

Forebygging av type 2-diabetes – en oversikt

Sammendrag

Bakgrunn. Forekomsten av type 2-diabetes er økende. Det er derfor nødvendig å se på intervensjoner som kan forebygge sykdommen eller utsette debuten.

Materiale og metode. Kunnskap om diabetes og farmakologi er hentet fra oversiktsartikler. I tillegg ble det gjort søk i the Cochrane library og PubMed.

Resultater og fortolkning. Studier de siste år har vist at både livsstilsintervensjon og metforminbehandling kan utsette eller stoppe utviklingen fra nedsatt glukosetoleranse til klinisk åpenbar diabetes. I tillegg kan adipositas kirurgi være gunstig for individer med BMI > 35. The American Diabetes Association anbefaler opportunistisk screening for å forebygge type 2-diabetes, med påfølgende intervensjon på livsstilsfaktorer, som fysisk aktivitet og vektreduksjon, og også på kardiovaskulære risikofaktorer. «Prediabetes» bør identifiseres og behandles ved livsstilsintervensjon i primærhelsetjenesten. Et nasjonalt handlingsprogram for primærforebygging på befolkningsnivå bør også utarbeides.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Elisabeth Qvigstad

elisabeth.qvigstad@stolav.no

Seksjon for endokrinologi

Medisinsk avdeling

St. Olavs Hospital

7006 Trondheim

Forekomsten av type 2-diabetes er økende på verdensbasis (1) (fig 1). Norske data viser samme tendens, samtidig er det en økning av overvekt (2).

Type 2-diabetes er knyttet til alvorlige helseproblemer, blant annet utvikles senkomplikasjoner som nyresvikt, retinopati og diabetiske fotsår (3). I tillegg er hjerte- og karsykdom opptil tre ganger så hyppig hos individer med type 2-diabetes (4) som i normalbefolkningen. Dødeligheten av kardiovaskulære sykdommer er 75 % høyere ved type 2-diabetes, med en forkorting av forventet levetid på 5–10 år i forhold til ikke-diabetiske individer (5). Kostnadene ved sykdommen er betydelige, for Sverige beregnet til 736 millioner euro i 1998 (6).

Metoder

Denne oversikten baserer seg på kunnskap om diabetes og farmakologi hentet fra oversiktsartikler. Det ble også gjort usystematiske søk i the Cochrane library og PubMed etter studier på området.

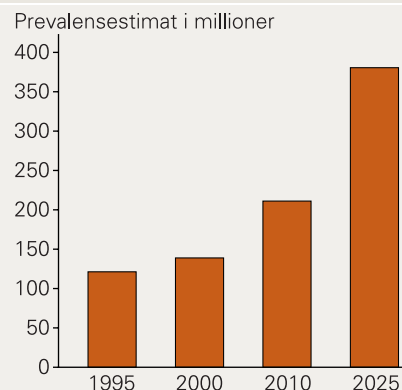
Når skal man intervenere?

Tidsmessig er det naturlig å tenke seg en intervensjon når man kan påvise redusert glukosetoleranse, siden risikoen for å utvikle type 2-diabetes senere er høy (7). Redusert glukosetoleranse defineres som plasma-glukose på 7,8–11,1 mmol/l to timer etter peroral glukosebelastning (8). Grensestatus (impaired fasting glucose) er et relativt nytt begrep som defineres som fastende plasma-glukose på 6,1–7,0 mmol/l, og er ikke nødvendigvis til stede hos individer med forhøyet blodsukkernivå etter peroral glukosebelastning. Sammenhengen mellom grensestatus, diabetesutvikling og senkomplikasjoner er fortsatt uklar.

Dersom det ene eller det andre forholdet er til stede, viser Hoorn-studien at risikoen for å utvikle diabetes innen seks år var 10,0 % ved grensestatus og 10,9 % ved redusert glukosetoleranse (9). Dersom begge faktorer var til stede, var risikoen for å få diabetes innen seks år 39,5 % (9).

Teoretisk har vi to angrepspunkter for forebygging av type 2-diabetes: insulinresistens og insulinsekresjonssvikt (fig 2) (10).

Figur 1



Prevalensestimater for type 2-diabetes på verdensbasis. Data hentet fra King og medarbeidere (1)

Ikke-farmakologiske intervensjoner

De fleste har ansett kostholdet som et sentralt intervensjonsområde. Den tydeligste effekten ses ved slanking, der selv et moderat vekttap har vist seg å gi redusert blodsukkernivå og slik påvirke både insulinresistens (11) og sannsynligvis også insulinsekresjon sekundært (11). Det har også vært interesse for intervensjon når det gjelder fettinntaket og utprøving av effekten av ulike fettyper og fettsyrer, bl.a. har konjugerte linolensyrer vist lovende resultater i dyreforsøk (12). Så langt har tilsvarende studier ikke vist effekt på diabetesforekomsten hos mennesker (13).

