

# Diabetesfondens beviljade forskningsprojekt 2019

Diabetesfonden har 2019, gällande verksamhetsåret 2020, beviljat anslag om 25 miljoner kronor till 35 nya anslag som totalt delar på 12 785 000 kr, samt 30 stycken rekommenderade anslag som totalt delar på 12 215 000 kr. Nedan kan du läsa en kort populärvetenskaplig beskrivning av de projekt som beviljats nya anslag.

## Fettvävens roll i utvecklingen av typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdomar

Fetma och övervikt är starkt kopplad till utvecklingen av typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom. En viktig underliggande orsak tros vara en störd förmåga i fettvävens kapacitet att lagra fett vilket leder till fettinlagring i andra organ såsom lever, muskel och kärl. Trots intensiv forskning är de underliggande mekanismerna oklara vilket huvudsakligen beror på att det saknas långtidsstudier hos människa. Forskningsprogrammet i denna ansökan syftar till att identifiera fettvävsspecifika faktorer som är kopplade till långsiktig utveckling av diabetes och hjärtkärlsjukdom hos människa. Detta görs genom världsunika långtidsstudier som inkluderar välstuderade personer med eller utan förändringar i kroppsvikt där fettvävens funktion och globala gen- och proteinuttryck analyseras och sätts i relation till utveckling av eller skydd mot typ 2 diabetes och hjärtkärlsjukdom. I såväl publicerade som preliminära resultat har vi identifierat en rad olika faktorer med prediktivt och möjligt terapeutiskt värde vars kliniska betydelse vi nu vill bekräfta genom att studera deras effekter i våra olika egenutvecklade humana cellmodeller. Huvudfynd valideras i lämpliga djurmodeller förutsatt att regleringen liknar den hos människa. De övergripande målen är att identifiera riskmarkörer i fettväven/cirkulationen hos individer där specifika åtgärder inklusive operation och/eller medicinering är särskilt viktiga samt att identifiera möjliga terapeutiska mål i fettväven.

**Mikael Rydén 600 000 kr**

## Molekylära mekanismer och nya behandlingsstrategier av typ 2-diabetes

Prevalensen för typ 2-diabetes (T2D) ökar dramatiskt och T2D har blivit ett av de stora globala hoten mot hälsa. Intensiv forskning under det senaste decenniet har visat att ektopisk lipidinlagring utanför fettvävnaden aktivt bidrar till utvecklingen av insulinresistens vilket vidare leder till T2D. Att förstå de molekylära mekanismer som styr inlagringen av ektopiskt fett är därför av högsta vikt för att hitta nya metoder som effektivt förhindrar förekomsten samt förbättrar behandlingen av T2D. Vår senaste forskning i unika djurmodeller, humana celler samt omfattande patientmaterial har visat att serin/treoninkinas 25 (STK25) kontrollerar den dynamiska metabola balansen mellan lipidförbränning och lipidinlagring i perifera vävnader, och därmed har STK25 visat sig vara en nyckelregulator för ektopisk fettackumulering, kroppens insulinkänslighet samt utveckling av T2D. Vidare har vi identifierat selektiva och potenta farmakologiska hämmare av STK25, vilka potentiellt kan leda till en ny unik medicinsk behandling av T2D. Syftet med detta tvärvetenskapliga projekt är att på molekylärnivå förstå STK25:s roll i regleringen av lipidinlagringen, samt att validera STK25 som ett nytt målprotein för T2D-behandling. Studien bidrar till förståelse för de komplexa och integrerade signalvägar som reglerar insulinkänsligheten och de förändringar som leder till T2D. Projektet kan även ligga till grund för utvecklingen av nya behandlingar mot T2D, baserad på farmakologiska hämmare av STK25.

**Margit Mahlapuu 600 000 kr**

## Kalciumsignalering i de Langerhanska öarna i den levande organismen under normala förhållanden samt vid diabetes

Kalcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) utgör en viktig signal i kroppens alla celler under såväl fysiologiska betingelser som vid sjukdom. Information om hur  $\text{Ca}^{2+}$  signalen regleras på cellulär nivå i olika organ i den levande organismen saknas. Detta gäller även de Langerhanska öarna. En Langerhansk ö utgör ett komplett mikroorgan som består av insulinfrisättande beta celler, glukagonfrisättande alfa celler, somatostatinf frisättande delta celler, icke hormonfrisättande celler, ett rikt kapillärnät samt nerver,



vilka tillsammans utgör en funktionell enhet. Vi vill förstå hur Ca<sup>2+</sup> signalen reglerar funktionen och överlevnaden hos de olika cellerna i den Langerhanska ön hos människa och varför denna signal inte fungerar vid diabetes. Vi transplanterar Langerhanska öar från såväl möss som människa till främre ögonkammaren på möss och studerar dem genom att använda hornhinnan som ett naturligt kroppsfenster. Följande frågeställningar undersöks under normala och patologiska betingelser: Ca<sup>2+</sup> signalens betydelse vad det gäller interaktionen mellan hormonfrisättande celler, kapillärer och immunceller, Ca<sup>2+</sup> signalens förändring/formbarhet i relation till funktionen hos cellerna i den Langerhanska ön, Beta cellens spänningsberoende kalciumkanaler samt beta cellens Ca<sup>2+</sup> signalering på organell nivå. Genom att förstå Ca<sup>2+</sup> signalering i den humana Langerhanska ön kan vi identifiera mera specifika och effektiva farmakologiska principer för behandlingen av diabetessjukdomen och dess komplikationer.

**Per-Olof Berggren 437 000 kr**

### **Betydelsen av defekt hormonsekretion från Langerhanska ö-celler vid uppkomst av diabetes -fokus på miRNAs och genexpression nätverk**

Vår hypotes är att microRNA (miRNA) är inblandade vid utvecklingen av T2D, och att kunskap om miRNA kan användas för utveckling av läkemedel. Vidare avser vi undersöka hur miRNA kan mätas i blodet och kan användas som biomarkörer. MiRNA är små icke-kodande RNA-molekyler som kan inhibera uttrycket av proteiner. Vi är specifikt intresserade av att undersöka miRNA som är involverade vid utvecklingen av diabetes och som påverkar insulin- och glukagonsekretionen. 1) miRNA i humana Langerhanska öar och i enskilda alfa-och beta-celler kommer att mätas och kombineras med proteiners genuttryck i de Langerhanska öarna från samma donatorer. Kombination av miRNA, genuttryck och fenotypisk data gör det möjligt att bygga matematiska nätverk, varifrån vi kan få ny information om miRNAs roll i ö-cellerna vid utveckling av diabetes. 2) Uttrycket av specifika miRNA är förhöjt vid T2D. Genom att injicera specifika miRNA inhibitorer som kallas antagomirer förväntar vi oss att vi kan höja insulinsekretionen och sänka blodglukos. 3) Vi avser undersöka förekomst av miRNA och framförallt uttrycksförändring i blodprov från personer som senare utvecklat diabetes eller inte. Här hoppas vi att finna biomarkörer för att diagnostisera och förebygga uppkomst av T2D. Vi är övertygade om att detta projekt kommer att ge oss ökad kunskap om hur miRNA i alfa- och betaceller är involverade vid uppkomst av T2D. Vidare hoppas vi finna microRNA som kan användas för att förbättra diagnos och behandling av diabetes.

