

Åke Sjöholm, docent, överläkare, klinikforskningsledare, Karolinska institutet, internmedicinska kliniken, Södersjukhuset, Stockholm (ake.sjoholm@sos.sll.se)

Global »epidemi« av diabetes

Fysisk inaktivitet och fetma har direkt samband med ökningen – nu ses insulinresistens även hos barn och ungdomar

Diabetes mellitus typ 2 är en tickande metabol bomb i västvärlden. Ca 300 000 personer i Sverige lider idag av typ 2-diabetes. Många av dessa kommer att dö i förtid av komplikationer till sin diabetes, huvudsakligen i kardiovaskulära sjukdomar. WHO uppskattar att ca 300 miljoner personer globalt kommer att lida av typ 2-diabetes år 2025, en ökning med 122 procent sedan 1990. Sjukdomen (tidigare kallad åldersdiabetes) ses numera även hos barn och ungdomar och har ett direkt samband med brist på motion och överflödigt kaloriintag.

Starkt kopplad till det metabola syndromet

Diabetes är starkt kopplad till det metabola syndromet, med en kraftigt ökad risk för dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom, som ju är en ledande dödsorsak i västvärlden. Färska statistik från den amerikanska epidemimyndigheten Centers for Disease Control and Prevention (CDC) visar dels att diabetes har ökat med 33 procent mellan 1990 och 1998 i USA, dels att ökningen hos yngre individer (30–39 år) var inte mindre än 76 procent. I USA har var fjärde person av latinamerikansk härkomst diagnosen diabetes vid 45 års ålder, och redan 5-åriga barn uppvisar symtom på insulinresistens i afroamerikanska grupper.

Man prognostiserar vidare att prevalensen av diagnostiserad diabetes kommer att öka med 165 procent i USA under det kommande halvsekle, med de största ökningarna bland afroamerikanska män (363 procent) och kvinnor (217 procent). Dessutom är troligtvis dessa siffror en underskattning, eftersom ca 30 procent av all diabetes går odiagnostiserad.

Mot bakgrund av denna alarmerande utveckling beslutade nyligen endokrinologföreningen i USA (American Association of Clinical Endocrinologists) att sänka åldern för screening av diabetes hos högriskpatienter från 45 år till 30 år. Mycket talar för att vi kommer att få vidkännas samma utveckling i Sverige, om vi inte resolut griper in med preventiva åtgärder.

Nedsatt glukostolerans ett förstadium till diabetes

Innan en utvecklad typ 2-diabetes diagnostiseras passerar patienten först genom ett stadium av nedsatt glukostolerans, »impaired glucose tolerance« (IGT). Detta definieras som ett fasteplasmaglukosvärde (FPG) under 7,0 mmol/l, men i intervall 7,8–11,1 mmol/l två timmar efter en oral belastning med 75 g glukos. En tidig störning vid IGT är bortfall av första fasens insulinsekretion efter måltid, som tros ha till uppgift

SAMMANFATTAT

Typ 2-diabetes är en snabbt växande global »epidemi«. Insulinresistens, beroende på fetma och fysisk inaktivitet, spelar stor roll för ökningen

Sjukdomen drabbar numera även barn och ungdomar.

Stora folkhälsoproblem, bl a i form av ischemisk hjärtsjukdom, kan förväntas.

Primärpreventiva studier pågår avseende effekten av livsstilsförändringar och läkemedelsbehandling.

att undertrycka leverns glukosproduktion. Patienter med IGT uppvisar en signifikant förhöjd risk (34 procent) för letal kardiovaskulär sjukdom.

Prevalensen av IGT varierar mellan ca 10 procent i Europa och 11–20 procent i USA. Globalt beräknas ca 200 miljoner individer lida av IGT, de allra flesta utan att ha en aning om detta. Av individer med IGT beräknas 15–73 procent (i genomsnitt ca 50 procent) progrediera till typ 2-diabetes inom en tioårsperiod. I Sverige ligger denna siffra på ca 30 procent.

