

Postprandiell hyperglykemi

Kardiovaskulära risker och nya behandlingsstrategier

II Det torde inte råda någon oenighet inom den medicinska professionen om att diabetes är en av de viktigaste orsakerna till sjuklighet och dödlighet i vår tid. Nyligen gjorda beräkningar tyder på att sjukdomen i rask takt håller på att anta epidemiska proportioner, med en förväntad fördubbling av antalet diabetiker globalt till 220 miljoner fram till år 2010 [1]. Typ 2-diabetes svarar för omkring 95 procent av fallen. Om denna utveckling får fortgå utan att något görs kommer den i ett globalt perspektiv att medföra oerhörda kostnader, genom ökade krav på behandling av kroniska diabeteskomplikationer [2]. Här kommer vi att se på omhändertagandet av diabetiker utifrån ett nytt perspektiv, som öppnar möjligheter för att minska incidensen av komplikationer och förhindra vanligt förekommande behandlingsproblem. Huvudbudskapet är fokus på måltidsrelaterad glukosstegring (postprandiell hyperglykemi) som, till skillnad från fasteglukos, hittills har varit ett relativt negligerat område. Nyare data visar dock övertygande att måltidsrelaterad glukosstegring har bättre prediktivt värde än fasteglukos för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Syftet med denna genomgång är att belysa detta faktum och förmedla nyligen framtagen information till kolleger involverade i skötseln av patienter med eller i riskzonen för typ 2-diabetes.

Blodglukosstegringen efter måltid viktig faktor

Hos friska personer är blodglukoskontrollen ett paradexempel på homeostatisk stabilitet. Så länge blodglukosnivån inte påverkas av yttre faktorer, t ex födointag, uppvisar den inga spontana fluktuationer [3]. Normalt sett börjar blodglukosnivån stiga inom 15 minuter från det att man har börjat äta, för att nå en topp på 1–2 mmol/l över fastevärdet inom 45 minuter och därefter återgå till fastenivå efter 1–2 timmar. För en typ 2-diabetiker ser situationen ut på ett helt annat sätt. Här fortsätter blodglukosnivån att stiga i upp till 90 minuter, för att nå en topp som ligger så högt som 5–6 mmol/l över fastevärdet [4], och som inte återgår till basalnivån förrän efter 3–4 timmar. Följaktligen är blodglukosstegringen efter måltid hos diabetiker högre och har en större tidsförskjutning än hos friska personer (Figur 1).

Men har då dessa extremt höga värden på blodglukosstegringen efter måltid någon klinisk relevans? Fram till helt nyligen ansågs de höga fasteplasmaglukosnivåerna (FPG), som ses hos typ 2-diabetiker, vara den främsta orsaken till senkomplikationer. Denna förklaringsmodell har dock ifrågasatts på sista tiden, då man har funnit en koppling mellan omfattningen av komplikationerna och graden av blodglukos-

SAMMANFATTAT

Prevalensen av typ 2-diabetes växer »epidemiskt« i västvärlden, bl a beroende på övervikt och brist på motion.

Traditionellt har den metabola kontrollen vid typ 2-diabetes monitorerats som fasteblodsocker. Emellertid är detta ett icke-fysiologiskt tillstånd under stor del av dygnet och uppvisar relativt svag korrelation med kardiovaskulär överdödlighet.

Baseras diabetesdiagnosen endast på fasteglukos missas ett betydande antal diabetiker som obehandlade löper stor risk för makrovaskulära komplikationer.

Nyare studier påvisar att postprandiell hyperglykemi är en bättre prediktor än fasteglukos för kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

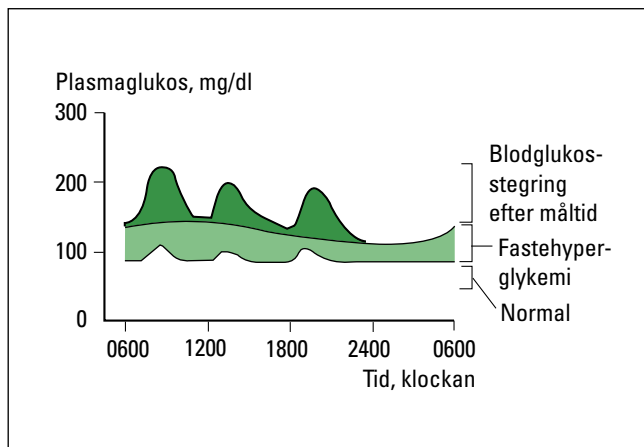
Nya farmakologiska metoder för att effektivt och framgångsrikt behandla postprandiell hyperglykemi har tagits fram.