**Lena Eliasson 600 000 kr**

### **Cellers åldrande, insulinresistens och typ 2 diabetes**

Den globala epidemin av Typ 2 diabetes (T2D) orsakas av fetma som inducerar insulinresistens, vilken inte långvarigt kan kompenseras av ökad insulinsekretion. Stora kliniska studier har nu visat att insulinresistens inte bara är av betydelse för uppkomst av T2D utan även för risk att drabbas av dess komplikationer som njurskada och kardiovaskulär sjukdom. Fettväven spelar en avgörande roll för den ökade insulinresistens som ses vid fetma och är orsakad av att fettväven blir dysfunktionell och inflammerad när cellerna expanderar. Vi har också visat att förmågan att bilda nya fettceller är sänkt hos individer med genetisk risk för att utveckla T2D vilket gör individerna mer mottagliga för de negativa konsekvenserna av viktökning. Vi har under förra perioden funnit att en viktig orsak till detta är att stamcellerna i fettväven blir i ökad omfattning förändrade (åldrade/senescent) och frisätter substanser som hämmar normala celler från att utvecklas. Vi skall nu identifiera orsaker till detta och karakterisera vilka substanser som frisätts för att kunna motverka konsekvenserna. Våra data talar för att även andra celler i kroppen reagerar negativt på dessa substanser. Sammantaget kan ökad förståelse för senescence och dess orsaker leda till ny terapi och diagnostik av riskindivider.



**Ulf Smith 322 000 kr**

## **Rollen för kinaset SIK2 i insulins verkan på fettceller**

Om fettcellens förmåga att lagra fett är otillräcklig samlas i stället fett i andra vävnader, vilket kan leda till insulinresistens i dessa och i förlängningen diabetes. Insulin stimulerar lagring av fett genom att hämma fettnedbrytning (lipolys) i fettcellerna. En orsak till bristande fettlagring kan därför vara insulinresistens i fettcellen självt. En annan viktig roll för fettcellen är utsöndring av fettcellshormoner som främjar insulinkänslighet, till exempel adiponektin. Vi har upptäckt att nivån av proteinet SIK2 är sänkt i fettväv från individer med fetma och insulinresistens. När vi på farmakologisk väg hämmade SIK2 ledde detta till sänkt insulinverkan i cellerna. Tillsammans föreslår detta att sänkt SIK2-nivå kan bidra till uppkomst av insulinresistens i fettcellen och övriga kroppen. I detta projekt vill vi angripa frågorna: Vilka mekanismer ligger bakom SIK2:s förmåga att stimulera insulinverkan i fettceller? Vilken roll spelar SIK2 för hämning av lipolys och utsöndring av adiponektin, som svar på insulin? För att besvara dessa frågor kommer vi att på genetisk eller farmakologisk väg förändra nivån/funktionen av SIK2 i mänskliga fettceller och därefter undersöka vilka effekter detta får på de olika proteinerna i insulins signalkedja, samt på förmågan hos insulin att hämma lipolys och stimulera adiponektin-frisättning. Kunskap om hur SIK2 främjar insulin-verkan i fettceller, kan i förlängningen leda till att nya strategier för behandling av diabetes kan utvecklas.

**Olga Göransson 322 000 kr**

## **Moderna roller för ett gammalt system: komplementproteiner reglerar autofagi och insulinsekretion i betaceller.**

Detta projekt strävar att förstå mekanismer bakom vårt oväntade fynd att en del av vårt försvarssystem mot infektioner finns inuti pankreatiska betaceller och påverkar deras viktigaste funktioner. Detta kan även ge en djupare förståelse av underliggande mekanismer för en av våra vanligaste svåra folksjukdomar, typ 2 diabetes. Vi utsätts ständigt för sjukdomsframkallande mikroorganismer. Men tack vare bl.a. ett medfött försvar leder det inte alltid till infektion. En del av detta försvar går under namnet komplementsystemet, och denna del omfattar ett 40-tal proteiner som finns i stora mängder i blodet där de försvarar kroppen mot attacker från exempelvis virus och bakterier. Det nyskapande i vårt projekt rör kopplingen mellan komplementsystemet och pankreatiska betaceller samt diabetes. En unik aspekt är vi kartlägger komplementsystem utanför blodet, inuti celler i kroppens organ med mål att finna dess intracellulära funktioner. Vi kommer att undersöka sådana nya komplementfunktioner i betaceller vars viktigaste funktion är att producera insulin för att hålla blodsockret på en jämn nivå efter måltid vilket påverkas av komplementkomponenter. Denna process är störd vid typ 2 diabetes. Vi hoppas att förstå bättre hur grundläggande mekanismer i betaceller påverkas av komplementproteiner vilket i längden kan ha praktiska kliniska tillämpningar.

**Anna Blom 600 000 kr**

## **Mechanisms of dementia associated to type 2 diabetes**

Type 2 diabetes (T2D) increases the risk of dementia, and both are recognised as public health priorities. Dementia represents an enormous economic and social burden, and is the 5th cause of death. It is estimated that dementia affects 150,000 people in Sweden, and this figure is expected to increase by over 50% by 2050. Despite the availability of expensive medication for relieve of symptoms, currently there is no therapy available to halt dementia progression. Better



Understanding of early mechanisms of dementia will contribute to advance the development of future therapies, or the repurposing of existing drugs. Insulin controls neuronal functions, and has been proposed to also control glucose uptake by brain cells. Glucose is the primary fuel of the brain, and defects in glucose metabolism cause brain dysfunction. In this project, we will deeply investigate mechanisms by which insulin regulates brain metabolism, as well as their role in dementia. It is also known that cannabinoid receptors control neuronal activity and energy metabolism, and modulate insulin signalling. Therefore, this project is also designed to investigate the crosstalk between the endocannabinoid system and insulin signalling. Ultimately, observations from this scientific work will allow to design a novel protective strategy to improve memory and prevent or halt dementia, namely in T2D. In this project, we will test such therapy in established T2D models.

**Joao Duarte 437 000**

### Identifiering av små molekyler som stimulerar delning av beta-celler vid diabetes

Det är allt fler i vårt samhälle som drabbas av diabetes, vilket belyser nödvändigheten av forskning som förklarar vad som orsakar uppkomsten av denna sjukdom, samt nya effektiva behandlingsmetoder. Diabetes kan behandlas med injektioner av insulin, men ett alternativ till insulininjektioner skulle kunna vara en behandling som ökade antalet insulinproducerande beta-celler i bukspottkörteln för att reglera blodsockret. För att möjliggöra analys ett stort antal läkemedel, proteiner och gener, används zebrafisk för screening. Zebrafiskarna är genomskinliga vilket gör det lätt att studera dess utveckling i ett mikroskop, och eftersom zebrafiskens genetiska kod också är känd utgör de ett värdefullt modellsystem. Dessa fiskar är dessutom på sätt och vis primitiva, eftersom de endast har en langerhans ö finns (dvs endast en gruppering av insulinproducerande beta-celler). Det underlättar studier av hur nya beta-celler kan formeras efter

att antalet beta-celler minskats, liknande initieringen av diabetes i människa. Studierna som är beskrivna i denna forskningsplan strävar alltså till att utröna vilka signaler som kan stimulera insulinproducerande beta-celler att dela sig och bli fler. Vi kommer både att screena efter nya möjliga terapier, liksom följa upp de två mest intressanta faktorerna som vi redan identifierat genom att studera effekter i mus och människa. Resultaten kan visa sig utgöra en viktig pusselbit till en grund för framtida behandlingar av diabetes.