Notabelt är att ca 50 procent av nyupptäckta diabetiker har kardiovaskulära komplikationer redan vid diagnostillfället, beroende på att sjukdomsdebuten är smygande. Ätminstone i början ger IGT och typ 2-diabetes inga symtom; vanligen upptäcks förhöjda blodsockervärden av en slump i samband med rutinblodprovstagning. Det kan då ha gått flera år från debuten av hyperglykemi, och därmed har också kärlkomplikationer börjat komma. Sannolikt börjar de makrovaskulära komplikationerna uppträda redan i IGT-stadiet. Härav följer att det är viktigt att offensivt diagnostisera tidiga störningar i glukostoleransen och att behandla dessa.

Insulinresistens och inflammation

En grundläggande orsak till typ 2-diabetes är insulinresistens. Detta fenomen innebär att cellernas förmåga att reagera på insulin, och därmed glukosupptag, är nedsatt. Ca 80–90 procent av patienter med typ 2-diabetes uppvisar insulinresistens, vil-

ket också tidsmässigt föregår den kliniska debuten av typ 2-diabetes. Insulinresistens har ett nära samband med övervikt och bukfetma. Överviktiga patienter med typ 2-diabetes har ofta uttalad insulinresistens, hyperinsulinemi och inadekvat blodsockerkontroll.

Diabetesutbrottet föregås av ökad syntes av proinflammatoriska cytokiner – t ex TNF- α – från fettväven, vilka anses inducera insulinresistens. I ett antal studier korrelerar nivån av inflammationsmarkörer – t ex C-reaktivt protein (CRP) och leukocyter i blod – med incidensen av diabetes. I linje med detta har hypoglykemiska och anti-diabetiska effekter rapporterats med antiinflammatoriska NSAID-preparat. Även den nya klassen insulineffektförstärkare (glitazoner) som lanserats mot typ 2-diabetes och insulinresistens har visat sig minska CRP, TNF- α och andra inflammationsmarkörer. Sammantaget antyder detta att inflammation är av central betydelse i patogenesen för typ 2-diabetes och insulinresistens.

Postprandiell hyperglykemi

Studier av riskerna med, och behandlingen av, postprandiell hyperglykemi har på senare år tilldragit sig allt större intresse, inte minst på grund av att åtskilliga individer i västvärlden mer eller mindre ständigt under sin vakna tid befinner sig i ett postprandiellt tillstånd, beroende på förändrad kosthållning med allt tätare födointag. På bl a dessa grunder har man kunnat ifrågasätta värdet av att hos diabetiker monitorera enbart det metabola tillståndet i termer av fasteblodsocker och HbA_{1c}-värden. I åtskilliga stora studier har även postprandiell hyperglykemi utkristalliserats som en oberoende riskfaktor för kardiovaskulär morbiditet och överdödlighet, faktiskt med bättre prediktivt värde än fasteglukos.

Området är emellertid ännu kontroversiellt, och det bör noteras att diabetiska och prediabetiska individer även har andra postprandiella störningar förutom glukos, t ex lipidrubbningsar. Det amerikanska diabetesförbundet (ADA) har emellertid valt att rekommendera att endast fasteglukosvärdet skall användas för att diagnostisera och screena diabetes (med undantag för graviditetsdiabetes). Härigenom riskerar man dock att missa ett betydande antal diabetiker med isolerad glukosstegring efter måltid (med normalt fasteglukos), som obehandlade riskerar angiopatiska komplikationer, framför allt i form av ischemisk hjärtsjukdom. Vissa publikationer gör gällande att dessa kan svara för så mycket som 30 procent av all diabetes i vissa populationer. Postprandiell hyperglykemi synes vara speciellt vanligt hos äldre, smala och diabetiska kvinnor.