Alkohol i moderate mengder (23,0–45,9 g) er, sammenliknet med totalavhold eller et høyere daglig forbruk, i epidemiologiske studier assosiert med bedret insulinfølsomhet (14). Røykeslutt kan også bidra til å redusere insulinresistensen (15).

Fysisk aktivitet har lenge vært ansett som et sentralt virkemiddel (16). Det er fortsatt uklart hvilken type aktivitet som er mest



Hovedbudskap

- Type 2-diabetes kan forebygges hos personer med høy risiko for sykdommen
- Primærforebygging kan skje ved livsstilsintervensjon i primærhelsetjenesten
- Medikamentell forebygging er et tilleggsalternativ

Tabell 1 Studier omkring farmakologisk forebygging av type 2-diabetes

Medikament (referanse)	Antall	Intervensjon	Kumulativ diabetesinsidens
Metformin (18)	3 234 Redusert glukosetoleranse + grensestatus	Metformin 850 mg × 2 eller placebo	7,8 % versus 11,0 %
Troglitazone (23)	266 ¹	Livsstilsintervensjon + troglitazone 400 mg × 1 eller placebo	5,4 % versus 12,1 %
Orlistat (24)	4 193 21 % med redusert glukosetoleranse ²	Livsstilsintervensjon + orlistat 120 mg × 3 eller placebo	6,2 % versus 9,0 %
Akarbose (25)	1 429 Redusert glukosetoleranse	Livsstilsintervensjon + akarbose 100 mg × 3 eller placebo	32,4 % versus 41,5 %

¹ Kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes
² 79 % hadde normal glukosetoleranse, men var overvektige

effektiv og hvor hyppige og lange treningsintervallene bør være.

En sentral studie i denne sammenheng er The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (17). Her deltok 522 personer i alderen 40–65 år med redusert glukosetoleranse og høy kroppsmasseindeks (BMI, middelverdi 31 kg/m²). Deltakerne i intervensjonsgruppen fikk individuell rådgivning med målsetting å redusere vekten med 5 %, fettinntaket til 30 % og inntaket av mettet fett til 10 % av daglig næringsinntak. I tillegg skulle de ha 30 minutter moderat fysisk aktivitet daglig. Gjennomsnittlig varighet var 3,2 år. Man fant at intervensjonsgruppen hadde en diabetesrisiko på 15 %, mens placebogrup-

pens risiko var 38 %. Beregninger viser at fem personer må behandles i fem år for å forebygge diabetes hos én person.

Den forebyggende effekten av livsstilsintervensjon ble også studert i The Diabetes Prevention Project (DPP) (18), der 3 234 personer med glukoseintoleranse ble randomisert til metformin 850 mg to ganger daglig, livsstilsintervensjon eller placebo. Livsstilsintervensjonen inneholdt et intensivt undervisningsopplegg. Fettinntaket ble redusert først, deretter ble energibalanse etablert. Målet var en vektreduksjon på 7 %. Det ble lagt opp til 150 minutter moderat fysisk aktivitet ukentlig, med et energiforbruk på 700 kcal/uke (2 940 kJ/uke). 74 % av gruppen oppnå-

de dette og gikk gjennomsnittlig ned 7 kg i vekt. Diabetesinsidensen var 4,8 per 100 år i intervensjonsgruppen, mot 11,0 per 100 år i placebogruppen. Sju personer må behandles i tre år for å forebygge diabetes hos én person.