**Olov Andersson 437 000 kr**

### Kan icke-kodande RNA-molekyler förklara kopplingen mellan farligt buk fett och diabetes typ 2?

Fetma är en viktig riskfaktor för diabetes typ 2. Vår hypotes är att RNA molekyler som inte kodar för proteiner (lncRNA) utgör en länk mellan störd fettvävsfunktion vid fetma och diabetes. Detta projekt avser att besvara följande frågor; är nivåerna av specifika lncRNA i buk fett relaterade till vikt förändring över tid? Kan lncRNA i fettväven mediera en del av ärftligheten för diabetes? Vilken effekt har specifika lncRNA på fettcellernas funktion? I det longitudinella projektet kommer vi att studera två kohorter; en bestående av vuxna män och kvinnor som har undersökts med 13 års mellanrum, och en annan bestående av feta kvinnor som har genomgått fetmakirurgi och sedan följts upp efter 2 och 5 år. I genetikstudien kommer vi att överlappa resultat från en stor studie vi har gjort av genetisk reglering av fettomsättning och fettcellsstorlek, men publika genetiska studier av diabetes för att se om kända genetiska loci för diabetes medierar sin effekt i fettväven. Slutligen kommer vi i experimentella studier att kartlägga effekten av specifika lncRNA på fettcellsfunktioner som lipidomsättning och nybildning av fettceller, och molekylära mekanismer



## Diabetesfonden

varigenom lncRNA utövar sin funktion. I bästa fall kan detta projekt leda till identifiering av nya behandlingsmål för fetma och diabetes.

**Ingrid Dahlman 322 000 kr**

### Avbildning av beta celler med PET bildtagningsteknik

Forskningsprojektet använder bildtagningstekniken Positron Emissions Tomografi (PET) för att avbilda insulin-producerande beta celler i bukspottskörteln. Mängden beta celler minskar vid både typ 1 och typ 2 diabetes. Idag finns ingen direkt metod att undersöka mängden beta celler i en patient. För att uppskatta mängden beta celler tittar läkaren istället på t.ex. mängden insulin i blodprov från patienten. Denna metod är dock ibland missvisande, då förändringar i mängden beta celler inte alltid avspeglas i blodprovet. Utvecklingen av nya metoder för avbildning av beta celler skulle därför vara av stor hjälp vid utveckling av nya läkemedel för diabetes.

För att avbilda de kroppsegna beta cellerna ska vi använda radioaktivt märkta molekyler. Dessa är designade för att märka in ett nyupptäckt mål-protein, som är uttryckt specifikt i beta cellerna. Förhoppningen är att denna nya avbildningstekniker ska kunna användas till att undersöka nya metoder för att öka andelen öar i kroppen (t.ex. genom läkemedel eller ö-transplantation) eller metoder som syftar till att stoppa utvecklingen av diabetes i ett tidigt skede.

**Olof Eriksson 437 000 kr**

### Nya mekanismer för reglering av kroppens ämnesomsättning

Kroppen kan anpassa sin funktion för att bättre klara av olika påfrestningar som t ex fysisk träning och viktuppgång. Det övergripande målet med projektet är att identifiera nya behandlingsstrategier för diabetes genom att undersöka mekanismerna för två av dessa funktionsanpassningar:

1. Fysisk träning leder till en dramatisk ökning av metaboliten succinat i blodbanan, och vi har nyligen funnit att en sådan succinatökning stimulerar sockerupptaget i muskel. Genom musstudier kommer vi att undersöka om detta är en mekanism som kan utnyttjas för att behandla typ 1- och/eller typ 2-diabetes.

2. Kvinnor lagrar vanligtvis in överskottsenergi som underhudsfett i rumpa och lår medan män ofta lagrar in överskottet som fett i bukhålan. Bukfetma ökar risken för typ 2-diabetes. Således är det betydelsefullt att kartlägga de faktorer som styr fettdistributionen i kroppen. Fettcellerna i underhuden hålls samman av rigida kollagensträngar som sannolikt utgör ett hinder för effektiv expansion av underhudsfettet. Vi har dock upptäckt att dessa kollagensträngar löses upp när underhudsfettet expanderar. Genom studier av olika musmodeller kommer vi att utröna mekanismen för hur dessa kollagensträngar löses upp och huruvida denna process är mer effektiv hos honor, vilket därmed ger en möjlig förklaring till könsskillnaden i fettdistribution. I framtiden hoppas vi att kunna påverka inlagringen av fett så att den sker på "rätt plats" dvs. under huden för att minimera risken för typ 2-diabetes.

**Ingrid Wernstedt-Asterholm 437 000 kr**

### VEGF-B signalering vid diabetiska komplikationer

Dystra siffror förutspår att diabetes mellitus (både typ-1 och typ-2) kommer att öka kraftigt under de närmsta 20 åren till att inbegripa över en halv miljard människor världen över. Kardiovaskulära



sjukdomar (t.ex. hjärtinfarkt och stroke), fettlever och cirros (ej alkoholberoende) samt diabetisk njursjukdom är kända komplikationer till diabetes, med minskad livskvalitet och för tidig död som följd. Nuvarande behandlingsstrategier har begränsad effekt på diabetiska komplikationer vilket understryker behovet av nya angreppssätt. Fettinlagring i blodkärl och organ anses utgöra en underliggande orsak till insulinresistens vid typ-2 diabetes och det metabola syndromet. Vi har identifierat ett protein (VEGF-B) som reglerar transporten av blodfetter genom blodkärlsväggen och därmed vävnaders benägenhet att ansamla fett. Vi har tidigare visat att blockering av VEGF-B leder till minskad fettinlagring och mildare sjukdomsutveckling i experimentella diabetesmodeller. Det övergripande syftet med forskningsprogrammet är att vidare undersöka molekylära, cellulära och organspecifika mekanismer som regleras av VEGF-B samt konsekvenserna av patologisk fettinlagring vid olika diabetiskomplikationer. Det slutgiltiga målet är att translatera våra fynd till en kliniskt användbar behandling för denna patientgrupp.

**Ulf Eriksson 437 000 kr**

### **Fysiska, psykologiska och socioekonomiska effekter av barn- och ungdomsdiabetes i Sverige – longitudinella**

I det Svenska Barndiabetesregistret registreras barn under 15 år som drabbas av typ 1 diabetes. Registret har funnits sedan 1977. Från starten till år 2005 sågs en fördubbling av antalet insjuknade per år, därefter har ca 700 barn per år insjuknat. Nu finns ca 20000 personer i registret. Genom sammankoppling mellan det Svenska Barndiabetesregistret och andra nationella register finns information om bland annat läkemedelsbehandling, sjukhusvård, dödsfall, utbildning och etablering på arbetsmarknaden, samlad i en databas. Dessa data är anonyma, inte kopplade till individen, och analyseras alltid på gruppnivå. Med hjälp av databasen studerar vi hur många patienter som drabbas av typ 1 diabetes och variationer över tid. Vi studerar även effekterna av typ 1 diabetes, både akuta och långsiktiga komplikationer. En viktig del av forskningen handlar om njursvikt till följd av diabetes, vilket är en mycket allvarlig komplikation, som vi glädjande nog kan se följer en minskande trend. Andra fokusområden är hälsoekonomiska analyser av diabetes effekter på individen, familjen och samhället, samt utveckling av nya statistiska metoder för att bättre kunna analysera de data som finns till hands. Denna befolkningsbaserade databas, med 40 års uppföljningstid, har unika möjligheter att på djupet undersöka effekterna på kort och lång sikt av att få typ 1 diabetes i barndomen. Resultaten från denna forskning kommer att ge viktig kunskap som ökar möjligheten att påverka sjukdomens effekter.