stegring efter måltid [5]. Utvecklingen av komplikationer hos patienter med lindrig diabetes belyser detta ytterligare. Dessa individer har normala FPG-nivåer, men är ändå utsatta för de kumulativa effekterna av den nedsatta glukoskontrollen efter måltid [6–8]. Följaktligen är förekomsten av blodglukosstegring efter måltid definitivt kliniskt relevant, eftersom den representerar en viktig faktor i den dagliga glykemiska kontrollen [9] och utgör en betydelsefull komponent i utvecklingen av diabeteskomplikationer [5, 10–12].

De komplikationer som uppstår vid diabetes omfattar både den mikro- och den makrovaskulära cirkulationen. Viktiga exempel på mikrovaskulär nivå är följande:

- retinopati, som ett resultat av ökat retinalt blodflöde [13],
- nedsatt njurfunktion, associerad med ökad glomerulär filtrationshastighet och hyperfiltration [14],
- skada på nervsystemet, vilket resulterar i minskad motorisk och sensorisk aktivitet och sänkt smärttröskel [15].

Bland problem som berör den makrovaskulära cirkulationen ingår följande:



Figur 1. Blodglukosstegring efter måltid hos typ 2-diabetiker. Återges med tillstånd av Riddle MC. *Diabetes Care* 1990; 13: 676-86.

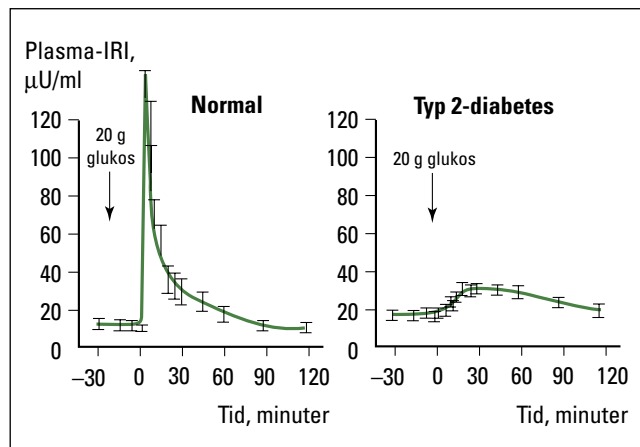
- ökad risk för aterogena [16] och cerebrovaskulär sjukdom, t ex slaganfall [17], förmodligen på grund av aktivering av koagulationsprocesser [18],
- hypertension [19],
- minskad vasodilatation, vilket resulterar i en ökad förekomst av perifer vaskulär sjukdom [20].

Eftersom det inte finns klara belägg för att det existerar ett tröskelvärde för blodglukos med avseende på risken för utveckling av diabeteskomplikationer, måste det främsta behandlingsmålet vara att uppnå nivåer som ligger så nära de normala som möjligt, både i icke-fastande och fastande tillstånd [21].

Nya substanser förhindrar blodglukosstegring efter måltid

Den bakomliggande funktionsstörningen vid typ 2-diabetes är bristande insulinsekretion. Denna i sin tur ger upphov till många av de associerade metabola rubbningarna [22]. Hos friska individer stimuleras betacellerna i bukspottkörteln att utsöndra insulin vid födointag, beroende på att blodglukosnivån stiger. Detta sker i två faser – en snabb första fas och en mera utdragen andra fas. Insulinsekretionens första fas inleds så snart blodglukosnivån börjar stiga och har i allmänhet en duration på omkring 10 minuter. Insulinsekretionens andra fas inträder därefter och varar så länge blodglukosvärdet ligger kvar på en förhöjd nivå [23]. Insulinsekretionen i den första fasen är av avgörande betydelse för att säkerställa att den snabba höjningen av blodglukosnivån som inträder vid måltid håller sig inom normala gränser. Det är viktigt att man är klar över att det hos typ 2-diabetiker är insulinfrisättningens tidiga fas som är störd (Figur 2) [24]. På grund av detta saknar typ 2-diabetiker förmåga att kontrollera blodglukosnivån efter måltid, vilket resulterar i blodglukosstegring [25].

