

MILJÖ OCH ARV I SAMSPEL BESTÄMMER VEM SOM FÅR DIABETES

Arvet spelar roll för typ 2-diabetes, men också en rad andra – påverkbara – faktorer som övervikt, fysisk aktivitet, tobaksbruk och kost har stor betydelse för vem som riskerar att utveckla sjukdomen.



CLAES-GÖRAN ÖSTENSON, professor, överläkare, Institutionen för molekylär medicin och kirur-

gi, Karolinska institutet, Stockholm
 claes-goran.ostenson@ki.se

Den globala förekomsten av typ 2-diabetes anses av många öka närmast »epidemiskt«. Enligt WHO:s beräkningar var prevalensen år 2000 ca 170 miljoner vuxna, och prevalensen antas öka till drygt 360 miljoner år 2030 [1]. I industriländer förväntas stegringen bli 40–50 procent; i utvecklings- eller läginkomstländer kan prevalensen komma att mer än fördubblas. I läginkomstländerna sker ökningen främst i de mycket stora städerna, där flera undersökningar angivit prevalensen av typ 2-diabetes till minst 10–15 procent, i vissa fall upp till 20 procent. Detta innebär att situationen förändrats sedan början av 1990-talet, då de flesta personer med diabetes fanns i Europa tätt följt av Nordamerika. År 2030 kommer majoriteten av personer med typ 2-diabetes att finnas i Sydostasien, Indien, Mellersta Östern och Nord- och Sydamerika.

Ännu ingen epidemi av typ 2-diabetes i Sverige

Förekomsten av typ 2-diabetes i Sverige har under det senaste decenniet uppmätts till mellan 2,5 och 4,5 procent, där variationen sannolikt beror på olikheter i studiernas metod snarare än på verkliga prevalensskillnader [2-5]. I Sverige ökar förekomsten av typ 2-diabetes med tilltagande ålder, och prevalensen är mellan 10 och 20 procent i åldrarna över 65 år. I en rapport från Socialstyrelsen redovisas en prevalensökning från 1985 till 2000 med 0,4 procentenheter för både män och kvinnor i åldersgruppen 16–84 år [6].

Med en sådan ökningstakt är diabetesprevalensen år 2030 sannolikt mellan 5 och 6 procent, dvs mer än 500 000 personer har diabetes jämfört med ca 300 000 år 2000. Dock har populationsbaserade studier åren 1986–1999 av åldersgruppen 25–64 år i norra Sverige inte visat någon reell ökning av diabetesprevalensen, inkluderande både tidigare känd och



Illustration: Jakob Rober Issson/Typoform

Att motionera, äta mer frukt och grönt, koppla av litet mer, fimpa, gå ner i vikt och eventuellt gentesta sig – det kan vara klokt för den som vill försöka undvika att drabbas av typ 2-diabetes.

icke-diagnostiserad typ 2-diabetes, trots samtidig ökning av förekomsten av övervikt och fetma [3].

En annan studie, Stockholms diabetespreventiva program, kunde inte visa en signifikant ökning under en tioårsperiod (från 1990-talet till 2000-talet) av prevalensen typ 2-diabetes hos personer i åldrarna 45–55 år [opubl data]. Liksom i norra Sverige ökade dock förekomsten av övervikt i samma åldersgrupp under denna period.

Resultat av andra undersökningar, bl a i Uppsala och Skaraborg, tyder på att den totala diabetesprevalensen ökar, medan diabetesincidensen är i stort oförändrad [2, 5]. Den ökande förekomsten av diabetes kan främst förklaras av sjunkande

■ sammanfattat

Antalet personer med typ 2-diabetes ökar i Sverige beroende på främst minskad mortalitet i denna grupp.

Trots de senaste årens stora genetiska landvinningar, som visat på de insulinproducerande betacellernas primära saknar vi i stort praktisk nytta av genetiken för att förutspå risk att utveckla typ 2-diabetes och för att förebygga och behandla sjukdomen. **Utöver ärftlighet** (typ 2-diabetes hos nära släktingar)

kan flera livsstilsfaktorer predicera diabetesrisk, tex mått på övervikt (BMI, midjemått), fysisk aktivitet, tobaksbruk, frukt- och grönsakskonsumtion samt antihypertensiv mediciner.

Aktuell forskning söker nya prediktorer. Serumfaktorer som D-vitamin, inflammatoriska parametrar (cytokiner), adipokiner, testosteron, SHBG (sexuallhormonbindande globulin) och IGF-bindande peptider är här intressanta.