**Anna Möllsten 437 000 kr**

### **Diabetes typ 2 i låg-, medel-, och höginkomstländer (PURE-studien) - vad orsakar stora skillnader i riskfaktorer och förekomst?**

Förekomsten av diabetes typ 2 varierar starkt mellan olika länder med olika ekonomiska och sociala förutsättningar, men sambanden mellan var man har sin hemort och risken för diabetes är långt ifrån enkla, där t ex Kina har högre diabetesförekomst än Sverige, trots färre med övervikt och fetma. Prospective Urban Rural Epidemiologic study (PURE-studien) innefattar uppföljningsdata för över 150,000 personer från låg-, medel-, och höginkomstländer (HIC, MIC, och LIC) med en noggrann kartläggning vid baseline av levnadsvanor, inklusive kostfaktorer och fysisk aktivitet, utbildning och bostadsförhållanden. Deltagarna har nu följts med upprepade återundersökningar i över 10 år och över 6,000 personer har utvecklat diabetes. Vårt centrum deltar med 4153 personer sedan 2005 där vi nu håller på med en 12-årsuppföljning. Vi avser att studera incidensen av diabetes i olika länder och hur mycket av den variation mellan personer och mellan länder som vi studerar som kan förklaras av modifierbara riskfaktorer. Genom avancerade statistiska metoder



## Diabetesfonden

(machine learning) där vi som enda centrum i PURE har ett unikt metodkunnande avser vi att kunna rangordna betydelsen av olika potentiella faktorer för utveckling av diabetes. Genom våra analyser avser vi att utveckla ny kunskap för att bättre kunna förebygga det lidande som diabetes typ 2 globalt ger upphov till. Vi söker en delfinansiering för fortsatt datainsamling och för forskartid för dr Araz Rawshani.

**Annika Rosengren 322 000 kr**

### En metod som möjliggör biokemiska analyser av de Langerhanska cellöarna i den levande organismen.

De insulinproducerande Langerhanska cellöarna spelar en avgörande betydelse för utvecklingen av diabetes. Forskning syftande till att avgöra hur biokemiska förändringar i cellöarna är relaterade till utvecklingen av diabetes har pga. teknologiska tillkortakommanden hitintills varit mycket utmanande, eller rent av omöjliga, att utföra in vivo (i den levande organismen).

Vibrationsmikrospektroskopiska tekniker, inkluderande Raman mikrospektroskopi, baserar sig på att varje molekyl har ett unikt vibrationsspektrum (eller fingeravtryck). Genom att tillämpa kraftfulla metoder för s.k. multivariat analys av vibrationsmikrospektroskopisk data, har vi utvecklat en helt ny metod med vilken förändringar i de öarnas biokemi kan studeras in vivo och över tid. Detta genom att transplantera Langerhanska cellöar till ögats främre kammare och utnyttja hornhinnan som ett fönster. På så vis kan för första gången förändringar i cellöarnas biokemi studeras brett i diabetismodeller och/eller som svar på stimuli, t.ex.. i form av antidiabetiska mediciner eller andra molekyler. Vi vill nu för första gången implementera dessa tekniker genom 1/ studier av artificiella sötningsmedels (eventuella) effekt på (förändringar) i öarnas biokemi respektive 2/ öarnas anpassning till en diabetisk miljö i en djurmodell för typ 2 diabetes. Förutom ny mekanistisk kunskap avseende utvecklingen av diabetes kommer denna nya teknologi att öppna upp för en mångfald av analyser av stor betydelse för diabetesforskningen.

**Ulf Ahlgren 322 000 kr**

### Innovativa sätt att bevara kvarvarande egen insulinsekretion, särskilt intralymfatisk behandling med GAD-alum

Typ 1 diabetes (T1D) är den vanligaste, livshotande, obotliga sjukdomen som drabbar barn och ungdomar i Sverige. Trots intensiv modern behandling, så leder T1D till allvarliga, ibland dödande komplikationer. Vi vet att även ganska obetydlig kvarvarande funktion av de celler (betacellerna) som producerar insulin och c-peptid, ger ökad livskvalité, behandlingen blir lättare, risken för komplikationer och dödlighet minskar. Under senare decennier har behandling med autoantigen. ex GAD (Glutaminsyredecarboxylas), visat lovande resultat, och därför gör vi fortsatta studier. Vi utvärderar resultatet av en pilotstudie med 20 barn med T1D i åldern 12-18 år där GAD gavs under huden Dag 15 och 45 + Vitamin D Dag 1-450 + Etanercept Dag 1-90 ( effektivt vid reumatisk sjukdom),. Vi prövar också att ge GAD i ny administrationsväg Dag 30,60,90 (+Vitamin D Dag 1-120). En pilotstudie med 12 patienter har visat uppseendeväckande goda resultat publicerat i den ansedda tidskriften New England Journal of Medicine, vilket gör att vi nu påbörjat en fullskalig dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad studie på 106 patienter. Om denna studie bekräftar fynden i vår pilotstudie, så bör vi för första gången ha en ofarlig och smidig behandling för att hejda sjukdomsprocessen vid Typ 1 diabetes. Detta kan bli till stor glädje för patienter och samhälle, och dessutom bli inledningen på en väg att med ytterligare effektivisering få fram en behandling som faktiskt botar vissa patienter.

**Johnny Ludvigsson 342 000 kr**



## **Cytoskelettets betydelse för fettcellsfunktion vid begynnande insulinresistens: kartläggning av molekylära mekanismer för framtida läkemedelsutveckling**

Typ 2 diabetes och fetma kännetecknas av en insulinresistens, vilket innebär att trots att insulin frisätts så svarar inte målcellerna som de ska, vilket leder till försämrat upptag av fett och socker. Vad som orsakar insulinresistens och därmed typ 2 diabetes är ännu oklart, man vet dock att fettvävens funktion inverkar på hela kroppens metabola status. Jag leder en forskargrupp vid Lunds universitet, och vi bedriver experimentell cellbiologisk forskning med fokus på mekanismer som styr fettcellens funktion. Vi har nyligen funnit att cytoskelettet drastiskt förändras i samband med att fettcellerna expanderar. Med hjälp av sofistikerade mikroskopimetoder ska vi studera om denna förändring kan kopplas till försämrad insulinrespons. Vidare vill vi kartlägga mekanismer kring fettinlagring, med fokus på bildning av små fett droppar vid cellytan, och om det antidiabetiska läkemedlet Rosglitazon påverkar denna process. Parallellt med vår experimentella forskning arbetar vi med att sammankoppla olika molekylära mekanismer genom att bygga upp matematiska modeller utifrån våra data. Målet är att bygga en helkroppsmo­dell som förklarar interaktionen mellan olika vävnader, och förstå hur detta förändras vid utvecklandet av typ 2 diabetes. Sammantaget är min forskning av största vikt för att finna faktorer som inverkar på fettcellens funktion, både normalt och vid insulinresistens, vilket är nödvändigt för att förbättra behandling och utveckling av nya läkemedel mot typ 2 diabetes.