Vad gäller omhändertagandet vid typ 2-diabetes kan det antas att om man kunde återställa den naturliga första fasen i insulinfrisättningen, skulle den skadliga blodglukosstegringen i samband med måltid kunna förhindras [5]. Subkutant tillförd insulin ger inte exakt samma insulinsekretionsmönster som ses hos friska försökspersoner och kan inte heller återställa det normala mönstret för glykemisk kontroll [3]. Tidigare studier har visat att sekretionens första fas kan återställas genom att insulin ges i form av infusion, vilket resulterade i en 33-procentig sänkning av blodglukosnivån vid måltid [26]. Mot bakgrund av de problem som är knutna till rutinmässig insulininfusion och de begränsningar som finns hos de gängse blodglukossänkande medlen, exempelvis risken för hypoglykemi, finns det ett uttalat behov av att utvärdera al-



Figur 2. Insulinsekretionens första fas uteblir hos typ 2-diabetiker efter peroral belastning med en standarddos glukos. Återges från Ward WK et al. *Diabetes Care* 1984; 7: 491-502.

ternativa terapeutiska strategier i behandlingen av typ 2-diabetes. Flertalet antidiabetika effektiva mot fasteglukos kapar på grund av detta även i mindre utsträckning glukostopparna efter måltid. Ett flertal läkemedel är emellertid särskilt effektiva mot just postprandiell hyperglykemi. Till dessa hör lispro-insuliner, alfaglukosidashämmare (t ex akarbos), repaglinid och nateglinid.

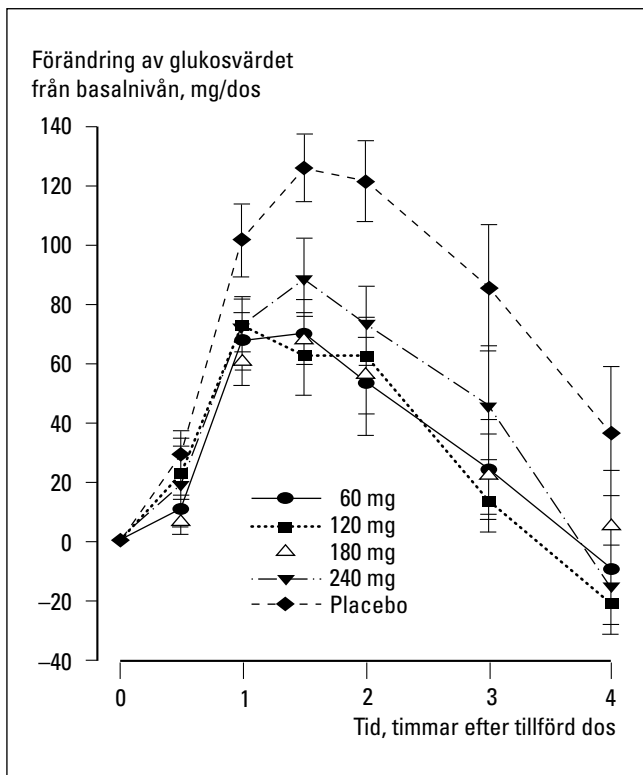
Av de perorala läkemedlen dominerar akarbos den japanska marknaden, men har inte vunnit större framgång i Sverige troligtvis beroende på besvärande gastrointestinala biverkningar. Repaglinid finns i Sverige sedan ett par år och är en kortverkande »måltidstablett« uppskattad av många diabetiker med stora krav på flexibel livsföring. Under 2001 kommer dock en ännu effektivare och snabbare tablett, nateglinid, att registreras i EU.

Nateglinid är en ny regulator av blodglukosstegring efter måltid, som kan bindas till och dissociera från betacellen snabbare än andra antidiabetika. Detta innebär att nateglinidstimulerad insulinsekretion både inträder och går tillbaka snabbt. På så sätt återställs det normala insulinsvarets första fas utan att insulinsekretionens andra fas påverkas, varigenom potentiellt deletär hyperinsulinemi (månånda aterogen i sig) och hypoglykemi kan undvikas. Efter administrering av nateglinid till typ 2-diabetiker minskade blodglukosstegringen efter måltid från 6–7 mmol/l över fastenivån till 2–3 mmol/l, dvs glukostoppen återställdes till normal höjd och duration (Figur 3) [27].

