
TYP 2 DIABETES OCH PRE-DIABETES, KOMPLEMENT TILL ISPADS RIKTLINJER

Författare: Claude Marcus, Jovanna Dahlgren och Barndiabetes/Endokrinförningens referensgrupp för riktlinjer kring diabetes

Typ 2 diabetes (T2D) har blivit en realitet även i Sverige även om det fortfarande är en ovanlig form av diabetes bland ungdomar. Det är angeläget att tidigt ställa rätt diagnos då behandling och prognos skiljer sig avsevärt när man jämför med typ 1 diabetes (T1D) och MODY. Bristen på erfarenhet och kunskap kring T2D har gjort att dessa ungdomar ofta inte erhållit optimal vård men nyare studier visar att en aktiv behandling redan från början är viktig för den långsiktiga prognosen. Man bör därför inte avvakta effekten av kost och fysisk aktivitet utan påbörja behandling med orala antidiabetika omedelbart och komplettera med insulin om HbA1C inte normaliseras.

Prognosen för ungdomar och unga vuxna som får T2D är utomordentligt allvarlig – betydligt sämre än för den som får T1D i samma ålder med högre mortalitet och snabbare utveckling av co-morbiditet vilket man även sett i svenska studier (1). Sjukdomen progredierar också snabbt och insulinberoende förefaller komma snabbare hos ungdomar än bland dem som utvecklar T2D senare i livet.

T2D är en systemsjukdom i högre utsträckning än T1D och många patienter har också hyperlipidemi, hypertoni och fettlever (NAFLD) vilket behöver kontrolleras och ibland behandlas. Eftersom ungdomar med T2D också snabbare än T1D får diabeteskomplikationer behöver kontrollerna av ögon och njurar vara rigorösa även initialt.

Kommentarer för svenska förhållanden

Diagnos

Det är svårare idag att differentiera mellan diabetestyperna då en stor del av ungdomarna lider av fetma och övervikt. I Sverige ingår HLA typning och bestämning av autoantikropps nivåer för alla barn och ungdomar som insjuknar i diabetes vilket underlättar diagnostiken. Det är dock viktigt att komma ihåg att vi inte har något helt säkert specifikt diagnostiskt test som bestämmer vilken typ av diabetes som föreligger. Enstaka individer har diabetes autoantikroppar även i normalbefolkningen och en del T1D har inga antikroppar vid sjukdomsdebut. C-peptid kan vara relativt högt för en nyinsjuknad patient med T1D som lider av fetma och därför är insulinresistent. Även patienter med MODY kan lida av fetma och övervikt och har inte sällan släktingar där sjukdomen misstolkats som T2D. Asiater kan redan som unga utveckla typ 2 diabetes vid en måttlig övervikt. *Det är därför viktigt att diagnosen omprövas 6-12 månader efter sjukdomsdebut. Man bör således förutsättningslöst*

ta ställning till om det är en T1D, T2D eller en MODY som patienten har så att man inte slentrianmässigt fortsätter med den initialt insatta behandlingen. Vi har i BDD studien identifierat ett flertal patienter som flera år gått under en felaktig diagnos och som därigenom fått en suboptimal behandling.

Initial behandling

Behandlingstraditionen i Sverige, när insjuknandet är långsamt har varit försiktig med kost och motionsråd och först när sjukdomen blir symptomatisk påbörja farmakologisk behandling. Orsaken är till stor del den instinktiva motviljan att behandla ett tillstånd som orsakas av viktökning med något annat än viktnedgång. Utifrån vad vi nu vet om dels hur dåliga resultaten är för behandling av fetma i tonåren med beteendemodifikation (2), dels om sjukdomens utveckling och prognos (se ovan) är rekommendationerna att man istället bör ha målsättningen att med farmakologisk behandling snabbt komma ned till HbA1C < 55 mmol/mol. Detta kan kräva kombinationsbehandling med både metformin och insulin.

Långsiktig behandling

Även om modern behandling med moderna insulinanaloger inte leder till viktökning så är det svårt att gå ned i vikt under pågående insulinbehandling. Det är därför angeläget att försöka snabbt trappa ut insulin. Metforminbehandlingen smygs in under 4-6 veckor för att minska problemen med buksmärtor och under samma tid minskas insulindosen successivt.

