

# Diabetes i Grønland – fra Alfred Bertelsen til molekylærdiagnostik i 2014 – professortiltrædelsesartikel

Marit Eika Jørgensen<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Steno Diabetes Center  
2) Center for Sundhedsforskning i Grønland, Statens Institut for Folkesundhed

Ugeskr Læger  
2014;176:VO5140305

Det grønlandske samfund har siden 1950'erne udviklet sig fra et traditionelt fanger-fisker-samfund til et langt mere vestligt præget samfund. Levealderen er steget, og forekomsten af infektionssygdomme har været aftagende. Diabetes var nærmest en ukendt sygdom i Grønland i begyndelsen af sidste århundrede. Lægen *Alfred Bertelsen*, som stod bag omfattende opgørelser af sygdomsforekomsten fra sin tid som læge i Grønland i perioden 1902- 1927, skrev i Meddelelser fra Grønland i 1940: »Et tilfælde af Sukkersyge omtales blandt de 1910 på Julianehåb Sygehus behandlede Patienter, og nogle faa Tilfælde vides også senere at være komne til Behandling« [1].

I 1962-1964 gennemførte *Uffe Sagild et al* en undersøgelse af 4.249 grønlandere i Nuuk, Uummanaq og Tasilaq og fandt diabetes hos mindre end 0,06% af befolkningen [2]. Derfor kom det som en overraskelse, da befolkningsundersøgelsen i 1999 viste, at næsten 10% af i alt 917 undersøgte voksne grønlandere på vestkysten havde diabetes ved en oral glukosebelastning [3]. Den høje forekomst blev bekræftet i en landsdækkende undersøgelse i perioden 2005-2010 af mere end 3.000 personer [4]. Dermed er hyppigheden af diabetes i Grønland næsten dobbelt så høj som i Danmark og på niveau med i f.eks. Indien, Mellemosten og Mellemamamerika. I begge undersøgelser fandt vi, at yderligere ca. 20% af befolkningen havde prædiabetes i form af nedsat glukosetolerans eller forhøjet fasteglukoseniveau. Der er helt overvejende tale om type 2-diabetes, og autoimmun diabetes ses praktisk talt ikke [5]. Fedme og perifer insulinresi-

stens er centrale mekanismer, men vores undersøgelser tyder på, at hepatisk insulin-resistens og relativt nedsat betacellefunktion er mere fremtrædende hos grønlandere end hos vestlige befolkninger.

## ÅRSAGER TIL DIABETES I GRØNLAND

Den hurtige stigning i diabetesforekomsten taler for, at ændringer i livsstil og levevilkår som følge af de hurtige samfundsændringer har betydning for forekomsten af diabetes i Grønland. Den traditionelle kost med højt indhold af havpattedyr og fisk er erstattet af en vestlig importeret kost med begrænset mængde frugt og grønt, og livsstilen er blevet mindre fysisk krævende. Men den høje forekomst tyder også på, at en underliggende genetisk eller anden disposition til diabetes er til stede. Paradoksalt nok fandt vi i begge befolkningsundersøgelser højere forekomst af diabetes i bygder end i byer (**Figur 1**) – på trods af at bygdebefolkningen er mere fysisk aktiv end bybefolkningen [4]. Forskellen var også til stede efter justering for potentielle risikofaktorer som fedme, alder, køn, rygning, alkoholindtag, familiær disposition og grønlandsk herkomst.

## Fedme

Fedme er som i andre befolkninger den vigtigste risikofaktor for diabetes. Forekomsten af fedme, især abdominal fedme, blandt Inuit i den arktiske region er høj [6], og den har været stigende siden 1960'erne, især blandt kvinder [7, 8]. I adskillige studier har man dog påvist, at den fedmeassocierede risiko for metabolisk sygdom er lavere hos Inuit end i vestlige befolkninger [6, 9-10]. Et nyligt publiceret studie tyder på, at grønlandere med et givet niveau af taljeomfang har mere subkutan fedt end vestlige befolkninger. Dette kan meget vel være en medvirkende forklaring på den tilsyneladende lavere kardiometaboliske risiko, der er relateret til fedme [11], eftersom det subkutane fedt er mindre metabolisk aktivt end visceralt fedt. Fysiologerne *Rode & Shephard* foreslog allerede i 1973, at subkutan fedtakkumulation blandt Inuit kunne være en mekanisme til kuldeadaptation [12].



