

Prediabetes – mål för intervention

Åke Sjöholm, docent, överläkare, VO internmedicin, sektionen för diabetologi och endokrinologi, Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg
 ● ake.sjoholm@regiongavleborg.se

I hela världen sker i dag en snabb och mycket alarmrande ökning av övervikt och fetma som också för med sig en motsvarande ökning av det metabola syndromet, där insulinresistens utgör en viktig patogenetisk faktor. Störningar i glukostoleransen utgör en central komponent i detta syndrom. Innan manifest diabetes uppkommer har vanligen dessa prediabetiska stadier pågått under många år. Vaskulära komplikationer av prediabetisk hyperglykemi och andra konsekvenser av insulinresistens (till exempel dyslipidemi) utvecklas dock under hela den prediabetiska tiden. Detta är förklaringen till att närmare hälften av alla patienter med nyupptäckt typ 2-diabetes redan vid diagnostillfället har någon form av sen komplikation (till exempel sensorisk neuropati eller bakgrundsretinopati). I många fall upptäcks prediabetes eller tidigare okänd diabetes först i samband med hjärtinfarkt och andra livshotande tillstånd [1]. Av detta följer att det är viktigt att tidigt observera prediabetes och vara vaksam på detta hos individer med riskfaktorer (till exempel ålder > 45 år, bukfetma, fysisk inaktivitet, hypertoni, sömnapnésyndrom, hereditet för diabetes eller prematur kardio- eller cerebrovaskulär sjukdom och slumppglukosvärde [ej fastande] > 8 mmol/l). Opportunistisk screening med glukostoleranstest i sådana riskgrupper har diskuterats under många år och genomförts lokalt, men något nationellt initiativ har inte tagits.

Förutom denna riskökning hos patienter medför tillståndet en kraftig risk att över tid progrediera från prediabetes till manifest typ 2-diabetes [2-5]. Om ingen intervention sker är naturalförloppet att en betydande andel inom 5-10 år progredierar till manifest diabetes. I hur stor proportion detta sker har rapporterats variera kraftigt, bland annat beroende på etnicitet och hur nära diabetesgränsen glukosnivåerna ligger. Ofta anges att risken är ökad 3-10 gånger hos personer med prediabetes jämfört med normoglykemiska individer [1]. I den så kallade DPP-studien (Diabetes prevention program) progredierade prediabetes till manifest diabetes hos 35 procent av patienter med nedsatt glukostolerans under en fyraårsperiod [6]. Det förefaller dessutom som om samtidig förekomst av både fastehyperglykemi (impaired fasting glucose, IFG) och nedsatt glukostolerans (impaired glucose tolerance, IGT) inte endast ger en additiv utan synergistisk riskökning för övergång till diabetes. Som vi kommer att se nedan kan dock progressen minskas genom livsstilsåtgärder, läkemedel, kirurgisk intervention och samhällsinsatser.

Insikten i betydelsen av att förebygga diabetes är ingalunda ny. Redan 1921, samma år som insulin upptäcktes, sa den berömda amerikanske diabetologen Elliot P Joslin: »The physician should take pride in the prevention of diabetes in his practice ... The physician should consider it as important to prevent his patients acquiring diabetes as he feels it incumbent on himself to vaccinate them against small pox or ty-

phoid fever, or to protect them from exposure to tuberculosis« [2].

INDELNING OCH KRITERIER

Prediabetes kan indelas i olika former av hyperglykemi: Fastehyperglykemi, nedsatt glukostolerans och intermediär hyperglykemi (baseras på HbA_{1c}-diagnostik). Se Tabell 1 för diagnostiska gränser. Blandformer mellan dessa olika former av hyperglykemi är mycket vanliga. Diagnosen nedsatt glukostolerans baseras på glukosvärdet 2 timmar efter intag av 75 gram glukos vid ett oralt glukostoleranstest (OGTT).