**Karin Stenkula 322 000 kr**

## **En human modell för att studera en roll för melatoninreceptor i reglering av insulin och glukagonsekretion**

Typ 2 diabetes är ett faktum när kroppens insulinproducerande celler ( $\beta$ -celler) i bukspottskörteln slutar fungera. Insulin är ett livsviktigt hormon som reglerar blodsockernivåerna i kroppen. Melatonin är ett annat hormon som produceras i hjärnan och reglerar sömn och vakenhet. Melatonin är också viktigt för att kontrollera ämnesomsättningen och tros spela en viktig roll för utvecklingen av typ 2 diabetes, men exakt hur är ännu delvis oklart. Två molekyler kan binda melatonin och medierar dess signal till olika celler och vävnader i kroppen. Båda dessa molekyler finns på  $\beta$ -celler, men även på  $\alpha$ -celler som frisätter glukagon; ett hormon som är viktigt för att mobilisera energi från levern ut i blodbanan. I nuläget är mekanismerna för hur melatonin reglerar frisättningen av insulin och glukagon oklara. Stamceller från mänskliga hudbiopsier kan transformeras till  $\alpha$  and  $\beta$ -lika celler. Dessa kan modifieras genetiskt så att de molekyler som binder melatonin kan tas bort helt ur cellernas arvs­massa. På så vis kan vi studera vad som händer om melatonin inte kan påverka  $\alpha$  and  $\beta$ -celler. Härigenom kan vi studera funktionen av melatonin på utsöndring av respektive hormone i en mänsklig cell och förstå den roll som melatonin spelar i uppkomsten av typ 2 diabetes. Dessutom har vi genererat en unik modell för att studera hur olika farmakologiska preparat kan bidra till att öka funktionen av  $\beta$ -celler och därmed möjligheten att utveckla nya läkemedel för sjukdomen.

**Malin Fex 322 000 kr**

## **Från biomarkörer, via mekanismer, till nya behandlingar**

Idag diagnostiseras diabetes utifrån ökade nivåer av endast ett ämne i blodet, sockerarten glukos. Detta ämne i sig beskriver inte de komplexa förändringar som sker i kroppen när diabetes utvecklas och ger ytterst få ledtrådar till nya metoder för att förebygga sjukdomen. I detta projekt avser vi att istället för att mäta enbart blodsockret även mäta flera hundra andra ämnen som bildas i vår



## Diabetesfonden

ämnesomsättning och vars nivåer förändras vid diabetes. Vi kommer att analysera blod från friska individer som i framtiden utvecklar diabetes och därmed karaktärisera förändringar i ämnesomsättningen som uppstår tidigt i sjukdomsutvecklingen. Vidare avser vi att analyser en population av diabetiker och undersöka skillnader i ämnesomsättningen mellan de som har en snabb eller långsam utveckling av sjukdomen, samt mellan de som utvecklar komplikationer och de som förblir komplikationsfria över tid. I våra analyser kommer vi att fokusera på ämnen vars nivåer är högre i friska, då dessa på ett mer rakt fram sätt kan användas för att förebygga sjukdomen. Slutligen kommer vi att undersöka hur dessa ämnen förändras vid tillbakagång av diabetes vid viktminskningskirurgi samt experimentellt hur de påverkar cellerna i våra kroppar. Detta projekt har unika möjligheter att bidra med ny kunskap kring ämnesomsättningen och dess förändring vid diabetes. Mer specifikt hoppas vi identifiera mekanismer som skyddar mot ett eskalerande blodsocker och utvecklandet av diabeteskomplikationer.

**Peter Spegel 322 000 kr**

### Genetiken bakom nya diabetessubtyper

Förra året definierade vi fyra nya subtyper av typ 2 diabetes och föreslog en ny klassificering av diabetes som fick stor uppmärksamhet internationellt. Målet med det här projektet är att använda genetik för att undersöka om de olika subtyperna är olika sjukdomar som orsakas av olika sjukdomsmekanismer och att utnyttja den minskade variationen i varje subtyp för att studera genetiken bakom diabeteskomplikationer och hur patienten svarar på behandling.

Specifika mål:

1. Att kartlägga genetiska riskvarianter för varje subtyp för att identifiera varianter som har olika effekt i subtyperna vilket skulle indikera skillnader i de underliggande sjukdomsmekanismerna.
2. Identifiera genetiska varianter som påverkar risken att få diabeteskomplikationer i varje subtyp för att undersöka om det finns skillnaderna mellan orsakerna till komplikationer.
3. Jämföra effekten av diabetesbehandling i subtyperna och identifiera genetisk variation som påverkar effekten av behandling och risken att drabbas av biverkningar.

Det här projektet skulle kunna bidra till att förändra hela forskningsfältet och hur vi ser på typ 2 diabetes. Om subtyperna visar sig orsakas av distinkta mekanismer skulle detta leda till att forskning skulle kunna utföras i mer homogena grupper, vilket skulle vara en stor fördel i såväl experimentella som genetiska och kliniska studier. Därmed kan det så småningom också leda till bättre behandlingsrekommendationer och nya läkemedel.

**Emma Ahlqvist 437 000 kr**

### Hur styrs den förhöjda blodsockernivån vid typ 2-diabetes - av hjärnan eller övriga kroppen?

Typ 2-diabetes (T2D), även kallad vuxendiabetes, orsakas vanligen av en kombination av nedsatt känslighet för insulin samt en otillräcklig insulin-produktion i kroppen. Flera olika läkemedel finns för behandling av T2D men hittills har inget av dem kunnat ge bot. Övervikt är en viktig riskfaktor för uppkomst av T2D. Det har visat sig att övervikts-kirurgi med sk gastric bypass (GBP) ger stor förbättring av ämnesomsättningen och förebygger (eller botar tillfälligt) T2D. Efter GBP får man en generellt sänkt socker-nivå i blodet. Detta tycks orsakas av ändringar i hjärnans avkänning och reglering av kroppens socker-nivåer. Det kan ske via ändrad nervaktivitet i vissa nätverk i hjärnan som påverkar bl a stress-hormoner. Omvänt kan hjärnan även inblandad vid själva uppkomsten av T2D. Förändringar i hjärnans avkänning och styrning av kroppens sockernivåer kan alltså bidra till



utveckling av sjukdomen. I vårt projekt belyses hjärnans förmåga att känna av och styra sockeromsättningen i kroppen - dels vid utveckling av T2D - dels vid förebyggande eller tillbakagång av T2D genom GBP-kirurgi. Vi undersöker personer som är friska, överviktiga och personer med, och vissa före och efter GBP-operation. Avbildning av hjärnan och övriga kroppen med sk PET och magnetkamera registrerar sockeromsättningen och olika hormoner mäts. Dessa studier förväntas ge ökade kunskaper om orsakerna till typ 2-diabetes. De bör även kunna ge uppslag till nya metoder att förebygga och behandla typ 2-diabetes.