Beteendestöd för viktnedgång är en viktig del i behandlingen. Även om det är sällan som behandlingen leder till en bestående viktnedgång så kan man ändå minska/eliminera viktökning (3). Erfarenhet, resurser och kompetens avseende obesitasbehandling saknas ofta i diabetesteamen. Om så är fallet bör diabetespatienter med säkerställd T2D sambehandlas med obesitasteam.

GLP-1 analoger har funnits flera år som behandling för vuxna med T2D. Effekten är ofta god för dem som inte svarar fullt ut på enbart metformin och GLP-1 analoger ger också ofta viktnedgång. En analog, liraglutid, men i högre dosering, är också godkänd som fetmaläkemedel och kommer att finnas för vuxna på den svenska marknaden från och med hösten 2016. Det pågår för närvarande flera studier med läkemedel för ungdomar med T2D och GLP-1 analoger prövas även som viktbehandling för ungdomar med fetma. Eftersom GLP-1 analoger är väletablerade för vuxna >18 år så kan det finnas anledning att överväga behandling med dessa för individer i 16-18 års ålder med genomgången pubertet.

Långsiktiga studier av vuxna T2D patienter som opererats med bariatrisk kirurgi visar att prognosen är mycket god för dem som opererats när diabetessjukdomen är nydiagnostiserad. För den som har haft sin T2D under flera år är en initial remission vanlig efter kirurgi men behov av medicinering återkommer ofta efter några år (4). Detta belyser hur utomordentligt angelägen en snabb och bestående viktnedgång är för den långsiktiga prognosen. Gastric bypass kan vara ett alternativ även för ungdomar med T2D, som verkar kunna förbli medicinfräa under många år. Flera studier har visat på goda resultat för

ungdomar med allvarlig fetma (5), bland annat den svenska AMOS studien (6-8). Med tanke på den allvarliga prognosen för ungdomar med T2D så bör kirurgi övervägas för ungdomar från 16 års ålder om inte viktminskning går att få till stånd på annat sätt.

Co-morbiditet

T2D som drabbar unga medför ofta snabb utveckling av diabetesrelaterad co-morbiditet som diabetesnefropati och retinopati. En regelbunden kontroll redan från diagnos är därför angelägen. Hypertoni, hyperlipidemi av olika typer samt fettlever förekommer tidigt och årliga kontroller bör göras. Om lipider eller blodtryck är påverkade så ska behandlingen av diabetes och livsstil för att uppnå viktne­dgång intensifieras. Kontroller ska då göras halvårsvis. Om lipider eller blodtryck fortfarande är patologiska ska farmakologisk behandling inledas i enlighet med Is­pads rekommendationer. PCO syndrom är också vanligt bland ungdomar med T2D och kan försvåra det hyperinsulinemiska tillståndet. Man bör specifikt fråga om amenorré och kontrollera om hirsutism föreligger. Metformin har ofta visat sig normalisera ovulationerna.

T2D är överrepresenterat bland individer från socialt missgynnade familjer och detta kan ibland försvåra den medicinska kontrollen. Detta ökar riskerna att fetma och diabetesrelaterade följsjukdomar utvecklas snabbt. Det är därför extra angeläget att just dessa svårbehandlade ungdomar inte tabbas bort!

Prediabetes

Prediabetes definieras som tillstånd med störd glukoshomeostas där risken att T2D utvecklas inom 6 år är hög. Två typer av prediabetes är definierade. Sänkt glukostolerans (IGT) innebär att glukosvärdet efter en peroral glukosbelastning är mellan 7,1 och 11 mmol/L. För den andra typen av prediabetes, förhöjt fasteglukos (IFG), finns två definitioner, den strängare lanserad av WHO, innebär fasteglukos 6.1-7.0mmol/L och den andra, lanserad av ADA ökar intervallet ner till 5.6 mmol/L.

I ISPADs guidelines nämns endast ADA definitionen vilket är olyckligt då det inte är säkerställt att denna har någon relevans för barn. För vuxna finns det klara evidens för att även IFG ADA är kopplat till ökad risk för diabetes men även ökad risk för hjärt-kärlsjukdom och förtidig död även om inte T2D uppkommer.