## FAKTABOKS

Diabetes findes i dag hos næsten 10% af voksne grønlandere, og yderligere 20% har prædiabetes.

Diabetes forekommer oftere hos personer i bygder end hos personer i byer i Grønland.

Fedme, fysisk inaktivitet og alder er væsentlige risikofaktorer for nedsat glukosemetabolisme.

Den traditionelle kost er associeret med øget forekomst af diabetes og prædiabetes.

Den genetiske variant i *TBC1D4* er relateret til perifer insulinresistens og forklarer formentlig en væsentlig del af diabetesforekomsten i Grønland.

## Kost

Ændring i kosten har været en af de mest bemærkelsesværdige livsstilsændringer, som har ledsaget de samfundsmæssige ændringer i Grønland. En vestlig importeret kost har vidtgående erstattet den traditionelle grønlandske kost, som er baseret på fisk og havpattedyr. Overraskende viste en undersøgelse, at den traditionelle kost er associeret med øget forekomst af diabetes og prædiabetes, også når der korrigeres for totalt kalorieindtag [13]. Undersøgelsen tyder på, at personer, der spiser traditionelt, har dårligere betacellefunktion. Forklaringen herpå er ikke indlysende. En tidligere undersøgelse har vist, at persistente organiske forureningsstoffer i den traditionelle grønlandske kost er associeret med lavere insulinproduktion [14]. Høj koncentration af disse forureningsstoffer var dog ikke relateret til diabetes eller prædiabetes, og konklusionen er således ikke entydig.

## Fysisk aktivitet

Den traditionelle levevis i Grønland var særdeles fysisk krævende. Samfundsudviklingen i Grønland har betydet, at færre ernærer sig som fangere og fiskere. De fleste moderne erhverv stiller kun begrænsede krav til fysisk aktivitet, ligesom daglig transport for de fleste i dag foregår med bil eller bus. I befolkningsundersøgelsen 2005-2010 målte vi fysisk aktivitet med en kombineret bevægelses- og hjertemonitor. Fysisk aktivitet var ikke direkte relateret til diabetes eller prædiabetes, men der sås en sammenhæng med perifer insulinfølsomhed, hvilket tyder på, at fysisk inaktivitet spiller en rolle i den tidlige diabetesudvikling [15].