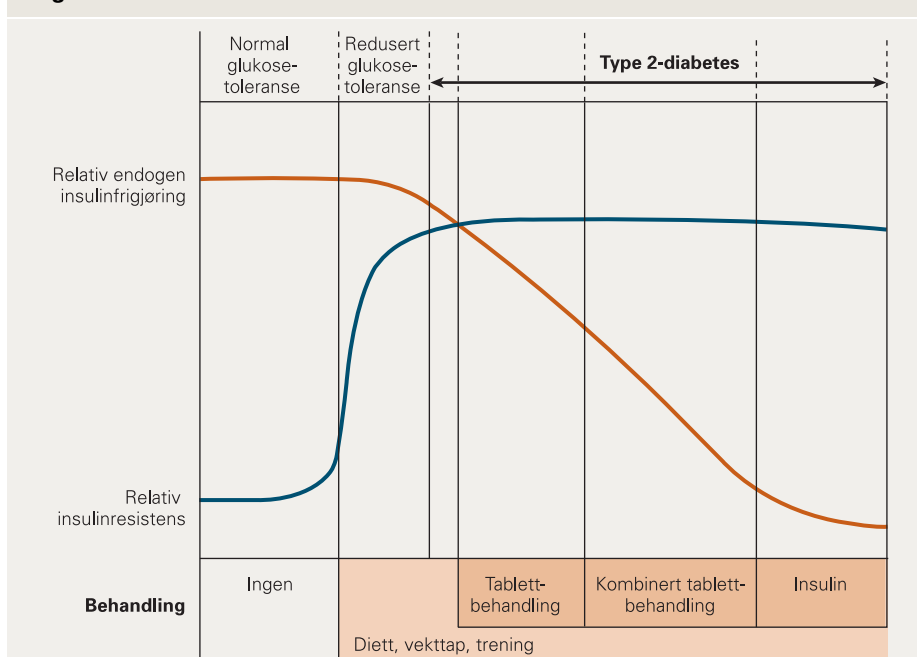
Kirurgi

De aktuelle metodene er gastrisk bypass, gastrisk innsnøring eller gastroplastikk (19). Adipositas kirurgi fører til redusert volum av magesekken, man blir dermed tidligere mett, eller føden ledes delvis forbi proksimale tynntarm, noe som gir redusert absorpsjon av næringsstoffer. Tidligere har man anbefalt adipositas kirurgi hos yngre pasienter (under 60 år) med alvorlig overvekt (BMI > 35) og komorbiditet som søvnapné, diabetes eller leddsykdom (20). Det er gastrointestinale bivirkninger ved alle disse inngrepene. Derfor er langtidsoppfølging nødvendig (19). Dødeligheten er ved bypass ca. 1 %, ved de øvrige metoder < 1 % (19).

I en svensk intervensjonsstudie undersøkte man effekten av kirurgi versus konvensjonell adipositasbehandling hos svært overvektige personer (21). Inklusjonen ble avsluttet i januar 2001. Så langt er 2 010 personer operert, og det er 2 037 i kontrollgruppen. Tiårsdata foreligger nå for 724 personer. Vekttapet to år etter operasjon var 28 kg. Vekttapet var størst etter «gastric bypass» (22). Ved konvensjonell behandling var vekttapet kun 0,5 kg. Imidlertid ser man mindre effekt etter som tiden går. Etter åtte år var vektendringen etter henholdsvis kirurgi og konvensjonell behandling –20 kg og +0,7 kg. Det var 3,6 % diabetes i intervensjonsgruppen og 18,5 % i kontrollgruppen. Postoperativ dødelighet var 0,5 % hos de 2 010 opererte personene. Perioperative komplikasjoner inntraff hos 13 %.

Farmakologiske intervensjoner

Tabell 1 gir en oversikt over nyere studier av farmakologisk forebygging av type 2-diabetes (18, 23–25). Av størst interesse er kanskje metformin. I DPP-studien ble risikoen for type 2-diabetes redusert med 31 % i metformingruppen og 58 % i livsstilsintervensjonsgruppen (18). Henholdsvis 14 og sju personer måtte behandles i tre år for å forebygge diabetes hos én person. Metformin var like effektivt som livsstilsintervensjon hos personer med BMI > 35 eller alder 24–44 år (18). Effekten av metformin har også vist seg delvis å vare ved også etter seponering (26). Metformin var også mer effektivt ved høye verdier av fastende plasma-glukose (18). Imidlertid synes midlet å ha begrenset effekt på postprandial hyperglykemi (18). Vi vet fra tidligere studier (21) at kost- og livsstilsendringer hos alvorlig overvektige ofte ikke er nok. Personer som allerede i ung alder utvikler redusert glukosetoleranse eller har grensestatus, har muligens en annen genetisk belastning, selv om dette ikke kunne underbygges av subgruppeanalyser i DPP-studien.