ORSAKER

Flertalet bedömare är i dag överens om att en primär störning vid utvecklingen av prediabetes, åtminstone hos överviktiga/feta individer, är insulinresistens. Denna anses i sin tur orsakad av bland annat att metabolt aktiva adipocyter i visceralt fett producerar insulinantagonistiska cytokiner [4]. Andra viktiga komponenter i uppkomsten av insulinresistens inkluderar fettvävssvikt och inlagring av fett i muskel och lever, lipotoxicitet [7, 8]. Insulinresistensen medför ökade krav på insulinproduktionen för att upprätthålla normoglykemi. När insulinproduktionen så småningom inte mäktar med det ökade behovet av insulin uppstår en relativ insulinbrist, som blir mest märkbar vid måltider. Det är initialt framför allt första fasens insulinsekretion som sviktar, och detta tidiga insulin har bland annat till uppgift att öka glukosupptaget i skelettmuskulatur men också att signalera till levern att stänga av glukoneogenesis. Härmed uppstår nedsatt glukostolerans orsakad av postprandial hyperglykemi. Den relativa insulinbristen medför också att balansen mellan insulin och glukagon rubbas, vilket leder till ett relativt glukagonöverskott som mobiliserar glukos från olika organ [9]. Detta, tillsammans med ökande betacells-

HUVUDBUDSKAP

- Olika prediabetiska tillstånd utgör förstadiet till manifest typ 2-diabetes.
- Prediabetes medför även per se en förhöjd kardiovaskulär risk.
- Prediabetes kan indelas i fastehyperglykemi, nedsatt glukostolerans och intermediär hyperglykemi.
- Blandformer av dessa former är mycket vanliga.
- Prediabetes utvecklas smygande under många år och ger vanligen inga symtom förrän mycket sent.
- Det går att förhindra att prediabetes progredierar till manifest typ 2-diabetes; prediabetes kan även fås att revertera till normoglykemi.
- Betydelsen av livsstilsåtgärder, farmakologisk behandling, kirurgisk behandling och samhälleliga insatser diskuteras.

TABELL 1. Diagnostiska kriterier för olika former av prediabetes hos icke-diabetiska patienter

Prediabetes	Venöst P-glukos (mmol/l)	Kapillärt P-glukos (mmol/l)	HbA _{1c} (mmol/mol)	Provtagning
● Fastehyperglykemi	≥ 6,1 och < 7,0	≥ 6,1 och < 7,0		Fastande
● Nedsatt glukostolerans	≥ 7,8 och < 11,1	≥ 8,9 och < 12,2		Vid oralt glukostoleranstest (2 h)
● Intermediär hyperglykemi			≥ 42 och < 48	När som helst

TABELL 2. Diabetespreventiva effekter av olika typer av intervention

Intervention	Kontrollarm	Antal	Andel med prediabetes, procent	Resultat, risk för typ 2-diabetes	Referens
● Rökning	Icke-rökare	5 898 795	Okänt	37 % ökad risk	10 (översikt)
● Kost + motion	Placebo	522	100	58 % minskad risk	12
● Kost + motion	Placebo	3 234	100	58 % minskad risk	6
● Kost + motion	Placebo	577	100	42 % minskad risk	14
● Metformin	Placebo	3 234	100	31 % minskad risk	6
● Orlistat	Placebo	3 305	21	37 % minskad risk vid prediabetes	19
● Akarbos	Placebo	1 429	100	25 % minskad risk	20
● Pioglitazon	Placebo	602	100	72 % minskad risk	21
● Ramipril	Placebo	5 720 utan diabetes	Okänt	34 % minskad risk	24 (översikt)
● Kandesartan	Hydroklortiazid ± atenolol	392	Okänt	88 % minskad risk	24 (översikt)

dysfunktion och kvarvarande insulinresistens, leder till att även nivån av fasteglukos så småningom stiger till fastehyperglykemi. Fasteglukos och postprandialt glukos påverkar nivån av HbA_{1c} i olika stor utsträckning, bland annat beroende på de respektive nivåerna men också durationen. Det är vanligen de postprandiala glukosvärdena som har störst betydelse för de uppmätta nivåerna av HbA_{1c}.