»Typ 2-diabetes är således ungefär dubbelt så vanlig hos män som hos kvinnor i åldrarna 35–65 år i Stockholm...«

mortalitet hos personer med diabetes, dvs att de lever längre än tidigare [4, 5]. I de flesta svenska undersökningar är typ 2-diabetes vanligare hos män än hos kvinnor, åtminstone i åldrarna upp till ca 60 år [4-9].

Odiagnostiserad typ 2-diabetes är vanlig, främst eftersom sjukdomen som regel är symtomfattig hos patienter med lätt till måttligt förhöjda blodglukosnivåer. I många länder anges att det finns 1 oupptäckt fall på varje känd typ 2-diabetespatient. I Sverige uppskattas att var tredje person med typ 2-diabetes i åldrarna 35–65 år är odiagnostiserad [opubl data].

Genetisk rubbning hänförs främst till endokrina pankreas

Det stod länge klart att det genetiska arvet vid typ 2-diabetes är polygent, men det dröjde innan gener med koppling till sjukdomen kunde påvisas. Sedan publiceringen år 2007 av flera GWAS (genome-wide association studies) med avseende på typ 2-diabetes har mer än ett 20-tal olika gener associerats med sjukdomen i flera undersökningar [10]. De flesta av dessa gener förknippas med rubbningar av utveckling och funktion i endokrina pankreas, främst insulinsekretionen, eller har ännu oklara effekter. Endast några få genstörningar relateras till insulinresistens eller övervikt. (För närmare diskussion om pankreasassocierade gener, se artikeln av Hindrik Mulder i detta tema.)

Mera detaljerade studier har dock visat hur vissa genetiska störningar är kopplade till fasteglukosvärdet, medan andra är associerade till defekt insulinsekretion, störd proinsulinklyvning eller insulin känslighetsparametrar, tex fasteinsulinvärdet [11, 12]. De flesta av dessa genetiska störningar, eller polymorfismer, bidrar till endast en liten ökning av diabetesrisken, kanske 5–10 procent, och i dagsläget kan långt ifrån hela den familjära risken beläggas. Det är därför ännu inte särskilt meningsfullt att gentesta personer för att finna om de har ökad risk för typ 2-diabetes.

Ett särskilt undantag kan vara om man misstänker att någon har en form av MODY (maturity-onset diabetes of the young), som nedärvs autosomt dominant och vanligen debuterar under andra eller tredje levnadsdecenniet. Innan olika MODY-former karakteriserades genetiskt, ansågs de vara varianter av typ 2-diabetes. I dag vet vi att olika typer av MODY bör behandlas på skilda sätt och att de även har varierande prognos [13].

Livsstilen har stor betydelse

Det råder i dag närmast konsensus om att risken för att utveckla typ 2-diabetes beror dels på den familjära dispositionen, dvs den genetiska rubbningen, dels på faktorer i livsstilen



eller miljön som orsakar främst en försämrad insulin känslighet. Med en normal betacellsfunktion kan även en person med avsevärt nedsatt insulin känslighet bibehålla normoglykemi genom att öka sin insulinfrisättning. Detta illustreras av att hyperglykemi uppstår hos långtifrån alla med grav fetma eller med öka-

de nivåer av diabetogena hormoner, som vid akromegali, Cushings syndrom eller steroidbehandling i hög dos.

Bland faktorer som bidrar till att försämma insulin känsligheten finns utöver övervikt och fetma, åldrande, fysisk inaktivitet, tobaksbruk och psykosocial stress [9, 14-18]. Psykosocial stress omfattar olika typer av stressmarkörer, tex arbetsstress, sömnsvårigheter, trötthet och nedstämdhet. Stress och tobaksbruk kan även bidra till försämrad betacellsfunktion, eftersom både ökad kortisol- och katekolamin tonus kan hämma insulinsekretionen [19, 20]; det finns dessutom evidens för att nikotin kan verka direkt hämmande (och inte endast via frisättning av katekolaminer i samband med tobaksbruk) på insulinfrisättningsförmågan [20].