Figur 2


Bidrag av insulinresistens og insulinfrigjøring under utvikling og forløp av type 2-diabetes. Tilpasset fra De Fronzo (10)

Ramme 1**Forslag til tiltak for forebygging av type 2-diabetes**

- Individuer med høy risiko¹ bør identifiseres i primærhelsetjenesten, og intervensjon bør igangsettes der
- Intervensjonsmål i risikogrupper: Oppnå et moderat varig vekttap (5–7 %) ved kostomlegging og økt fysisk aktivitet. Øke insulinfølsomheten ved hjelp av fysisk aktivitet
- Virkemiddel: Etablere et nasjonalt handlingsprogram med fastlagt veiledning og oppfølging av intervensjoner. Kontroll for å fange opp eventuell diabetesutvikling bør gjøres hvert eller hvert annet år
- Screening: Fastende blodsukker eller peroral glukosebelastning, positive funn skal retestes. Rescreening av disponerte personer¹ bør skje hvert tredje år
- Nasjonalt handlingsprogram med strategi på befolkningsnivå, vektlegging av økt fysisk aktivitet og bedret kosthold, hovedvekt på intervensjon på bedrifts- og samfunnsnivå

¹ Familiær belastning, kjent nedsatt glukosetoleranse (inkludert befolkningsgrupper med høy diabetesrisiko), tidligere svangerskapsdiabetes, dyslipidemi, polycystisk ovarie-syndrom, koronarsykdom, BMI $\geq 25,0$

Troglitazone er tatt av markedet grunnet fulminant leversvikt hos friske forsøkspersoner. Data fra TRIPOD-studien (tab 1) kan likevel tyde på at glitazoner reduserer insulinresistensen hos kvinner med tidligere svangerskapsdiabetes (23). Det er så langt ikke publisert studier med andre glitazoner brukt for å forebygge type 2-diabetes.

Xendos-studien (tab 1) viste en positiv effekt av orlistat på diabetesinsidensen, imidlertid var det mange som ikke fullførte studien (24). Betydningen av vektreduksjon, eventuelt understøttet av medikamenter, som forebygging av type 2-diabetes kan ikke bestrides. I STOP-NIDDM-studien synes akarbose, i tillegg til vektreduksjon, å redusere postprandial hyperglykemi. Disse resultatene er også svekket av et betydelig frafall undeveis, mest i intervensjonsgruppen (25).

Teoretisk sett vil de fleste antidiabetika kunne tenkes brukt som forebyggende behandling. Sulfonylurea- og sulfonylurealiknende preparater øker insulinfrigjøringen. Imidlertid kan en farmakologisk stimulering av insulinfrigjøringen kanskje også bidra til den progredierende betacellesvikten ved type 2-diabetes (27).

Utselgelse av screeningpopulasjon og tester

Personene som deltok i DPP-studien hadde BMI > 24 , fastende plasma-glukose var 5,3–6,9 mmol/l og to timer etter peroral glukosebelastning 7,8–11,0 mmol/l (18). Beregninger viser at dersom disse inklusjonsvariablene anvendes på befolkningsnivå, ville ti millioner amerikanere være aktuelle for intervensjon. Med en så stor populasjon vil behovet for ressurser og logistikk være en betydelig utfordring for screening.

Kan man ut fra enkle kliniske variabler utpeke personer med høy risiko for type 2-diabetes? Stern og medarbeidere fant følgende uavhengige variabler i en multivariat analyse: fastende glukose, blodtrykk, BMI, triglyserider, familieanamnese og kolesterolnivå.

Det viste seg at denne modellen predikerte risiko like godt som peroral glukosebelastning (28).

Saydah og medarbeidere har vist at screening med hevede terskelverdier (fastende plasma-glukose, Hb A_{1c}) kan identifisere personer som er aktuelle for intervensjon med stor nøyaktighet (29).

Imidlertid må peroral glukosebelastning uansett gjøres hos screenede en eller annen gang for å utelukke type 2-diabetes (8). American Diabetes Association anbefaler så langt opportunistisk screening, spesielt hos dem med risikofaktorer som høy alder, overvekt og hjerte- og karsykdom. Intervensjon så langt er kun rådgivning og veiledning om vektreduksjon, økt fysisk aktivitet og videre oppfølging (30).

Diskusjon

Kanskje er det en forsinkelse av diabetesdebatten som skjer mer enn total forebygging – noe resultatene i adipositas kirurgistudien kan tyde på (21). Dersom klinisk diabetes bare utsettes et par år, vil totalprevalensen av sykdommen kun påvirkes marginalt. Likevel kan dette være betydningsfullt, siden senkomplikasjonene sannsynligvis også utsettes.

Livsstilsintervensjon var mest effektivt hos eldre over 60 år og hos individer med BMI < 30 kg/m² (18). Det er med andre ord mulig å oppnå en effektiv livsstilsintervensjon hos eldre. I tillegg var effekten av intervensjonen signifikant større hos personer med lavgradig redusert glukosetoleranse (18), noe som kan tale for tidlig intervensjon.