SYMPTOM OCH KLINISKA FYND

Prediabetes utvecklas smygande under många år och ger vanligen inga symtom förrän mycket sent. En första hjärtinfarkt är inte sällan ett första symtom på prediabetes. Trötthet, beroende på att glukos inte kommer in i cellerna, är också vanligt men mycket ospecifikt. Patienterna har ofta kännetecknen för metabola syndromet, med ålder > 45 år, övervikt, bukfetma, fysisk inaktivitet, hypertoni, sömnapné syndrom, herediterat för diabetes eller prematur kardio- eller cerebrovasculär sjukdom. Vid provtagning noteras förstas prediabetes av olika grad och slag (se ovan), ibland glukosuri, hypertoni, dyslipidemi och hyperinsulinemi.

BEHANDLING

Effekterna av olika interventioner visas summariskt i Tabell 2.

Livsstilsåtgärder

Rökning. Rökning har, förutom sina direkta cancerogena och hjärt-kärlskadande effekter, i olika studier visats öka risken för typ 2-diabetes med 20–40 procent, troligen genom ökad insulinresistens [10, 11]. Omvänt

så har rökstopp visats minska risken för diabetesutveckling, en effekt som gradvis ökar i takt med längre duration av rökfrihet [10].

Kost. I den finska DPS-studien (Diabetes prevention study) fick interventionsgruppen, förutom fysisk aktivitet, kostråd syftande till intag av kost med mindre än 30 energiprocent från fett, mindre än 10 energiprocent från omättat fett och fibrer motsvarande minst 15 g per 1 000 kcal. Tillsammans med fysisk aktivitet ledde det, hos dessa överviktiga individer, till en relativ reduktion med 58 procent av risken att nedsatt glukostolerans övergår till manifest diabetes [12]. I den efterföljande amerikanska DPP-studien var målsättningen att medelst kostråd och fysisk aktivitet åstadkomma en viktnedgång med minst 7 procent, vilket uppfylldes hos ca 50 procent. Även i denna studie resulterade detta i en relativ reduktion med 58 procent avseende risken för övergång från nedsatt glukostolerans till manifest diabetes hos studiedeltagarna [6]. Kosten beskrevs här som lågkaloriskost med lågt fettinnehåll.

Motion. I DPS-studien rekommenderades interventionsgruppen måttlig fysisk aktivitet under åtminstone 30 minuter varje dag. I DPP-studien var målsättningen att stimulera deltagarna till fysisk aktivitet av måttlig intensitet, till exempel raska promenader, i åtminstone 150 minuter per vecka. Som nämnts ovan kom både DPS- och DPP-studierna fram till en relativ reduktion med 58 procent avseende risken för att nedsatt glukostolerans övergår till manifest diabetes

genom dessa kombinerade kost- och motionsråd [6, 12]. Studierna hade inte designats för att kunna differentiera mellan effekterna av motion respektive kost. Liknande effekter har noterats i svenska populationer [13] och även asiatiska, till exempel i den kinesiska Da Qing-studien [14]. Intressant nog verkar sunda livsstilsråd »präglade« studiedeltagarna: i både DPS- och DPP-studien kvarstod den diabetespreventiva effekten i åtminstone 10 år efter studiens slut [15, 16].

Farmakologisk behandling

Det kan noteras att inget läkemedel i Sverige har prediabetes som godkänd indikation. Det vore också intressant att veta om livsstilsåtgärder och farmakolo-

giska interventioner nedsatt till normal glukostolerans. Liknande fynd har rapporterats med numera avregistrerade rosiglitazon [22] och troglitazon [23].

Antihypertensiva läkemedel. Tiazidläkemedel (åtminstone i hög dos) och betablockerare är sedan länge kända för sina diabetogena effekter. Omvänt så har läkemedel som blockerar RAAS-systemet (till exempel ACE-hämmare och angiotensinreceptorantagonister) en konsistent och tydlig diabetespreventiv effekt [24]. Möjligen medieras detta av ett ökat kapillärt flöde så att insulin snabbare och enklare når ut till sina målceller i till exempel skelettmuskulatur.

Statiner. Relativt nya fynd indikerar att flera statiner ökar risken för att utveckla typ 2-diabetes med ca 10 procent [25]. Mekanismerna är ännu oklara men har föreslagits vara kopplade till ökad insulinresistens och/eller nedsatt insulinsekretion. Den massiva kardiovaskulära skyddseffekten av statiner överstiger dock vida riskerna med försämrade glukostolerans, varför dessa bör förskrivas enligt rådande rekommendationer.