Livsstilsintervention effektiv

Eftersom dödligheten i hjärtsjukdom är avsevärt högre hos diabetiska individer än hos icke-diabetiker, och många av dessa patienter dör före ankomsten till sjukhus, är det väsentligt att finna primärpreventiva behandlingsmetoder mot diabetes om man vill minska dödligheten i diabetes och hjärtinfarkt, som båda är stora folksjukdomar. Sådana studier pågår; t ex har kost- och livsstilsförändringar en signifikant preventiv effekt hos IGT-patienter mot typ 2-diabetes i både USDPP-studien (United States Diabetes Preventive Program) och DPS-studien (Diabetes Preventing Study). Effekten av livsstilsintervention var lika stor i DPP-studien som i DPS-studien, nämligen 58 procent, vilket måste anses imponerande. I DPP-studien visades även att metformin har en skyddande effekt hos 31 procent och att hela metformineffekten återfinns i åldrarna 25–44 år. I Malmöstudien, som startades på 1980-talet, noterades även en minskad mortalitet efter 12 och 19 år hos de IGT-patienter som interventionsbehandlades med kostrådgivning och organiserad motion.

Det är dock givetvis för tidigt att spekulera i huruvida livsstilsinterventionen också leder till minskad mortalitet. Man

ska också ha klart för sig att en stor andel av patienterna i riskzonen inte kommer att följa råd om livsstilsförändringar.

Farmakologiska studier

Det finns för närvarande inga läkemedel som har IGT som godkänd behandlingsindikation. Som rapporterades vid den europeiska diabeteskonferensen i Glasgow har man nu initierat farmakologiska studier i avsikt att förebygga eller åtminstone senarelägga övergången mellan IGT och utvecklad diabetes, bl a den s k DREAM-studien (med rosiglitazon och ramipril), NAVIGATOR-studien (med nateglinid och valsartan) samt STOP-NIDDM-studien (med akarbos).

NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) utgör världens största diabetespreventiva studie någonsin. Man kommer att inkludera 7 500 individer med IGT från 600–800 centra i 40 länder. Således kommer studien att utvisa huruvida återställande av tidigt insulinsvar (med nateglinid) och/eller blockad av renin-angiotensinsystemet och förbättrad insulinkänslighet (med valsartan) förmår förebygga övergången mellan IGT och typ 2-diabetes samt huruvida detta leder till påverkan på incidensen av kardiovaskulär sjukdom.

DREAM (Diabetes Reduction Approaches with Ramipril and Rosiglitazone Medications) är också en primärpreventiv studie, omfattande 4 000 IGT-patienter, som löper över tre år. Syftet är att studera utvecklingen och progressen av typ 2-diabetes.

Stort folkhälsoproblem

Den 14 november har av Internationella Diabetesfederationen utropats till Världsdiasabetesdagen (www.idf.org). Syftet är att fästa beslutsfattares uppmärksamhet på den dramatiska tillväxt av diabetes som sker globalt och vilka enorma samhällsekonomiska konsekvenser detta gigantiska folkhälsoproblem medför, framför allt i omhändertagandet av hjärt-kärlsjukdomar. Detta kommer sannolikt att bli en stor ekonomisk utmaning för hälso- och sjukvården i västvärlden. Det är viktigt att snarast agera kraftfullt – inte minst förebyggande – för att förhindra att dessa sjukdomar eskalerar ytterligare.

Referenser

1. LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM. Diabetes mellitus; a fundamental and clinical text. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
2. Mudaliar S, Henry RR () New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: The glitazones or insulin sensitizers. *Ann Rev Med* 2001; 52:239-57.
3. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. *J Clin Invest* 2000;106:467-72.
4. Willson TM, Brown PJ, Sternbach DD, Henke BR. The PPARs: From orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000;43: 527-50.
5. Barroso I, Gurnell I, Crowley VEF, Agostini M, Schwabe JW, Soos MA, et al. Dominant negative mutations in human PPAR- γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature* 2000;402:880-3.
6. Del Prato S. Metabolic control in type 2 diabetes: the impact of prandial glucose. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1999;6:S1-6.
7. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:188-93.
8. 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.
9. Sjöholm Å. Postprandiell hyperglykemi. Kardiovaskulära risker och nya behandlingsstrategier. *Läkartidningen* 2001; 98: 937-40.
10. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *New Engl J Med* 2001; 344: 1343-50.