Metoder för tidig diagnos utarbetas

Med hänsyn till det samband som föreligger mellan glukosstegring efter måltid och utvecklingen av komplikationer, är det i högsta grad eftersträvarvärt med tidig diagnos och behandling. Under årens lopp har skiftande förslag på diagnostiska kriterier för diabetes lagts fram. Införandet av WHO-kriterierna 1980 [28], vilka modifierades 1985 [29], gjorde att diagnostisk praxis kunde standardiseras. Om man tillämpar de aktuella WHO-kriterierna baseras diabetesdiagnosen på blodglukosbestämningar vid oralt glukostoleranstest (OGTT). Värdena uppmäts i fastande samt i respektive 2 timmar efter belastning med 75 g glukos peroralt. Med utgångspunkt i den glukosprofil som då erhålls kan patienten placeras inom någon av kategorierna »normal«, »nedsatt glukostolerans (IGT)«, eller »typ 2-diabetes« (Tabell I).

I ett försök att förenkla den diagnostiska proceduren har the American Diabetes Association (ADA) nyligen föreslagit nya diagnostiska kriterier [30], vilka innebär att man frångår



Figur 3. Nategliniditillförelse tio minuter före måltid återställer normala glukosnivåer efter måltid. Källa: Data Study Report 117 (Novartis Pharma AG).

OGTT och baserar diagnosen på FPG-nivåer enbart. ADA:s rekommendationer innefattar en sänkning av det diagnostiska gränsvärdet för FPG från 7,8 mmol/l till 7,0 mmol/l och införandet av en ny kategori med beteckningen »förhöjt fasteblodglukos« (IFG, impaired fasting glucose; motsvaras av FPG på 6,1–6,9 mmol/l) som ersättning för IGT.

Det finns ett antal prospektiva studier där man har jämfört den diagnostiska sensitiviteten hos WHO- och ADA-kriterierna [28, 31–34], varvid avsevärda skillnader i deras förmåga att påvisa avvikande glukosnivåer har framkommit. I en studie hade 37 procent av de patienter som diagnostiserades som »normoglykemiska« med ADA-kriterierna avvikande glukosvärden enligt WHO-kriterierna; 31 procent fick diagnosen IGT och 6 procent typ 2-diabetes [35]. Denna överlägsenhet i förmågan att påvisa IGT är av signifikant betydelse, eftersom IGT svarar för glukosintolerans [31] av någon grad i 30 procent av fallen hos män och 50 procent av fallen hos kvinnor, och betraktas som det första steget i förloppet och utvecklingen av typ 2-diabetes [34]. Härav följer att OGTT, med bestämning av glukosnivån i fastande samt efter 1 respektive 2 timmar, utgör den mest tillförlitliga metoden för tidig diagnos av typ 2-diabetes [32, 36].

Effektiv kontroll en nödvändig komponent

På grund av den ökade risken för sjuklighet och dödlighet i koronar hjärtsjukdom bland patienter med dåligt inställd manifest diabetes [37, 38] är frekventa kontroller av generell glykemisk status en nödvändig komponent i alla strategier avsedda att förbättra behandlingens genomförande och resultat hos dessa patienter. För närvarande består kontrollen i bestämning av både FPG och HbA_{1c}. FPG-värdena ger en ögonblicksbild av den glykemiska kontrollen, medan HbA_{1c}-värdena avspeglar blodglukoskoncentrationen under de senaste tre månaderna [39].

FPG- och HbA_{1c}-värdena är nödvändiga för att ge denna

Tabell I. WHO-kriterier för diagnos av typ-2 diabetes.