»Det kan noteras att inget läkemedel i Sverige har prediabetes som godkänd indikation.«

gisk intervention potentierar varandras diabetespreventiva effekt. Nedan nämns ett urval av studier [17, 18].

Orlistat. I en 4-årig dubbelblindad prospektiv studie (XENDOS) randomiserades 3 305 patienter till livsstilsförändringar plus antingen orlistat 120 mg eller placebo tre gånger dagligen. Deltagarna hade BMI > 30 kg/m² och 21 procent nedsatt glukostolerans. Behandling med orlistat resulterade i en relativ reduktion med 37 procent avseende risken att nedsatt glukostolerans övergick till manifest diabetes hos studiedeltagarna [19].

Akarbos. I STOP-NIDDM randomiserades 1 429 patienter till antingen akarbos 100 mg eller placebo tre gånger dagligen. Deltagarna hade känd nedsatt glukostolerans. Behandling med akarbos resulterade i en relativ reduktion med 25 procent avseende risken för övergång från nedsatt glukostolerans till manifest diabetes hos studiedeltagarna. Akarbos ökade också återgång från nedsatt till normal glukostolerans [20].

Metformin. I den amerikanska DPP-studien var en av studiearmarna behandling med metformin (850 mg × 2). Denna behandling resulterade i en relativ reduktion med 31 procent avseende risken för att nedsatt glukostolerans övergår till manifest diabetes [6], det vill säga ungefär hälften så kraftfull effekt som livsstilsintervention.

Pioglitazon. I ACT NOW-studien randomiserades 602 patienter till antingen pioglitazon eller placebo en gång dagligen. Deltagarna hade känd nedsatt glukostolerans. Behandling med pioglitazon resulterade i en relativ reduktion med 72 procent avseende risken för övergång från nedsatt glukostolerans till manifest diabetes [21]. Pioglitazon ökade också återgång från

Kirurgisk behandling

Olika former av bariatrisk kirurgi är en radikal metod att åstadkomma en kraftfull och varaktigt viktnedgång. I SOS-studien (Swedish obese subjects study) noterades kraftfulla diabetespreventiva effekter, liksom remission av manifest typ 2-diabetes [26]. Därtill noterades mycket kraftfulla skyddande effekter av kirurgi avseende mikrovaskulära skador, makroangiopati och kardiovaskulär död [27, 28]. Längre uppföljningar av SOS-studien visar stark preventiv effekt på samt kraftfull remission av diabetes under de första 5 åren efter bariatrisk kirurgi, men med minskande effekt vid långtidsuppföljning [29, 30].

Samhällsinsatser och modern teknik

I USA, speciellt i områden med mycket fetma och låg utbildningsnivå, har samhällsmedicinare - ibland tillsammans med uppsökande socialtjänst med basal utbildning om diabetes - i allt större utsträckning börjat implementera resultaten i till exempel DPP-studien. Bland annat genomförs gruppinsatser på arbetsplatser i utsatta områden liksom nyttjande av modern teknik i form av sms, appar i smarttelefoner och webbaserade insatser [31-35]. Resultaten av dessa insatser är varierande och studierna är ofta korta, av varierande vetenskaplig stringens och med företrädesvis viktrelaterade effektmått. Vissa studier med upp till två års uppföljning finns dock och med dokumenterad förbättring i HbA_{1c} [31]. Helhetsbilden är att det framgångsrikt går att intervensera mot fetma och diabetesrisk med utbildning och information om hälsosam livsstil, monitorering, stöttning och uppföljning, bland annat med sms och appar [33]. Gruppvis undervisning på arbetsplatser i utsatta områden synes vara en framgångsfaktor [34].