Till livsstilsfaktorer som kan motverka utveckling av typ 2-diabetes räknas fysisk aktivitet eller motion (se artikel av Juleen Zierath och Anna Krook i detta tema), viktnedgång och kaffe konsumtion [21, 22]. Betydelsen av alkohol är mera omdiskuterad; en metaanalys av 13 kohortstudier visade att måttlig konsumtion motsvarande 5–30 g alkohol (0,5–2,5 drinkar eller glas vin) per dag kunde minska diabetesrisken med 30 procent [23]. Vid högre daglig alkoholkonsumtion noterades inte någon preventiv effekt, och det är möjligt att risken snarare ökar. Betydelsen av stress och alkoholkonsumtion för att minska stresspåslaget har dock inte analyserats i detta sammanhang.

Genetik och miljö samspelar

Arvsanlagen och miljön kan samverka på olika sätt för att påverka risken att utveckla typ 2-diabetes. En sådan möjlighet är epigenetisk modifiering, definierat som en förändring i gens funktion utan att dess nukleotidsekvens är ändrad [24]. Företeelser i livsstilen eller miljön, tex exponering för fysisk inaktivitet, svält, vissa typer av födoämnen eller tobak, kan tänkas påverka en specifik gens funktion genom att gens DNA blir metylerat, genom att de proteiner, histoner, som finns tillsammans med DNA i cellens kromatin modifieras eller genom inverkan av sk mikro-RNA [24].

Forskning som syftar till ökad kunskap om epigenetisk påverkan vid typ 2-diabetes kan bli mycket viktig i framtiden för att förstå bakgrunden till sjukdomen och kanske även utvecklingen av komplikationer, såväl mikroangiopatiska som kardiovaskulära. Det är väsentligt att klarlägga huruvida epigenetiska rubbningar orsakade av en inaktiv livsstil kan ärvas av kommande generationer, och om sådana rubbningar kan vara reversibla.

Ökad kunskap om samspelet mellan genetik och livsstil kan vara användbar även när det gäller att optimera behandlingen av typ 2-diabetes. Under de senaste åren har det varit möjligt

»Odiagnostiserad typ 2-diabetes är vanlig, främst eftersom sjukdomen som regel är symtomfattig...«



»Skillnader i livsstil kan också spela roll för könsskillnaden.«

att sammankoppla olika genstörningar knutna till typ 2-diabetes med specifika funktionella eller fysiologiska egenskaper. Med kännedom om genstörningen skulle man kunna förutsäga hur effektivt exempelvis fysisk aktivitet kan användas som prevention och behandling. Hos personer med ökad diabetesrisk (nedsatt glukostolerans) och speciella polymorfismer i PPAR-gamma-genen (PPAR=peroxisomproliferator-aktiverad receptor) medför exempelvis regelbunden fysisk aktivitet en starkare diabetesförebyggande effekt än hos dem som saknar dessa [25].

I Botnia-studien har dessutom nyligen visats att personer med nära släktingar med typ 2-diabetes har nedsatt fysisk kapacitet (physical fitness), som inte enbart tycks förklaras av låg fysisk aktivitet [26]. Det är troligt att genetiken i en framtid kan användas för att individualisera även läkemedelsbehandlingen av typ 2-diabetes [13].

Immunologiska parametrar, t ex CRP och vissa cytokiner (bla interleukinerna IL-6 och IL-1), förekommer i ökade serumkoncentrationer hos personer som senare utvecklar typ 2-diabetes [27]. Denna observation stödjer att sjukdomens patogena innehåller en immunologisk komponent eller subklinisk inflammation, som påverkar betacellsfunktionen, vilken förbättras efter behandling med IL-1-receptorantagonist [28]. Måttlig till kraftig fysisk aktivitet och hälsosam mat har visats kunna reducera nivåerna av CRP och IL-6 [29]. Den goda effekten av fysisk aktivitet på uttrycket av cytokiner, främst IL-6 och TNF-alfa (tumörnekrosfaktor), har påvisats främst hos personer med speciell polymorfism i respektive gen [30, 31].

Risken för typ 2-diabetes kan förutspås

Inom Stockholms diabetespreventiva program (SDPP) har ca 8 000 stockholmare undersökts två gånger: dels som 35–55-åringar på 1990-talet, dels 10 år senare. Vid första undersökningen, baslinjen, hade ingen av de 8 000 personerna känt diabetes. SDPP har visat en markant ökning av typ 2-diabetes och prediabetes (förstadiet till sjukdomen) under denna period: ca 20–25 procent av män och 10–15 procent av kvinnor hade dessa sjukdomar. Typ 2-diabetes är således ungefär dubbelt så vanlig hos män som hos kvinnor i åldrarna 35–65 år i Stockholm [7–9].