**Jan Eriksson 437 000 kr**

### **Studier av genetiska nätverk på enskild cell nivå för att hitta nya sjukdomsmekanismer och behandlingsstrategier för typ 2 diabetes (T2D).**

De Langerhanska öarna spelar en nyckelroll i T2D men det är inte klarlagt exakt vilka cellulära funktioner som fallerar i vilken ö-celotyp. Ö-cellsforskning är nära ett genombrott tack vare celltypspecifik information om genuttryck med hjälp av single-cell RNA-sekvensering. Detta har lett till upptäckt av gener vars uttryck skiljer sig i varje celltyp vid T2D. De publicerade studierna saknar dock samstämmighet, funktionell validering, och analyserna begränsas till skillnader i uttryck av enskilda gener snarare än till biologiska processer. För att angripa problemet har vi utvecklat algoritmer som identifierar hela nätverk av gener vars inbördes koppling är påverkade vid T2D, utan att nödvändigtvis skillnad i genuttryck föreligger. På så vis har vi hittat majoriteten av all hittills känd beta-cellpatologi, och intressant nog ett flertal biologiska processer utan tidigare känd koppling till T2D. Nu kommer vi att testa dessa nätverk och deras betydelse för ämnesomsättningen i celler och djur. Vi drar nytta av det senaste inom molekylär genetik och dator-baserad biologi för att testa hur avstängning av olika gener påverkar uttrycket av övriga gener i nätverket. Vi kommer även att testa om gen-nätverken översätts till proteinnätverk med hjälp av mass-spektroskopi. Med denna strategi är vi unikt positionerade att identifiera de exakta biologiska processer som fallerar i varje ö-celotyp vid T2D, och därmed identifiera sjukdomsmekanismer som kan angripas med nya läkemedel.

**Nils Wierup 322 000 kr**

### **Samspelet mellan fetma, typ 2 diabetes och viktnedgång samt dess inverkan på strokeutfall**

Diabetes och övervikt är nära kopplade och båda är betydande riskfaktorer för stroke. Däremot är den prognostiska betydelsen av diabetes och övervikt efter en stroke osäker då en del epidemiologiska studier har visat att övervikt är associerad med bättre återhämtning. En ökad förståelse för betydelsen av diabetes och övervikt vid redan inträffad stroke är av stor vikt då 50 % av den svenska befolkningen är överviktig med hög risk att utveckla diabetes och därmed även hög risk att få stroke. Vidare är effekterna av viktnedgång på prognosen efter stroke okända. Det finns framför allt två läkningsmekanismer vid hjärnskador såsom stroke. Hjärnceller kan endera nybildas (neurogenes) eller nätverk av hjärnceller kan omorganiseras (neuroplastisitet). Betydelsen av dessa mekanismer vid stroke hos överviktiga diabetiker och hur viktnedgång påverkar är till stor del okänt. Detta projekt syftar till att, både i en fet musmodell och kliniskt, undersöka effekterna av övervikt/diabetes och viktnedgång för tillfrisknandet efter stroke och ger då värdefull ny kunskap kring prognosen vid stroke. De två läkningsmekanismerna neurogenes och neuroplastisitet studeras i detalj. Preliminära resultat visar att övervikt och diabetes ger minskad neurogenes och neuroplastisitet med sämre prognos efter stroke. Resultaten har stor potential att kunna påverka strokerehabilitering hos överviktiga och personer med diabetes

**Cesare Patrone 247 000 kr**

## **Virtuell vård - Morgondagens diabetesvård?**

En undersökning som Diabetesförbundets ungdomssektion gjort visar att fyra av tio patienter tänker på sin sjukdom mellan en och tio gånger i timmen. Frågan är om virtuell diabetesvård kan vara ett bra stöd för dessa ungdomar. På diabetesmottagningen vid Ersta sjukhus, Stockholm har det startats en virtuell mottagning. Grundtanken är att det ska bli lättare för unga med diabetes att nå sin diabetesmottagning för stöd och utbildning. En förstudie till denna ansökan har genomförts på sju unga vuxna som har använt den virtuella mottagningen. Resultatet pekar på att de som har börjat använda den virtuella mottagningen är mycket nöjda med denna form av vård. Syfte med föreliggande interventionsstudie är att utvärdera effekten av virtuell diabetesmottagning på behandlingstillfredsställelse, på livskvalitet och glykemisk kontroll hos yngre vuxna med diabetes typ-1. Studien är en randomiserad kontrollerad studie (RCT) med en kontrollgrupp enligt väntelistedesign. Deltagare som uppfyller inklusionskriterierna är i ålder mellan 18 och 26 år och som diagnostiserats med diabetes typ-1, samt är villiga att delta i studien kommer att randomiseras till antingen intervention eller till en vänteliste- kontrollgrupp. Innan start av virtuell mottagning kommer följande data att samlas in: behandlingstillfredsställelse, livskvalitet, HbA1c, Time in Range (TiR), längd, vikt, insulinbehov. Därefter samlas data in vid 6 resp 12 månader. 100 individer med diabetes typ-1 kommer att inkluderas.

**Janeth Leksell 322 000 kr**

## **Inverkan av livsstilsfaktorer på hur rytmer i blodsockerreglering & ämnesomsättningen påverkas negativt av störd sömn & skiftarbete**

Forskning har visat en koppling mellan de senaste årtiondenas explosionsartade ökning i folkhälsosjukdomar som fetma & följsjukdomar som typ 2-diabetes, och ökningen i de som sover för lite eller på oregelbundna tider. Fundamentala orsakssamband & mekanismer hos oss människor saknas delvis pga. experimentella utmaningar, bl.a. för hur dygnsrytmer interagerar med

livsstilsfaktorer såsom kost, en nyckelfaktor för blodsockerreglering. Mina nya studier visar att simulerat skiftarbete i människa ger upphov till vävnadsspecifika förändringar i muskel- och fettvävens genuttryck & genreglering (epigenetik), såväl som i deras ämnesomsättning, som är avgörande för att bibehålla en normal blodsockerkontroll. Dessa förändringar tycks orsakas genom påverkan på de s.k. "klockgener", vilka driver 24-timmars-rytmer i bl.a. ämnesomsättningen. Nu undersöker jag därför hur livsstilsfaktorer kan inverka på vävnaders molekylära dygnsrytmer i ämnesomsättningen & blodsockerreglering hos människor. Min hypotes är att dessa faktorer ger vävnadsspecifika störningar av genetiskt styrda molekylära dygnsrytmer, och att detta i sin tur bidrar till negativa förändringar i ämnesomsättningen, som dels ökar risken för, men som dels även förvärrar tillståndet för, de som redan lider av typ 2-diabetes. Mitt projekt kommer kunna kartlägga den grad som dygnsrytmerna i muskel- och fettväven i samspel med miljöfaktorer såsom kost styr kroppens ämnesomsättning & blodsockerreglering på kort liksom längre sikt.