Et felles problem for både farmakologiske og ikke-farmakologiske intervensjoner er at pasienten blir lei og ikke etterlever regimet. Det gjelder særlig i de tilfeller der det er bivirkninger ved behandlingen. Tall fra DPS-studien viser at kun ett av fem behandlingsmål ble oppnådd i mer enn 50 % av tilfellene i løpet av det første året, til tross for tett opp-

følgning (17). Behovet for screening og intervensjon kan være større i grupper som ikke deltar i studier (31).

Konklusjon

Primærforebygging av type 2-diabetes er mulig. Sannsynligvis vil risikoindivider best kunne identifiseres i primærhelsetjenesten ved hjelp av anamnese og enkle kliniske variabler (ramme 1). Imidlertid bør det utarbeides nasjonale retningslinjer for screening og intervensjon på linje med det finske handlingsprogrammet (32). Det er sentralt for helsetilstanden i befolkningen å forebygge overvekt og øke den fysiske aktiviteten.

Jeg takker Valdemar Grill for kommentarer til manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatter har mottatt reisetilskudd fra Novartis til American Diabetes Associations kongress i San Antonio, Texas, i 2000.

Litteratur

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414–31.
2. Midthjell K, Krüger O, Holmen J et al. Rapid changes in the prevalence of obesity and know diabetes in an adult Norwegian population: the North-Trøndelag Health Surveys 1984–1986 and 1995–1997. *Diabetes Care* 1999; 11: 1813–20.
3. Diabetes complications. I: American Diabetes Association, red. *Diabetes 2001 Vital Statistics*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2001: 43–74.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–9.
5. Mortality. I: American Diabetes Association, red. *Diabetes 2001 Vital Statistics*. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2001: 77–85.
6. Jönsson B. CODE-2 Advisory Board. Revealing the cost of diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45: S5–12.
7. Meigs JB, Muller DC, Nathan DM et al. The natural history from normal glucose tolerance to type 2-diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 2003; 52: 1475–84.
8. Grill V, Claudi T, Følling I et al. Nye diagnostiske kriterier for diabetes – hvorfor? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1876–7.
9. De Vegt F, Dekker JM, Jager A et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2-diabetes in a Dutch population. The Hoorn study. *JAMA* 2001; 285: 2109–13.
10. De Fronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667–87.
11. Markovic TP, Jenkins AB, Campbell LV et al. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 687–94.
12. Houseknecht KL, Vanden Heuvel JP, Moya-Camarena SY et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 244: 678–82.
13. Hu FB, van Dam RM, Liu S. Diet and risk of type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. *Diabetologia* 2001; 44: 805–17.
14. Nakanishi N, Suzuki K, Tataru K. Alcohol consumption and risk of impaired fasting glucose or type 2-diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2003; 26: 48–54.

>>>

15. Persson PG, Carlsson S, Svanström L et al. Cigarette smoking, oral moist snuff use and glucose intolerance. *J Intern Med* 2000; 248: 103–10.
16. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin dependent) diabetes by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891–8.
17. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2-diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–9.
18. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2-diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
19. Summers LKM. Is surgery the best treatment for type 2 diabetes in the obese? *Diabet Med* 2002; 19 (suppl 3): 14–7.
20. NIH Conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med* 1991; 115: 956–61.
21. Sjöström CD. Surgery as an intervention for obesity. Results from the Swedish obese subjects study. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13 (suppl A): S22–6.
22. Sjöström CD, Peltonen M, Wedel H et al. Differentiated long-term effects of international weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 20–5.
23. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2-diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–803.
24. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–61.
25. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R et al. Acarbose for the prevention of type 2-diabetes mellitus; the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–7.
26. The Diabetes Prevention Program research group. Effects of withdrawal of metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26: 977–80.
27. Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 2231–7.
28. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of persons at high risk for type 2-diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002; 136: 575–61.
29. Saydah SH, Byrd-Holt D, Harris MI. Projected impact of implementing the result of the Diabetes Prevention Program in the U.S. population. *Diabetes Care* 2002; 25: 1940–5.
30. American Diabetes Association, National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. Position statement. *Diabetes Care* 2003; 26: S62–9.
31. Nilsson P, Berglund G. Prevention of cardiovascular disease and diabetes: lessons from the Malmö Preventive Project. *J Intern Med* 2000; 248: 455–62.
32. Finnish Diabetes Association. Development programme for the prevention and care of diabetes in Finland 2000–2010. www.diabetes.fi/english/programme/ (17.10.2003).