Studierna visar att denna skillnad mellan könen åtminstone till dels kan bero på genetiska olikheter (vissa gener som ökar risken hos män eller minskar risken hos kvinnor), t ex i generna som kodar för »insulin degradering enzyme« (IDE), neuropeptid Y (NPY) och adiponektin [32–34]. Detta stöds av det faktum att risken att själv drabbas ökar mer hos manliga nära släktingar till typ 2-diabetiker än hos kvinnliga. Resultaten från SDPP tyder således på att postmenopausala kvinnor inte får ökad diabetesrisk under de första 10–15 åren efter menopaus.

Skillnader i livsstil kan också spela roll för könsskillnaden. SDPP har visat på att en rad faktorer som registrerats vid baslinje-

undersökningen kan förutspå ökad eller minskad diabetesrisk 10 år senare. Utöver de etablerade faktorerna som ökar diabetesrisken, t ex övervikt och fysisk inaktivitet, visar programmet att risken ökar med tobaksbruk [17, 35]. Både ≥ 15 cigaretter/dag och ≥ 5 dosor snus i veckan ökar diabetesrisken 2–3 gånger jämfört med dem som inte använt tobak. Arbetsstress och skiftarbete ökar risken 2,5–3,5 gånger hos kvinnor, men inte hos män [15, 36]. Däremot är män mer än kvinnor utsatta för diabetes som relaterar till stressymtom som sömnlöshet, trötthet och nedstämdhet [9].

Preliminära data visar att diabetesrisken är minskad med 30–50 procent hos personer (kvinnor mer än män) som har ett omfattande socialt nätverk (eller många sociala aktiviteter, t ex att vara medlem i föreningar, utöva sporter eller musicera i grupp. De som uppgav att de drack 4–5 koppar kaffe per dag hade halverad diabetesrisk jämfört med dem som drack 2 eller färre koppar dagligen.

SDPP har även kunnat påvisa ökad risk för typ 2-diabetes genom att mäta substanser eller hormoner i blodet hos de friska personerna vid baslinjen. Riskökningen är flerfaldig hos dem med nivåer av fastglukos inom övre normalområdet eller med lätt ökade nivåer av triglycerider, insulin och proinsulin. En flerfaldigt ökad risk kunde också förutspås hos dem med låga koncentrationer av adiponektin och IGFBP-1 (IGF [insulinliknande tillväxtfaktor]-bindande peptider). Genom att kombinera information om blodsockervärdet, midjemåttet, IGFBP-1 och proinsulin är det möjligt att förutsäga vilka som har upp till 40 gånger ökad risk att utveckla typ 2-diabetes de närmaste 10 åren [37].

I detta sammanhang kan framhållas att risk för typ 2-diabetes associerats till låga serumnivåer av D-vitamin hos både män och kvinnor [38], låga serumnivåer av testosteron hos män och höga till normala nivåer hos kvinnor [39, 40] samt låga nivåer av SHBG (sexuallhormonbindande globulin) hos båda könen [41]. Dessa samband har främst visats i tvärsnittstudier, men även i enstaka prospektiva studier. Det är dock viktigt att i ytterligare undersökningar befästa det prediktiva värdet hos D-vitamin, testosteron och SHBG.

Riskfinnare identifierar personer i riskzon

Socialstyrelsens nya nationella riktlinjer för diabetesvården har prioriterat relativt högt att finna dem som har ännu odiagnostiserad typ 2-diabetes genom blodglukoscreening av människor med hög risk. Med hög risk avses i riktlinjerna personer med nedsatt glukostolerans, men i praktiken bör också andra kriterier kunna användas som grund för screeningen.

Nyligen publicerades en sammanställning av 22 olika »riskinstrument« (risk engines), som syftar till att karakterisera personer med hög diabetesrisk [42]. I de flesta ingår faktorer som ålder, diabetes hos familjemedlemmar, BMI eller midjemått, fysisk aktivitet, tidigare förhöjt blodsockervärde och hypertoni, men även andra faktorer som dyslipidemi, konsumtion av kaffe, frukt och tobak samt gångsmärtor och motvilja att använda cykel används.

Sammanställningen [42] bedöms FINDRISK vara ett av de bästa riskinstrumenten, där endast 1 procent av dem med lägst risk utvecklar typ 2-diabetes inom 10 år, medan ca 50 procent av dem med mycket hög risk utvecklar sjukdomen. FINDRISK baseras på uppgifter om ålder, antihypertensiv mediciner, tidigare upp-



mätt förhöjt blodglukosvärde, BMI, midjemått, fysisk aktivitet och intag av frukt och grönsaker. Alla dessa riskfaktorer baseras på enkla anamnesticke uppgifter och kroppsmått, som lätt kan insamlas inom svensk rutinsjukvård.

Hos människor som har flera av ovanstående faktorer bör plasmaglukosnivån kontrolleras. I detta sammanhang är det av intresse att HbA_{1c} (glykerat hemoglobin) kan komma att accepteras som ett blodprov för att screena för diabetes. Detta har den stora fördelen att provsvaret i motsats till plasmaglukosprov inte behöver relateras till födointag.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
2. Eliasson M, Lindahl B, Lundberg V, Stegmayr B. No increase in the prevalence of known diabetes between 1986 and 1999 in subjects 25-64 years of age in northern Sweden. *Diabet Med*. 2002;19:874-80.
3. Jansson SP, Andersson DK, Svärdsudd K. Prevalence and incidence rate of diabetes mellitus in a Swedish community during 30 years of follow-up. *Diabetologia*. 2007;50:703-10.
4. Ringborg A, Lindgren P, Martinell M, Yin DD, Schön S, Stålhammar J. Prevalence and incidence of type 2 diabetes and its complications 1996-2003 - estimates from a Swedish population-based study. *Diabet Med*. 2008;25:1178-86.
5. Kuhl J, Hilding A, Östenson CG, Grill V, Efendic S, Båvenholm P. Characterisation of subjects with early abnormalities of glucose tolerance in the Stockholm Diabetes Prevention Programme: the impact of sex and type 2 diabetes heredity. *Diabetologia*. 2005;48:35-40.
6. Hilding A, Eriksson AK, Agardh EE, Grill V, Ahlbom A, Efendic S, et al. The impact of family history of diabetes and lifestyle factors on abnormal glucose regulation in middle-aged Swedish men and women. *Diabetologia*. 2006;49:2589-98.
7. Eriksson AK, Ekblom A, Granath F, Hilding A, Efendic S, Östenson CG. Psychological distress and risk of prediabetes and type 2 diabetes in a prospective study of Swedish middle-aged men and women. *Diabet Med*. 2008;25:834-42.
8. Stolerman ES, Florez JC. Genomics of type 2 diabetes mellitus: implications for the clinician. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:429-36.
9. Ingelsson E, Langenberg C, Hivert MF, Prokopenko I, Lyssenko V, Dupuis J, et al. Detailed physiologic characterization reveals diverse mechanisms for novel genetic loci regulating glucose and insulin metabolism in humans. *Diabetes*. 2010;59:1266-75.
10. Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, Groop L, Rizza RA, Rotter JJ. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1566-74.
11. Agardh EE, Ahlbom A, Andersson T, Efendic S, Grill V, Hallqvist J, et al. Work stress and low sense of coherence is associated with type 2 diabetes in middle-aged Swedish women. *Diabetes Care*. 2003;26:719-24.
12. Huxley R, Ying Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, et al. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009;169:2053-63.
13. Carlsson S, Hammar N, Grill V. Alcohol consumption and type 2 diabetes. Meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetologia*. 2005;48:1051-54.
14. Ling C, Groop L. Epigenetics: A molecular link between environmental factors and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2009;58:2718-25.
15. Isomaa B, Forsén B, Lahti K, Holmström N, Wadén J, Matintupa O, et al. A family history of diabetes is associated with reduced physical fitness in the Prevalence, Prediction and Prevention of Diabetes (PPP)-Botnia study. *Diabetologia*. 2010;53(8):1709-13.
16. Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sutffels K, Lindström J, Martin S, et al. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia*. 2009;52:433-42.
17. Lewitt MS, Hilding A, Östenson CG, Efendic S, Brismar K, Hall K. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in the prediction and development of type 2 diabetes in middle-aged Swedish men. *Diabetologia*. 2008;51:1135-45.
18. Scragg R. Vitamin D and type 2 diabetes. Are we ready for a prevention trial? *Diabetes*. 2008;57:2565-66.
19. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361:1152-63.
20. Schwarz PEH, Li J, Lindström J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res*. 2009;41:86-97.

Läsarkommentar

På Lakartidningen.se kan du ge kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande
saklig

Läkartidningen