KONKLUSION

Prediabetes är ett tillstånd som är starkt kopplat till övervikt/fetma, förknippat med förhöjd kardiovaskulär risk och ofta progredierar till manifest typ 2-diabetes. Denna progress är dock möjlig att förebygga

genom olika typer av livsstilsintervention (kost, motion, rökstopp), farmakologisk behandling, bariatrisk kirurgi och olika typer av samhällsinsatser. ○

uppburet föreläsning- och konsultarvoden från Boehringer Ingelheim, MSD och Astra Zeneca.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FHHL*

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Åke Sjöholm har

REFERENSER

- Ali MK, Bullard KM, Saydah S, et al. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):392-403.
- Joslin EP. The prevention of diabetes mellitus. *JAMA.* 1921;76:79-84.
- Hall H, Perelman D, Breschi A, et al. Glucotypes reveal new patterns of glucose dysregulation. *PLoS Biol.* 2018;16(7):e2005143.
- Haw JS, Galaviz KI, Straus AN, et al. Long-term sustainability of diabetes prevention approaches: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1808-17.
- Williamson DA. Prevention of type 2 diabetes: what is the right target population? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(6):295-305.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.
- Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med.* 2016;280(5):465-75.
- Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2015;241(1):27-35.
- Holst JJ, Holland W, Gromada J, et al. Insulin and glucagon: partners for life. *Endocrinology.* 2017;158(4):696-701.
- Zhu P, Pan XF, Sheng L, et al. Cigarette smoking, diabetes, and diabetes complications: call for urgent action. *Curr Diab Rep.* 2017;17(9):78.
- Chen C, Tu YQ, Yang P, et al. Assessing the impact of cigarette smoking on β -cell function and risk for type 2 diabetes in a non-diabetic Chinese cohort. *Am J Transl Res.* 2018;10(7):2164-74.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
- Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia.* 1991;34(12):891-8.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20(4):537-44.
- Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, et al. Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia.* 2013;56(2):284-93.
- Diabetes Prevention Program Research Group; Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009 Nov 14;374(9702):1677-86.
- Mangan A, Docherty NG, Le Roux CW, et al. Current and emerging pharmacotherapy for prediabetes: are we moving forward? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(15):1663-73.
- Armato JP, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M, et al. Successful treatment of prediabetes in clinical practice using physiological assessment (STOP DIABETES). *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):781-9.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155-61.
- Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2072-7.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104-15.
- DREAM (Diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-105.
- Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2005;54(4):1150-6.
- Sjöholm Å, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(1):4-10.
- Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(2):99-110.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012;307(1):56-65.
- Carlsson LMS, Sjöholm K, Karlsson C, et al. Long-term incidence of microvascular disease after bariatric surgery or usual care in patients with obesity, stratified by baseline glycaemic status: a post-hoc analysis of participants from the Swedish Obese Subjects study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):271-9.
- Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA.* 2014;311(22):2297-304.
- Carlsson LM, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2012;367(8):695-704.
- Ruggiero L, Castillo A, Quinn L, et al. Translation of the diabetes prevention program's lifestyle intervention: role of community health workers. *Curr Diab Rep.* 2012;12(2):127-37.
- Narayan KM, Williamson DF. Prevention of type 2 diabetes: risk status, clinical, and community. *J Gen Intern Med.* 2010;25(2):154-7.
- Groock S, Ku JH, Kim J, et al. A review of technology-assisted interventions for diabetes prevention. *Curr Diab Rep.* 2017;17(11):107.
- Hafez D, Fedewa A, Moran M, et al. Workplace interventions to prevent type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):9.
- Duru OK, Mangione CM, Rodriguez HP, et al. Introductory overview of the Natural Experiments for Translation in Diabetes 2.0 (NEXT-D2) network: examining the impact of US health policies and practices to prevent diabetes and its complications. *Curr Diab Rep.* 2018;18(2):8.

SUMMARY

Possible to prevent prediabetes from progressing to manifest type 2 diabetes

Different prediabetic states precede overt type 2 diabetes. Prediabetes also carries an increased cardiovascular risk per se and may be divided into fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance and intermediate hyperglycemia. Mixed forms of these are very common. Prediabetes develops insidiously for many years and usually produces no symptoms until very late. It is possible to prevent prediabetes from progressing to manifest type 2 diabetes and it can also be made to revert to normoglycemia. The importance of lifestyle interventions, pharmacological treatment, surgical treatment and community efforts is discussed.