Barn med fetma i Sverige har en påfallande hög prevalens av IFG jämfört med andra länder. Omkring 17% har IFG ADA och 5% IFG enligt WHO (9, 10). Detta är omkring tre ggr högre prevalens än i Tyskland justerat för ålder kön och grad av fetma och det mesta tyder på att det är omgivningsfaktorer snarare än genetik som bidrar till skillnaderna (10). Det finns dock flera skäl att ifrågasätta om IFG ADA medför ökad risk för T2D jämfört med fetma i kombination med lägre blodsocker, svenska data från det nationella kvalitetsregistret för barnfetmabehandling, BORIS, tyder på att först blodsocker över 6.0mmol/L i barn och ungdomsåren medför en ökad risk för insjuknande i T2D före 26 års ålder (11).

Handläggning av individer med prediabetes

Det finns för närvarande ingen dokumentation av farmakologisk behandling av prediabetes bland barn och tonåringar. Däremot motiverar prediabetes en intensifierad behandling av fetma. En del tonåringar är inte motiverade för detta. Dessa bör då inte avskrivas från vården utan de bör kontrolleras årligen och vid behov remitteras till primärvården för långsiktig årlig uppföljning och stöd för att minska risken för att unga individer med T2D går obehandlade.

Referenser

1. Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist HJ, Bjork E, Blohme G, Bolinder J, et al. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes care*. 2003;26(10):2903-9.
2. Danielsson P, Kowalski J, Ekblom O, Marcus C. Response of severely obese children and adolescents to behavioral treatment. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(12):1103-8.
3. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, Danielsson P, Sobko T, Schioth HB, et al. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. *International journal of obesity*. 2010.
4. Sjöholm K, Anveden A, Peltonen M, Jacobson P, Romeo S, Svensson PA, et al. Evaluation of current eligibility criteria for bariatric surgery: diabetes prevention and risk factor changes in the Swedish obese subjects (SOS) study. *Diabetes care*. 2013;36(5):1335-40.
5. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Helmrath MA, Brandt ML, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. *The New England journal of medicine*. 2016;374(2):113-23.
6. Brissman M, Ekblom K, Hagman E, Marild S, Gronowitz E, Flodmark CE, et al. Physical Fitness and Body Composition Two Years after Roux-En-Y Gastric Bypass in Adolescents. *Obesity surgery*. 2016.
7. Olbers T, Gronowitz E, Werling M, Marild S, Flodmark CE, Peltonen M, et al. Two-year outcome of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with severe obesity: results from a Swedish Nationwide Study (AMOS). *International journal of obesity*. 2012;36(11):1388-95.
8. Jarvholm K, Karlsson J, Olbers T, Peltonen M, Marcus C, Dahlgren J, et al. Characteristics of adolescents with poor mental health after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2016;12(4):882-90.
9. Hagman E, Arani PI, Fischer M, Danielsson P, Marcinkiewicz K, Petriczko E, et al. Blood sugar levels are higher in obese young children in Sweden than in Poland. *Acta paediatrica*. 2014.

10. Hagman E, Reinehr T, Kowalski J, Ekbom A, Marcus C, Holl RW. Impaired fasting glucose prevalence in two nationwide cohorts of obese children and adolescents. *International journal of obesity*. 2014;38(1):40-5.
11. Hagman E, Danielsson P, Brandt L, Ekbom A, Marcus C. Association between impaired fasting glycaemia in pediatric obesity and type 2 diabetes in young adulthood. *Nutr Diabetes*. 2016;6(8):e227.

Barnfetmaföreningen rekommenderar följande rutiner avseende kontroll och utredning av blodsockerreglering för barn med generell fetma (beslutade i april 2016)

Obs: detta gäller specifikt för glukoshomeostas, och berör inte rekommendationer avseende annan fetmarelaterad co morbiditet som exempelvis inflammation och hyperlipidemi

Anamnes som ska dokumenteras och som bör följas upp regelbundet:

- Hereditet för fetma
- Hereditet för typ 2 diabetes/grav diabetes
- Hereditet för hyperlipidemier
- Hereditet för hypertoni
- Hereditet för hjärt-kärlsjukdom/stroke

Vid vilken ålder bör blodprover kontrolleras:

- Alla barn med fetma senast från 9 års ålder
- tidigare vid allvarlig fetma
- tidigare om specifika riskfaktorer finns

Vilka prover ska tas:

- Fasteglukos
- fasteinsulin
- HbA1C

OGTT bör göras inom 3 månader om

- F-bls >6.1mmol/L (Impaired fasting glycemia enligt WHO)
- HbA1C >38
- I samband med OGTT bör nya fasteprover kontrolleras

Prover bör tas om årligen om:

- BMI:s är konstant eller ökar
- F-bls >6.1mmol/L
- HbA1C >38