	Normal	IGT	Typ 2-diabetes
Fasteplasmaglukos (mmol/l)	<6,4	<7,8	≥7,8
2-timmarsvärde för glukos vid OGTT (mmol/l)	<7,8	7,8–11,1	≥11,1

bild, men de förser oss inte med någon information om hur glukosstegringen efter måltid bidrar till den dåliga glykemiska kontrollen [40, 41]. Frekvensen och omfattningen av glukosstegring efter måltid utgör en separat risk för utveckling av diabeteskomplikationer, både i fråga om den mikro- och den makrovasculära cirkulationen, och en utvärdering härvidlag bör därför vara en mycket viktig komponent i den ruttmässiga kontrollen [5, 10–12]. Förhöjda glukosnivåer efter glukosbelastning är också bättre prediktorer av sjuklighet och dödlighet:

- Glukosnivån efter 1 timme är progressivt relaterad till risken för koronar hjärtsjukdom (CHD) och därmed associerad dödlighet [42].
- Glukosnivån efter två timmar har dubbelt så hög sensitivitet som FPG vad gäller prediktion av risken för fatal kardiovaskulär sjukdom och CHD [43].
- Glukosnivån efter två timmar är, till skillnad från FPG, associerad med ökad dödsrisk [31].
- Blodglukosnivån efter två timmar är en bättre prediktor av CHD än vad HbA_{1c} är [44].

Bestämning av FPG/FBG jämte 1- och 2-timmarsvärden för blodglukos vid OGTT skulle göra det möjligt att fastställa glukosstegringens allvarlighetsgrad, att identifiera de individer som löper ökad risk att råka ut för komplikationer och, tillsammans med HbA_{1c}-värdena, ge en övergripande bedömning av den glykemiska kontrollen i sin helhet. I USA börjar betydelsen av måltidsrelaterad glukosstegring tilldra sig alltmer intresse. Detta manifesteras av bl a att ADA i början av 2001 arrangerar en »Consensus Development Conference on Postprandial Blood Glucose«.

Referenser

- Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14: 1-85.
- ADA. Economic consequences of diabetes mellitus in the US in 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 296-309.
- Del Prato S. Metabolic control in type 2 diabetes: the impact of prandial glucose. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999; 6: S1-6.
- Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998; 15: 188-93.
- Yeap BB, Russo A, Fraser RJ, Wittert GA, Horowitz M. Hyperglycemia affects cardiovascular autonomic nerve function in normal subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 880-2.
- Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993; 36: 1119-25.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289-98.
- Pfeiffer MA, Halter JB, Porte D. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981; 70: 579-88.
- Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeiffer MA, Porte D Jr. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7: 491-502.
- Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J

- et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992; 326: 22-9.
26. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlein LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 736-44.
 27. Mather S, Keilson L. Data Study Report 117. Basel: Novartis Pharma AG, 1998.
 28. WHO Expert Committee. Diabetes mellitus: second report. WHO Technical Report Series 646. Geneva: WHO, 1980.
 30. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
 31. DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998; 317: 371-5.
 37. Alberti KGMM, Zimmet PZ. For the WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications – Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
 38. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120-6.
 41. Avignon A, Radauceanu A, Monnier L. Nonfasting plasma glucose is a better marker of diabetic control than fasting plasma glucose in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1822-6.
 43. Rodriguez BL, Lau NL, Burchfiel CM, Abbot RD, Sharp DS, Yano K et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999; 22: 1262-5.
 45. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1236-9.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://tarkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista

SUMMARY

Postprandial hyperglycemia. Cardiovascular dangers and new strategies for treatment

Åke Sjöholm

Läkartidningen 2001; 98: 937-40

In contrast to fasting glucose, postprandial hyperglycemia in type 2-diabetes has been a relatively neglected area. However, postprandial glucose spikes contribute significantly to overall glycaemic control and are strongly correlated with cardiovascular morbidity and mortality (as opposed to fasting glucose). Here we review extant data implicating postprandial hyperglycemia as a tangible target for novel antidiabetic drugs with improved potential to curb not only deleterious glucose excursions, but also the macrovascular complications associated with them.

Correspondence: Åke Sjöholm, Rolf Luft Center for Diabetes Research, Dept of Molecular Medicine, Karolinska sjukhuset, SE-17176 Stockholm, Sweden.

Särtryck Läkartidningen

När konsensus saknas om hur läkaren bör behandla, spelar den beprövade erfarenheten stor roll. Det 48-sidiga häftet innehåller 32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag och vänder sig till alla kliniskt verksamma läkare. Förutom diagnostik med terapi speglas goda exempel på prevention, ledningsfrågor och administration.

Priset är 55 kr.

Enligt min erfarenhet



Beställer härmed.....ex
av "Enligt min erfarenhet"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker