

Globale forskelle i årsager til og diagnostik af kardiometaboliske sygdomme

Dirk L. Christensen^{1,2}, Ib C. Bygbjerg¹ & Dan W. Meyrowitsch¹

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Global Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

2) MRC – Epidemiology Unit, School of Clinical Medicine, University of Cambridge

Ugeskr Læger
2017;179:V11160815

Der har formodentlig ikke tidligere været noget tidspunkt, hvor det globale sundhedslandskab, hvad angår risikofaktorer og muligheden for diagnose og behandling af kardiometaboliske sygdomme (KMS), har ændret sig med en sådan acceleration og kompleksitet, som man har oplevet i de seneste 30 år [1]. Denne udvikling drives af demografisk og epidemiologisk transition.

Den demografiske transition er karakteriseret ved, at samtlige samfund i verden synes at følge en serie temporale ændringer. Her afløses høj mortalitet, høje fødselstal og lav forventet middellevealder af faldende mortalitet, faldende fødselstal og stigende forventet middellevealder [2]. Denne udvikling sker parallelt med en eksponentiel befolkningstilvækst.

I de fleste lav- og mellemindkomstlande (LMIL) er den demografiske transition en stærk accelereret udgave af den udvikling, som de nuværende højindkomstlande (HIL) tidligere har gennemgået. Dette har blandt andet ført til, at den ældre andel af befolkningen i mange LMIL øges med en hidtil uset hastighed.

Den epidemiologiske transition bygger på en model, i hvilken man tager afsæt i den demografiske transition [3]. I takt med at et samfund gennemgår en hastig økonomisk og strukturel udvikling med faldende dødelighed og en stigende andel af ældre mennesker, ser man,

at den sygdomsbyrde, som primært er relateret til infektionssygdomme og underernæring, overhales af en sygdomsbyrde, der i højere grad udgøres af KMS og overernæring. Dette fænomen er blandt andet drevet af en voldsom urbanisering i LMIL. Under epidemiologisk transition vil den tidligere prioritering af indsatser mod infektionssygdomme i LMIL gradvist afløses af et øget fokus på KMS.

Stigende alder og ændrede levekår – indtag af en energitæt kost med højt indhold af mættede fedtsyrer og sukker samt faldende fysisk aktivitet – er kendte kausale risikofaktorer for overvægt og fedme og efterfølgende for udvikling af KMS som for eksempel diabetes og hjerte-kar-sygdomme [4]. Kan viden om risikofaktorer – der primært stammer fra forskning i kaukasidiske HIL-populationer – uden videre overføres på populationer i LMIL? For eksempel er over 50% af forekomsten af type 2-diabetes (T2D) i Sydøstasien og Afrika syd for Sahara ikke relateret til overvægt [5], når WHO's generelle skæringspunkter for BMI anvendes. I stedet »knækker« kurven for T2D-risiko ved et markant lavere BMI, end den gør blandt kaukasidiske befolkningsgrupper [6]. Således er den begrænsede viden om disse forhold en udfordring, når det handler om at genbruge kendte metoder til primær forebyggelse af KMS.

I mange LMIL eksisterer der af flere årsager en »dobbeltbyrde af sygdom« [7], hvor alvorlige infektionssygdomme, som for eksempel tuberkulose og hiv, persisterer parallelt med en voksende byrde af KMS. Dette mønster er ulig den historiske udvikling i HIL, hvor byrden af infektionssygdomme med få undtagelser faldt dramatisk, før KMS blev almindelige. Kombinationen af en interaktion mellem infektionssygdomme og KMS, stor variation i ernæringsstatus samt genetiske og epigenetiske faktorer tilføjer dermed flere lag til kompleksiteten i de hastigt ændrede sygdomsscenarier i LMIL.

Den største udfordring i disse komplekse scenarier er en generel mangel på effektive tilgange til forebyggelse, diagnose og behandling, så længe væsentlige risikofaktorer og mekanismer ikke er kortlagt bedre. Det peger mod nødvendigheden af at revidere dele af vores eksisterende evidensbaserede viden og begynde forfra i et mere globalt perspektiv.

I LMIL – især i Asien – udvikler kroniske sygdomme

HØVEDBUDSKABER

- ▶ På grund af den demografiske og epidemiologiske transition i lav- og mellemindkomstlande går udviklingen af kardiometaboliske sygdomme som fedme, type 2-diabetes (T2D) og hjerte-kar-sygdomme meget stærkt.
- ▶ I lav- og mellemindkomstlande udvikles T2D og hjerte-kar-sygdomme som følge af undervægt såvel som fedme. En underliggende faktor hertil kan være en høj forekomst af fetal programmering. Etniske forskelle i risikoprofil for ikke-smitsomme sygdomme har været rapporteret. F.eks. er asiatiske befolkningsgrupper i risiko for udvikling af T2D og hjerte-kar-sygdomme ved lavere grad af overvægt i forhold til WHO's generelle mål end kaukasidiske befolkningsgrupper. Denne øgede etnisk-specifikke risikoprofil kan skyldes fetal programmering og/eller genetisk disponerbarhed koblet med ændrede kost- og motionsvaner.
- ▶ Et øget forskningssamarbejde med partnere i såkaldte sydlande anbefales, hvor prospektive, kliniske kohortestudier prioriteres ved brug af metode og udstyr af højest mulig kvalitet.

som T2D og hjerte-kar-sygdomme sig ofte hurtigt og tidligt [8]. Hurtigt skiftende levekår og livsstil kan betyde, at et barn som foster udsættes for underernæring og infektioner og fødes undervægtigt. Som voksen har den måske på en fabrikk, lever af mad bestående af simple kulhydrater samt mættede fedtsyrer og har ringe muligheder for motion. Det undervægtige barn er blevet programmeret til sult (*thrifty phenotypic* [9]) og født »tynd-fed« med 20% fedtmasse mod normalt 10% [10]. Følgelig kan T2D og hypertension også udvikles uden overvægt, rygning og alkohol. Føtal programmering er også påvist hos danske børn med lav fødselsvægt [11]. Undervægt øger risikoen for T2D lige så meget som overvægt (Figur 1) [12], selvom den ætiologiske fraktion, der er relateret til lav fødselsvægt, er vanskelig at fastslå. Desuden mangler der prospektive studier, hvor man begynder med det nyfødte barn, til belysning af, om en øget risiko for T2D skyldes en tyndfed fænotype med central fedtdeponering som følge af føtal programmering uafhængig af etnisk herkomst. Både miljø og arv er determinerende for fødselsvægt. I en nyligt udgivet publikation har man således påvist betydningen af genetiske faktorer, hvor de multiple gener dog hver især kun kan forklare en mindre procentdel heraf [13], ligesom tilfældet er for T2D [14].

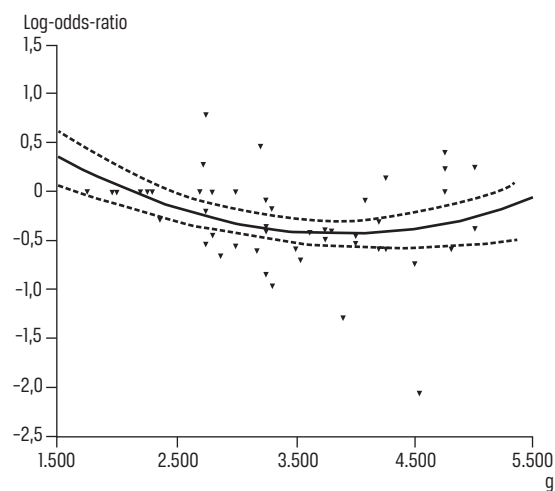
Epigenetikken er et mødepunkt for arv og miljø og kan formentlig medvirke til at forklare store forandringer i kroniske sygdommes epidemiologi i løbet af en generation. De kendte epigenetiske mekanismer er blandt andet metylering af cytosin-guanosin-hængsler i regulatorgener, eller acetylering af histoner eller via microRNA. For T2D er især hyper- og hypometylering af insulinregulerende gener undersøgt. Blandt hollændere, der var udsat for sult i fostertilværelsen under anden verdenskrig [15], og kinesere under formand Maos styre kan man nu observere langtidskonsekvenserne af tidlig underernæring og infektioner: øget forekomst af hjerte-kar-sygdomme og T2D. Bekæmpelse af overvægt samt tobaks- og alkoholbrug er vigtigt globalt, men når malaria, anæmi og underernæring er udbredte blandt gravide i mange udviklingslande og medfører lav fødselsvægt hos børnene, vil bekæmpelse af sidstnævnte risikofaktorer formentlig også bidrage til at mindske risikoen for KMS (Figur 1).

Den traditionelle opdeling i børne-, ungdoms- og voksensygdomme samt i infektionssygdomme og KMS er uhensigtsmæssig i et globalt perspektiv. Som allerede nævnt har samfund i hurtig udvikling ofte en dobbelt byrde af infektioner og KMS [7]. Tuberkulose og T2D er et eksempel. Den relative risiko for at få tuberkulose er tredobbelt hos personer med diabetes [16]. Samtidig kan tuberkulose medføre stressinduceret hyperglykæmi analogt med graviditetsdiabetes og kan muligvis bane vejen for manifest diabetes via inflammatoriske processer [17].



FIGUR 1

Scatterplot og metaregressionskurve (gennemsnit og 95% konfidens-interval) af log-odds-ratioer for type 2-diabetes mellitus over for fødselsvægt i en metaanalyse (1966–2005). I alt 14 studier gav 54 estimater af relationen mellem fødselsvægt og risiko for type 2-diabetes. Vægtet metaregression viste en signifikant U-formet relation mellem fødselsvægt og diabetesrisiko.



Hypertension i LMIL er meget udbredt i især Afrika, herunder hos gravide. Her har omkring 45% af alle voksne > 25 år i nogle områder hypertension [4], hvilket er et alvorligt folkesundhedsproblem. Genetisk betinget saltretention eller polymorfismer i renin-angiotensinogen-systemet har været fremført som mulige årsager hertil, men evidensen er ikke entydig [18]. Selvom fedme er en risikofaktor for essentiel hypertension, er mange hypertensive afrikanere normalvægtige [19]. Den høje forekomst af hypertension i Afrika afspejler sig i den meget høje mortalitetsrate, der kan tilskrives især cerebrovaskulære komplikationer [4].

Eksempler på en manglende association mellem hypertension og fedme er også blevet observeret. For eksempel har de pimaindianere, der lever i Arizona – på trods af ekstrem høj forekomst af fedme (70-80% af voksenbefolkningen) – en lav forekomst af hypertension. Dette skyldes sandsynligvis en lav aktivitet i det sympatiske nervesystem, hvilket samtidig øger risikoen for fedme, dog med en beskeden udbredelse af den almindelige fedme-hypertension-association [20]. Til gengæld er forekomsten af albuminuri og nedsat nyrefunktion udbredt, men det skyldes, at pimaindianerne har verdens højeste forekomst af T2D [21].

Der findes flere eksempler på, at de guidelines og skæringspunkter for sygdomsforekomst eller risikofaktorer for sygdom, vi normalt bruger, ikke nødvendigvis kan anvendes i LMIL. Første eksempel er skæringspunktet for diagnostik af overvægt og fedme. WHO har

Kliniske forhold i lav- og melleminkomstlande – især i land-områder – er ofte en udfordring, når der skal indsamles videnskabelige data og testes eller behandles i klinisk praksis. Omhyggelig planlægning og en kulturelsensitiv/pragmatisk tilgang er dog en forudsætning, uden at man går på kompromis med kvaliteten.



publiceret en rapport med skæringspunkter for asiatiske befolkningsgrupper, hvor man anbefaler et BMI på 23,0 som skæringspunkt for overvægt og 25,0 for fedme [22]. Det gælder også for abdominal fedme (taljemål 90 cm og 80 cm for henholdsvis mænd og kvinder). Den underliggende årsag til den øgede risiko for hjerte-kar-sygdomme ved disse lave BMI-skæringspunkter er muligvis den tynd-fede asiatiske fænotype, hvis årsag kunne tænkes at hænge sammen med den høje forekomst af lav fødselsvægt. Skæringspunkterne for BMI er senere blevet modificeret [23], men det ændrer ikke ved, at der er store forskelle mellem befolkningsgrupper, når man sammenligner sammenhængen mellem absolutte BMI- og taljemål og risikoen for hjerte-kar-sygdomme.

Et andet eksempel er dyslipidæmi, hvor vi normalt ser et højt niveau af plasmatriglycerider gå hånd i hånd med et lavt plasma-højdensitetslipoproteinkolesterol (HDL-C)-niveau [24]. I afrikanske populationer syd for Sahara er dette imidlertid ikke tilfældet. Her taler man om triglyceridparadokset, da hovedparten af personerne med dyslipidæmi har normalt plasmatriglyceridniveau men lavt plasma-HDL-C-niveau. Årsagen til paradokset er indtil videre uafklaret, men det er sandsynligt, at enzymet lipoproteinlipase i kapillærene spiller en rolle, da det spalter triglycerider til glycerol og frie fede syrer, så sidstnævnte kan lagres i fedtvæv, leveren eller bruges til energiomsætning i skeletmuskulaturen [25]. En høj lipoproteinlipaseaktivitet hos afrikanere er derfor et bud på en forklaring.

Et sidste eksempel på, hvorledes validiteten af et klinisk mål for sygdom reduceres ved undersøgelser af populationer i LMIL, er brugen af niveauet af glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) ved diagnostik af diabetes. F.eks. er hæmoglobinopater som tassalæmi og seglcelleanæmi udbredte i især Afrika og tassalæmi i Asien, hvilket gør det vanskeligt at anvende HbA_{1c}-niveau ved diagnose af diabetes, da HbA_{1c}-niveauet kan være både for højt

eller for lavt [26]. Brug af forskellige assays kan delvis løse problemet, men alternativet er at måle fastebloodsukker på trods af svaghederne ved denne metode [27]. En anden udfordring er jernmangelanæmi, som resulterer i en overestimering af HbA_{1c}-niveau, da erythropoiesen er kompromitteret, og den relative mængde af ældre erythrocytter derfor er overrepræsenteret. Omvendt vil splenomegali – et udbredt fænomen i områder med høje infektionsbyrder – resultere i en underestimering af HbA_{1c}-niveau på grund af høj destruktionsrate for erythrocytter [26].

Som det fremgår af de ovennævnte eksempler, er den stærkt accelererende demografiske og epidemiologiske transition, den relaterede dobbelte sygdomsbyrde og følgende interaktioner mellem en række forskellige sygdomme og individuelle karakteristika en åbenlys udfordring for forebyggelse, diagnose og behandling af KMS i LMIL. Der foreligger en række muligheder for tidlig og effektiv forebyggelse og behandling af de mest almindelige kroniske sygdomme. Men så længe der ikke foreligger mere generel viden og evidens, som kan bidrage til en kortlægning af det komplekse sygdomslandskab, er ukritisk genbrug og projektion af viden fra HIL ikke vejen frem. Lokalt vil forebyggelsen i LMIL kompliceres yderligere af, at specifikke subpopulationer – der lever i samme geografiske område, men er karakteriseret ved særlige genetiske og epigenetiske forhold – kan have meget forskellige risikoprofiler og dermed fremvise stor variation med hensyn til muligheden for at forebygge, diagnosticere og behandle sygdom.

Vi foreslår derfor, at forskningssamarbejdet med såkaldte »sydpartnere« udvides og styrkes. Fokus bør være på kliniske, epidemiologiske studier, hvor kohorter følges over tid. Samtidig bør anvendelse af avanceret høj kvalitetsapparat og metoder prioriteres. En betydelig del af vores nuværende viden om KMS i LMIL stammer fra tværsnitsstudier med anvendelse af simple metoder. Sammenlignende studier af henholdsvis moder- og migrationspopulationer bør ligeledes have høj prioritet, nu hvor den globaliserede verden med høj mobilitet vil gøre sådanne forskningstiltag relevante på globalt plan, herunder i Danmark.

SUMMARY

Dirk L. Christensen, Ib C. Bygbjerg & Dan W. Meyrowitsch:
Global differences in causes and diagnostics of cardio-metabolic diseases

Ugeskr Læger 2017;179:V11160815

Cardio-metabolic diseases (CMDs) such as obesity, type 2 diabetes (T2D) and hypertension are now highly prevalent throughout low- and middle-income countries, even though half of the T2D cases cannot be explained by obesity. Non-obese T2D individuals may have been exposed to foetal

programming and/or be genetically susceptible to abdominal obesity. There is evidence for ethnic-specific risks for cardiometabolic disease. This calls for expanding research collaboration with so-called South partners in order to qualify decision making on diagnosis and prevention of CMDs at global level.

KORRESPONDANCE: Dirk L. Christensen. E-mail: dirklc@sund.ku.dk

ANTAGET: 12. april 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Murray CJ, Vos T, Lozano R et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2197-223.
- Caldwell JC, Caldwell BK, Caldwell P et al. Demographic transition theory. Springer, 2006:1-418.
- Omran AR. The epidemiologic transition. *Milbank Mem Fund Q* 1971; 49:509-38.
- Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health Organization, 2011:1-164.
- Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, 2003.
- Nakagami T, Qiao Q, Carstensen B et al. Age, body mass index and type 2 diabetes-associations modified by ethnicity. *Diabetologia* 2003;46:1063-70.
- Bygbjerg IC. Double burden of noncommunicable and infectious diseases in developing countries. *Science* 2012;337:1499-501.
- Ramachandran A, Ma RC, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010;375:408-18.
- Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
- Yajnik CS, Yudkin JS. The Y-Y paradox. *Lancet* 2004;363:163.
- Poulsen P, Grunnet LG, Pilgaard K et al. Increased risk of type 2 diabetes in elderly twins. *Diabetes* 2004;58:1350-5.
- Harder T, Rodekamp E, Schellong K et al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007;165: 849-57.
- Horikoshi M, Beaumont RN, Day FR et al. Genome-wide associations for birth weight and correlations with adult disease. *Nature* 2016;538: 248-52.
- Vaag A. Type 2-diabetes – en heterogen sygdom med kim i fostertilstanden. *Ugeskr Læger* 2012;174:2138-42.
- Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82:485-91.
- Jeon CY, Harries AD, Baker MA et al. Bi-directional screening for tuberculosis and diabetes: a systematic review. *Trop Med Int Health* 2010; 15:1300-14.
- Faurholt-Jepsen D. The double burden. *Dan Med J* 2013;60:B4673.
- Reiter LM, Christensen DL, Gjesing AP. Renin-angiotensinogen system gene polymorphisms and essential hypertension among people of West African descent: a systematic review. *J Hum Hypertens* 2016; 30:467-78.
- Dewhurst MJ, Dewhurst F, Gray WK et al. The high prevalence of hypertension in rural-dwelling Tanzanian older adults and the disparity between detection, treatment and control: a rule of sixths? *J Hum Hypertens* 2013;27:374-80.
- Weyer C, Pratley RE, Snitker S et al. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000;36:531-7.
- Schulz LO, Chaudhari LS. High-risk populations: the Pimas of Arizona and Mexico. *Curr Obes Rep* 2015;4:92-8.
- The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. World Health Organization, 2000:1-55.
- WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and interventions strategies. *Lancet* 2004;363:157-63.
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
- Frayn KN. Metabolic regulation: a human perspective. 3rd ed. Wiley-Blackwell, 2012:1-371.
- Gallagher EJ, le Roith D, Bloomgarden Z. Review of hemoglobin A(1c) in the management of diabetes. *J Diabetes* 2009;1:9-17.
- International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34.