**Jonathan Cedernaes 322 000 kr**

## **Att använda Diabetesenkäten i diabetesvården – Studier för införandet av ett digitalt verktyg i diabetesvården**

Genom att få information om hur personen mår och upplever sin diabetes och hur stödet från diabetesvården fungerar, ökar förutsättningarna att kunna förbättra vården och att bedriva en



## Diabetesfonden

personcentrerad vård. Nationella diabetesregistret (NDR) har tagit fram en enkät som mäter detta (patientrapporterade utfallsmått och erfarenhetsmått). Diabetesenkäten finns nu i en digital version som patienten kan nå via webben ([www.ndr.nu](http://www.ndr.nu)) efter inloggning med mobilt BankID eller engångslösenord. Vården kan som inloggad användare erbjuda enkäten och se resultat. Idag finns 40 pilotenheter runt om i landet som har börjat använda Diabetesenkäten. Projektet omfattar en intervjustudie där målet är fånga både patienters och vårdpersonals föreställningar, attityder till och erfarenheter av att använda digital teknik och en digital enkät och undersöka hur en digital diabetesenkät kan stödja patienters delaktighet i sin vård. Projektet omfattar också en studie som med utgångspunkt från lärdomar i de initiala intervjustudierna utforma och utvärdera en implementeringsstrategi för att stötta införandet av Diabetesenkäten i vården. Denna studie kommer genomföras på primärvårdsenheter och fokusera vårdpersonalen. Det är en förutsättning att vården börjar använda Diabetesenkäten för att den ska komma patienterna till del.

**Katarina Eeg Olofsson 247 000 kr**

### Molekylär inblick i muskeldysfunktion kopplat till fönstertittarsjuka vid fetma och typ II-diabetes

Komplikationer kopplade till typ 2-diabetes (T2D) är angelägna hälsoproblem världen över, däribland är perifer kärlsjukdom (även kallad fönstertittarsjuka) en av de allvarligaste konsekvenserna av T2D. Vid perifer kärlsjukdom får blodet det svårare att passera genom ådrorna vilket orsakar nedsatt muskelfunktion och kan resultera i underbensamputation och långvarig funktionsnedsättning. Vi är i behov av mer kunskap om diabetesrelaterad perifer kärlsjukdom samt nya behandlingsmetoder mot att förbättra muskelfunktionen hos patienter med T2D och perifer kärlsjukdom. Minskad mitokondriefunktion och minskad återhämtningsförmåga i musklerna har nyligen visats vara en viktig länk mellan T2D och perifer kärlsjukdom. Genom att inkludera patienter

med fönstertittarsjuka och T2D och musmodeller avser vi här att identifiera molekulära signaler som bidrar till utvecklingen av diabetesrelaterad fönstertittarsjuka och muskeldysfunktion. Därefter kommer vi att använda genetiska och farmakologiska knep för att manipulera dessa signaler och därmed förbättra skelettmuskelfunktionen vid diabetesrelaterad fönstertittarsjuka. Våra resultat kommer att leda till ökad förståelse hur molekulära signaler påverkar muskelfunktionen vid diabetesrelaterad fönstertittarsjuka, vilket är viktiga steg mot nya behandlingsmodeller för de drabbade patienterna.

**Johanna Lanner 247 000 kr**

### Studier på effektivitet och säkerhet av natrium-glukos kotransportör-2-hämmare med fokus på hjärtkärlsjukdom

Patienter med typ 2 diabetes löper betydligt ökad risk för hjärtkärlsjukdom. Kliniska försök har visat att tre nya diabetesläkemedel tillhörande klassen natrium-glukos-kotransportör-2 (SGLT2)-hämmare kan sänka risken för hjärtkärlsjukdom men det är oklart vilka effekter dessa läkemedel har hos patienter som behandlas i den kliniska vardagen; dessutom saknas direkta jämförelser mellan de tre läkemedlen inom klassen. Vi avser använda data från nationella hälsodataregister i Sverige, Danmark och Norge för att tillhandahålla information som hjälper läkare och patienter i val av diabetesläkemedel genom att undersöka risken för allvarliga hjärtkärlhändelser samt njurhändelser hos patienter som har fått behandling med SGLT2-hämmare i jämförelse med andra diabetesläkemedel, samt jämföra individuella SGLT2-hämmare mot varandra. Vi avser även att undersöka huruvida läkemedlen kan kopplas till vissa biverkningar. I analyserna beaktar vi olikheter mellan patienter som behandlats med olika läkemedel med avseende på andra sjukdomar och



faktorer som kan tänkas påverka risken för hjärtkärlsjukdom. Förebyggande av hjärtkärlsjukdom är en utav huvudpelarna för behandling av typ 2 diabetes. De nya läkemedlen som studeras här har snabbt blivit mycket populära och det är av stor vikt att ha information om dess förmåga att förhindra hjärtkärlsjukdom samt dess säkerhet. Resultaten från de planerade studierna förväntas vara av stort intresse för läkare, patienter och myndigheter världen över.

**Peter Ueda 270 000 kr**

### Humana pankreasutvecklingens betydelse för öcellsfunction

Transplantation av Langerhanska öar kan idag behandla och i vissa fall även bota typ 1 diabetes. Bristen på insulin-producerande betaceller förhindrar att denna allvarliga sjukdom kan behandlas/botas i större utsträckning. Utmaningen ligger i att bättre förstå hur kroppens celler kan styras till fungerande transplanterbara betaceller. För att lyckas med detta projekt måste cellerna styras enligt samma principer som under bildning av normala betaceller under fosterutvecklingen. Således är kunskap om hur betaceller bildas under fostrets utveckling av stor betydelse. Två möjliga strategier för att bilda insulinproducerande betaceller studeras för närvarande, antingen genom att differentiera omogna stamceller (iPS-celler, ES-celler) med hjälp av tillväxtfaktorer eller att omvandla somatiska celler till pankreatiska betaceller via transkriptionsfaktorer. Tyvärr är ingen av dessa metoder tillräckligt bra för att användas i patienter i nuläget. Syftet med detta projekt är att bidra med ny kunskap om i) hur betacellsutmognad normalt styrs under människans fosterutvecklingen, ii) hur mutationer i riskalleler för diabetes påverkar betacellsutveckling och iii) hur pankreatisk

innervering styr betacellsutveckling. Våra resultat kommer att ge ökad kunskap för att förbättra existerande protokoll för differentiering av betaceller för transplantation och även bidra med viktig kunskap om hur ärftliga faktorer för diabetes påverkar betacellsutveckling.

**Isabella Artner 247 000 kr**

### Utveckling av nya farmakologiska möjligheter att behandla diabetes nefropati genom podocyt receptorer Gprc5a och Gprc5b

Ungefär 30-40% av patienter med diabetes utvecklar njurkomplikationen (s k diabetes nefropati). Diabetes nefropati är en progredierande sjukdom som leder ofta till terminal njusvikt, ett livshotande tillstånd som bara kan behandlas med kronisk dialys eller njurtransplantation. Inga effektiv läkemedel finns idag för att stoppa progrediering av denna sjukdom och därför är det idag den vanligaste orsaken till terminal njursvikt. Det är alltså tydligt att hitta en ny effektiv läkemedelsbehandling för diabetes nefropati är en stor medicinsk utmaning. Njurens podocyt celler har en central roll i utveckling av diabetes nefropati. I podocyter har man identifierat olika signaleringsmekanismer som har viktiga roller i progression av nefropati. Vårt mål i detta forskningsprogram är att utveckla en ny läkemedelsbehandling för diabetes nefropati som påverkar signalering specifikt i podocyter. Vi har isolerat två nya podocyt-specifika receptorproteiner (Gprc5a och Gprc5b) som påverkar viktiga signaleringsmekanismer i podocyter. Vi har bekräftat i djurmodeller att Gprc5a har en viktig roll i utvecklingen av nefropati. Vi ska genomföra en stor skalig skreen för att identifiera ligander (små molekyler) som aktiverar receptoren. Kandidat-molekyler som påverkar denna receptor ska testas vidare genom att behandla djurmodeller för diabetes nefropati. Om dessa nya läkemedelsmolekyler påverkar progression av sjukdomen i djurmodeller, är de kandidater för att behandla patienter med sjukdomen.

**Jaakko Patrakka 247 000 kr**

## **Minskat stillasittande på arbetet vid typ 2-diabetes genom mHälsa (mobil hälsovård)**

Många individer med typ 2 diabetes mellitus (T2DM) är bristfälligt behandlade - mindre än en tredjedel av individerna med T2DM uppger daglig motion, vilket talar för att alternativa behandlingsstrategier behöver utvecklas. Personer med kontorsarbete är särskilt utsatta för stillasittande och spenderar dagligen i genomsnitt 10 timmar av sin vakna tid sittande under arbetsveckan. Ny forskning visar att avbrott i långvarigt stillasittande genom upprepade lågintensiva aktiviteter har gynnsam påverkan på blodsocker, livskvalitet och hjärtkärlrisk. Fynden talar för att avbrytande av långvarigt stillasittande kan vara ett pragmatiskt behandlingsalternativ för individer med T2DM, i synnerhet för de som ej är motionsaktiva eller har svårt att motionera t.ex. till följd av fetma. Detta öppnar för en ny behandlingsinriktning, men fortfarande saknas avgörande evidens då tidigare studier varit korttidsstudier i laboriemiljö. Nästa steg i kunskapsutvecklingen är att testa detta koncept i vanligt arbetsliv med långtidsuppföljning. Trots det stora utbudet av produkter och tjänster inom mHälsa (mobil hälsa; hälsovård med stöd av mobil teknik) är tekniken bristfälligt studerad, framför allt vid kroniska sjukdomar som T2DM. Vi söker medel för ett pågående projekt som avser att utvärdera en mHälsa-intervention som inkluderar rådgivande samtal, SMS-påminnelser samt användning av aktivitetsarmband som varnar vid långvarigt stillasittande i syfte att minska stillasittande på arbetet vid T2DM.

**Patrik Wennberg 247 000 kr**

## **Hållbar hälsa – digitalt stöd till egenvård av fysisk aktivitet vid typ-2 diabetes**

Regelbunden fysisk aktivitet har många positiva hälsoeffekter och fysisk aktivitet är därför en central del i behandlingen av prediabetes och typ 2-diabetes för att minska risken för komplikationer. Trots detta är majoriteten av personer med prediabetes och typ 2-diabetes fysiskt inaktiva. Att etablera nya vanor och rutiner är en utmaning och stödet från primärvården behöver utgå från varje individs motivation och förutsättningar. Stegräknare är enkla att använda och har visat sig öka den fysiska aktiviteten på kort sikt. Digitalisering av stegräknare kan till exempel innebära att individer kan sätta dagliga stegmål, få återkoppling och följa sin utveckling över tid, samt att delge resultaten med sin vårdgivare. På så vis kan digitalisering innebära goda möjligheter för att stödja egenvården. Detta forskningsprojekt syftar till att stärka kunskapsunderlaget för användningen av digital teknik i egenvården av fysisk aktivitet vid prediabetes och typ 2-diabetes. I projektet utvärderas användning av stegräknare tillsammans med en digital plattform som stöd för regelbunden fysisk aktivitet. Bland annat studeras om stegräknare och digital teknik i kombination med individuell konsultation och gruppträffar ger bättre resultat på lång sikt än bara stegräknare och digital teknik. Vidare studeras om digital teknik och stegräknare passar bättre för vissa grupper och vad patienter, diabetessjuksköterskor och läkare har för synpunkter på digital teknik och stegräknare.

**Maria Hagströmer 247 000 kr**

## **Långsiktig glukoskontroll efter fetmakirurgi**

För att besluta om en individ ska vara aktuell för fetmakirurgi används i stor utsträckning ett gränsvärde för 'Body Mass Index' (BMI) på över 40 kg/m<sup>2</sup>, åtminstone i de fall då individer inte lider av allvarliga fetmarelaterade sjukdomar (t.ex. diabetes typ 2). Dock tyder allt mer forskning på att andra faktorer, såsom något nedsatt glukoskontroll, bättre kan förutsäga vilka individer som får störst långsiktig hälso nytta. Målet med detta projekt är att identifiera faktorer som kan förutsäga vilka patienter som får störst hälso nytta av kirurgisk behandling på längre sikt (så kallade 'prediktorer' för god behandlingseffekt). Dessa prediktorer kan sedan användas i kliniken; för att



## Diabetesfonden

identifiera de patienter som har bäst effekt av kirurgi och kunna prioritera dessa patienter för kirurgisk behandling. Den beskrivna forskningen kommer att genomföras i den unika Swedish Obese Subjects (SOS)-studien som nu har pågått i över 30 år. Det är den största prospektiva (framåtblickande) studien i världen och den inkluderar över 4000 patienter, varav hälften har genomgått fetmakirurgi. Tidigare analyser i SOS-studien har visat att fetmakirurgi kan ge en mängd positiva långtidseffekter vad gäller dels diabetes och diabeteskomplikationer men även cancer, njursjukdom och hjärtkärlsjukdom.

**Kajsa Sjöholm 247 000 kr**

### Using design thinking to prevent the progression from prediabetes to type 2 diabetes in primary care- Att använda "design thinking" för att förebygga utveckling av typ 2 diabetes hos personer med prediabetes i primärvården

Typ 2 diabetes (T2D) är en stor och snabbt växande folksjukdom både i Sverige och resten av världen. Konsekvenserna inkluderar ökad risk för hjärt- och kärlsjukdomar och ökad dödlighet samt samhällsekonomiska förluster i form av bland annat förlorad arbetstid och sjukvårdskostnader. Sådana konsekvenser skulle kunna minskas genom att identifiera de 10 till 15 % av vuxna som har prediabetes – som är ett förstadium till T2D - och se till att diabetesutvecklingen bromsas eller förebyggas. I kontrollerande forskningsmiljöer har man sett att med ökad motion och hälsosamma matvanor kan man minska risken att utveckla T2D. Dock har det visat sig svårt att åstadkomma dessa förändringar i vardagssammanhang som till exempel primärvården, där människor med prediabetes får behandling och uppföljning. I vårt projekt kommer vi att använda "design thinking", en flexibel samarbetsmetod från teknik världen, för att skapa en modell för att vara delaktig i förändringar av levnadsvanor. Design-thinking metoden innebär att personer med prediabetes och primärvårdspersonal jobbar tillsammans genom en stegvis process för att utveckla en anpassad lösning. Modellen planeras att pilot testas på ett flertal vårdcentraler.

**Nouha Saleh Stattin 322 000 kr**