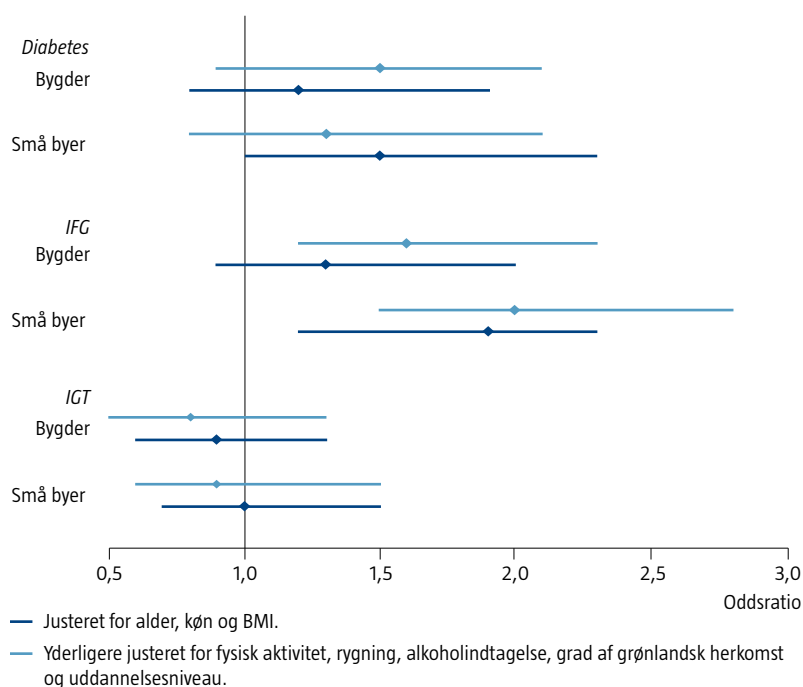
## Genetik

En genetisk undersøgelse af 2.575 grønlandere uden kendt diabetes identificerede en nonsense p.Arg684T-variant i *TBC1D4*-genet med en allelfrekvens på 17%. Vi har i en undersøgelse publiceret i Nature vist, at homozygote bærere har stærkt forhøjet glukoseniveau ( $\beta = 3,8 \text{ mmol/l}$ ,  $p = 2,5 \times 10^{-35}$ ) og insulinniveau ( $\beta = 165 \text{ pmol/l}$ ,  $p = 1,5 \times 10^{-20}$ ) efter en glukosebelastning og forøget risiko for diabetes med oddsratio på 10,3 [16]. Analyser af muskelbiopsier har vist, at p.Arg684T-bærere har nedsat mRNA- og proteinekspresion af den lange isoform af *TBC1D4* i skeletmuskulaturen samt nedsat ekspresion af glukosetransporter type 4 i muskulaturen som udtryk for nedsat insulinstimuleret glukoseoptagelse i skeletmuskulaturen.

I endnu upublicerede data har man endvidere fundet en genetisk variant, som er kraftigt associeret med fasteglukose- og insulinniveauet, om end ikke i samme størrelsesorden som for *TBC1D4*-varianten.

FIGUR 1

Oddsratio for diabetes, forhøjet fasteglukoseniveau (IFG) og nedsat glukosetolerans (IGT) blandt grønlandere, der er bosiddende i bygder og små byer, sammenlignet med grønlandere, der er bosiddende i større byer.



Hypigheden og effekten af disse genetiske varianter overstiger langt, hvad man har observeret i tilsvarende helgenomstudier, og viser et enormt potentiale for genetiske studier i små populationer, dog under forudsætning af at man er i stand til metode-mæssigt at tage højde for, at mange individer er beslægtede (*relatedness*), og at tilblendingen af vestlige gener, overvejende danske, er betydelig (*admixture*).

## BEHANDLING AF PATIENTER MED DIABETES

### I GRØNLAND

Erkendelsen af, at diabetes udgør en væsentlig sygdomsbyrde i Grønland har medført et behov for at sikre en god diabetesbehandling, først og fremmest for at forebygge komplikationer som kronisk nyresygdom, amputationer og synsnedsættelse – komplikationer som af indlysende grunde er vanskelige at håndtere i små fjerntliggende samfund. Systematisk screening for mikro- og makrovaskulære komplikationer er udfordret af geografi, klimaforhold og infrastruktur samt manglende kontinuitet i sundhedsvæsenets bemanning. I 2008 etableredes et diabetesprojekt, og med en bemærkelsesværdig indsats er det lykkedes at kvalitetssikre diabetesbehandlingen og opnå standarder, som for de fleste indikatorers ved-



Hastige samfundsændringer i Grønland i kombination med høj genetisk risiko har medført betydelig stigning i diabetesforekomsten i Inuitbefolkningen.

kommende er sammenlignelige med tilsvarende for diabetesbehandling i Danmark [17]. Der foregår en aktiv understøttende sundhedstjenesteforskning i Grønland.

#### FREMTIDENS DIABETESFORSKNING I GRØNLAND

Studier af diabetes og metabolisk sygdom i Grønland kan medvirke til øget forståelse af årsager til diabetesudvikling, ikke kun i Grønland, men også i de mange befolkninger uden for den vestlige verden, hvor diabetesforekomsten er hyppig og stærkt stigende. I det omfang logistikken tillader det, vil vi i fremtidige studier forsøge at afdække patofysiologiske mekanismer, som idngår i diabetesudvikling, gennem detaljerede kliniske studier.

En enkelt undersøgelse tyder på, at forekomsten af sendiabetiske komplikationer ikke er anderledes end i Danmark [18], men dette er endnu kun i begrænset omfang undersøgt videnskabeligt i Grønland. I et samarbejde mellem Steno Diabetes Center, Center for Sundhedsforskning i Grønland på Syddansk Universitet, Sundhedsvæsenet i Grønland og Grønlands Center for Sundhedsforskning på Grønlands Universitet vil vi i fremtidige studier desuden have fokus på diabetes- og komplikationsepidemiologi, sundhedstjenesteforskning samt interventionsstudier med diabetesforebyggelse som overordnet formål.

