen. Tähän asti diabetes on diagnosoitu vain yhden laboratoriomäärityksen eli glukoosipitoisuuden perus-

teella, mikä on oikeastaan yhtä karkeaa kuin yrittää diagnosoida infektioita mittaamalla kuumetta. Kyseessä on kuitenkin elinikäinen sairaus, jonka hoito Euroopassa maksaa vuosittain noin 5 000 € potilasta kohden ja kattaa yli 12 prosenttia sairaanhoitokustannuksista. Ehkä meillä olisi varaa panostaa hieman enemmän diabeteksen diagnostiikkaan. Pysyisimmekö pilkkomaan diabeteksen vielä useampaan alaryhmään ja ennustamaan taudin kulkua ja hoitoa, jos määrittäisimme esimerkiksi useampia aineenvaihduntatuotteita, merkkiaineita (esimerkiksi autoimmunitteettia osoittavia autovasta-aineita), insuliinineritystä kuvaavaa C-peptidiä tai geenivariantteja?

Asian selvittämiseksi käynnistimme muutama vuosi sitten Skånessa ANDIS-projektin (Alla Nya Diabetiker i Skåne, All New Diabetics in Scania) ja sen sisarprojektit Uppsalassa ja Vaasan keskussairaalaapiirissä (Direva). Näihin rekistereihin lisäsimme geenimarkkerien, metaboliittien ja muiden biomarkkereiden määrittämiä saadaksemme tarkemman kuvan diabeteksestä ja sen muodoista. Lisäksi rekisterit kytkettiin lääkehoitorekistereihin sekä potilaskertomuksiin, joista

voidaan muun muassa seurata laboratoriotuloksia pidemmältä ajalta. Yhdessä nämä kolme rekisteriä käsittävät jo yli 16 000 potilasta, joiden ikä vaihteli diabeteksen diagnosoituhetkellä 0–97 vuoden välillä.

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että diabeteksen kirjo on monimutkaisempi kuin mitä nykyinen yksinkertaistettu jako muutamaaan alaryhmään antaa ymmärtää (KUVA 4).

Lopuksi

Diabetes on jatkumo, jossa T1D ja T2D edustavat ääripäitä, mutta näihin ääripäihin kuuluu oikeastaan melko pien osa kaikista diabeetikoista. Valitettavasti lähes kaikki lääketutkimukset on tehty näillä ”ihannepotilailla”, joten valtaosalle potilaista ei löydy näyttöä lääkkeiden vaikutuksista. Tämän takia on tärkeitä pystyä tulevaisuudessa sijoittamaan kaikki potilaat oikeaan paikkaan jatkumolla, ennustamaan taudin kulkua sekä sitä, miten he hyötyvät tai eivät hyödy eri lääkkeistä. Toiveeni on, että nämä projektit auttaisivat meitä kehittämään diabetopotilaan täsmähoitoa eli GPS:n tapaisen diabeteksen tunnistamisjärjestelmän viimeistään kymmenen vuoden kuluessa.

Ehkä tärkein kokemukseni näinä vuosina on ollut se, että jos haluamme ymmärtää diabetesta kokonaisuutena, sen alaryhmien syntymekanismia ja näihin liittyviä ongelmia, ei riitä että näemme puut, vaan meidän täytyy nähdä koko metsä. Voi olla, ettemme ymmärrä kaikkea, mitä näemme, mutta näkeminen on ymmärtämisen edellytys. Tutkijalle nykyiset menetelmät tarjoavat melkein rajattomat mahdollisuudet, ainoa rajoitus on oma mielikuvitus. ■

Tauteja eivät yleensä aiheuta geenit vaan nimenomaan geenien koodaamat proteiinit

* * *

Kiitän Sari Kivikkoa avusta käsikirjoituksen valmistelussa sekä Botnia-tutkimusryhmää vuosien hienosta yhteistyöstä.

LEIF GROOP, LKT, professori, FiDiPro

Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds Universitet
Lunds Universitets Diabetescentrum
Suomen molekyyliiläketieteen instituutti (FIMM),
Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Heino AE, Niemineva KK. Observations on hereditary somatic diseases in Finland and their importance in the medical marriage guidance. *Acta Genetica et Statistica Medica* 1951;2:29–35.

2. Eriksson J, Forsén B, Häggblom M, Teppo AM, Groop L. Clinical and metabolic characteristics of type 1 and type 2 diabetes: an epidemiological study from the Närpes community in western Finland. *Diabet Med* 1992;9:654–60.

3. Isomaa B, Forsén B, Lahti K, ym. A family history of diabetes is associated with reduced physical fitness in the Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes (PPP)-Botnia study. *Diabetologia* 2010;53:1709–13.

4. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, ym. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes* 1996;45:1585–93.

5. Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M, ym. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *Am J Hum Genet* 2008;82:57–72.

6. Lyssenko V, Almgren P, Anevski D, ym. Predictors of and longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion preceding onset of type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:166–74.

7. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, ym. Clinical risk factors, DNA variants and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:2220–32.

8. Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research; Saxena R, Voight BF, ym. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007;316:1331–6.

9. Flannick J, Thorleifsson G, Beer NL, ym. Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes. *Nat Genet* 2014;46:357–63.

10. Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR, ym. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet* 2009;41:82–8.

11. Groop L. Heterogeneity of type 2 diabetes. A study of clinical, genetic, immunological and metabolic aspects. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 1982.

12. Groop L, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35–75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237–41.

13. Tuomi T, Groop L, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359–62.

Summary

Type 2 diabetes – hereditary destiny or punishment of the affluent society?

The pandemic of type 2 diabetes is threatening the entire world population. The number of obese people in the world has quadrupled over the last 30 years. It is clear that the human genome has not undergone such a rapid change, and thus alone does not explain the increased obesity. In fact, the rapidly changing society seems to be on a collision course with the genome. Through gene research we may hopefully learn the mechanisms by which the genome of some people makes them susceptible to type 2 diabetes while simultaneously protecting against the effects of unfavorable environmental factors and diabetes.