#### KONKLUSION

Årsagerne til diabetes i Grønland er mange og komplekse. Med vores nuværende viden kan vi ikke fuldt ud forklare den høje forekomst, eller hvorfor diabetes er hyppigere i bygder end i byer. Selv om genetiske faktorer ser ud til at spille en markant rolle, er der også en klar livsstilskomponent og dermed et væsentligt forebyggelsespotentiale. Næsten 400 mio. mennesker har diabetes, heraf bor mere end 70% i lav- og mellemindkomstlande. Studier af diabetes i Grønland

har ikke kun interesse for den grønlandske befolkning, men potentielt også for andre befolkninger, hvor hurtig samfundsudvikling i kombination med forhøjet genetisk og måske føtal risiko medfører stor sygdomsbyrde.

**KORRESPONDANCE:** Marit Eika Jørgensen, Steno Diabetes Center, Niels Steensensvej 2, 2820 Gentofte. E-mail: maej@steno.dk

Artiklen er skrevet på basis af forfatterens professoriltredelsesforelæsning for at belyse aktive frontlinjeforskningsområder i Danmark

**ANTAGET:** 26. maj 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 29. september 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens interesseformular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Berthelsen A. Meddelelser om Grønland 1940;bd. 117, nr. 3.
- Saegild U, Littauer J, Jespersen CS et al. Epidemiological studies in Greenland 1962-1964. I. Diabetes mellitus in Eskimos. *Acta Med Scand* 1966;179:29-39.
- Jørgensen ME, Bjerregaard P, Borch-Johnsen K. Diabetes and impaired glucose tolerance among the Inuit population of Greenland. *Diabetes Care* 2002;25:1766-71.
- Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Witte DR et al. Diabetes in Greenland and its relationship with urbanisation. *Diabet Med* 2012;29:755-60.
- Pedersen ML, Bjerregaard P, Jørgensen ME. GAD65 antibodies among Greenland Inuit and its relation to glucose intolerance. *Acta Diabetol* 2014;51:641-6.
- Young TK, Bjerregaard P, Dewailly E et al. Prevalence of obesity and its metabolic correlates among the circumpolar Inuit in 3 countries. *Am J Public Health* 2007;97:691-5.
- Bjerregaard P, Jørgensen ME. Prevalence of obesity among Inuit in Greenland and temporal trend by social position. *Am J Hum Biol* 2013;25:335-40.
- Andersen S, Rex KF, Noahsen P et al. Forty-five year trends in overweight and obesity in an indigenous arctic Inuit society in transition and spatiotemporal trends. *Am J Hum Biol* 2014;26:511-7.
- Jørgensen ME, Glümer C, Bjerregaard P et al. Obesity and central fat pattern among Greenland Inuit and a general population of Denmark (Inter99): relationship to metabolic risk factors. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1507-15.
- Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Bjerregaard P. Lifestyle modifies obesity-associated risk of cardiovascular disease in a genetically homogeneous population. *Am J Clin Nutr* 2006;84:29-36.
- Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Stolk RP et al. Fat distribution and glucose intolerance among Greenland Inuit. *Diabetes Care* 2013;36:2988-94.
- Shephard RJ, Hatcher J, Rode A. On the body composition of the Eskimo. *Eur J Appl Physiol* 1973;30:1-13.
- Jeppesen C, Bjerregaard P, Jørgensen ME. Dietary patterns in Greenland and their relationship with type 2 diabetes and glucose tolerance. *Public Health Nutr* 2014;17:462-70.
- Jørgensen ME, Borch-Johnsen K, Bjerregaard P. A cross-sectional study of the association between persistent organic pollutants and glucose intolerance among Greenland Inuit. *Diabetologia* 2008;51:1416-22.
- Dahl-Petersen IK, Bjerregaard P, Brage S et al. Physical activity energy expenditure is associated with 2-h insulin independently of obesity among Inuit in Greenland. *Diab Res Clin Pract* 2013;102:242-9.
- Moltke I, Grarup N, Jørgensen ME et al. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 18. jun 2014.
- Pedersen ML. Management of type 2 diabetes mellitus in Greenland, 2008: examining the quality and organization of diabetes care. *Int J Circumpolar Health* 2009;68:123-32.
- Pedersen ML, Jacobsen JL, Lyng AR. Micro- and macrovascular complications among Greenlanders and Danes with type 2 diabetes mellitus in Nuuk, Greenland. *Int J Circumpolar Health* 2010;69:195-207.