

Glimt fra diabetesforskningen 2000–2020

Michael 2021; 18: Supplement 28: 110–8.

Folkehelseutfordringene i bydel Romsås i 1990-årene førte til forskning på diabetesforekomst og årsaker til de store sosiale og etniske forskjellene. Vi fant en høy forekomst av diabetes, og ca. 40 % med diabetes var udiagnostisert. Etniske minoriteter med bakgrunn fra Asia og Afrika hadde betydelig høyere forekomst av diabetes og lavere debutalder enn etnisk norske.

For kvinner er svangerskapsdiabetes en viktig, men ofte undervurdert risikofaktor, som også øker barnets risiko for fedme og diabetes. Vi fant tilsvarende etniske forskjeller i forekomst av svangerskapsdiabetes og i fedme hos barn i førskolealder. Dette indikerer at de etniske forskjeller i diabetes kan bestå over generasjoner.

Behandlingskvaliteten for type 2-diabetes i primærhelsetjenesten er blitt noe bedre over tid. Selv om fastlegene gjennomførte anbefalte prosedyrer i omtrent samme grad uavhengig av pasientenes etnisitet og utdanningsnivå, varierte denne delen av behandlingen betydelig mellom fastlegene. Pasienter som behandles av leger som gjennomfører få prosedyrer, har høyere risiko for hjerte- og karsykdom enn de som behandles av leger som gjør prosedyrer mer i samsvar med diabetesretningslinjen.

Diabetes mellitus omfatter flere tilstander hvor glukosenivået i blodet blir forhøyet på grunn av absolutt eller relativ insulinmangel. Type 1-diabetes skyldes autoimmun ødeleggelse av insulinproduserende betaceller i bukspyttkjertelen og debuterer oftest tidlig i livet. Type 2-diabetes karakteriseres av varierende grad av nedsatt insulinfølsomhet og redusert insulinsekresjon som kan forårsakes av flere forhold, og utgjør ca. 90 % av diabetestilfellene. Noen monogene diabetestyper finnes også. Diabetes kan gi livstruende akutte komplikasjoner, men det er den betydelig høyere risikoen for hjerte- og karsykdommer og komplikasjonene som kan ramme synet, nyrene og

de perifere nerver, som reduserer livskvaliteten og kan forkorte livet med mange år. Behandling av diabetes er komplisert og krever en betydelig andel av helsevesenets ressurser. For å kunne gjøre behandlingen mer persontilpasset og effektiv trenger vi mer presis kunnskap om bakenforliggende årsaker til det forhøyede glukosenivået hos den enkelte pasient. I tillegg trenger vi en dypere forståelse av hvordan disse forholdene interagerer med psykososiale ressurser, komorbiditet og egenskapene av de ulike antidiabetiske legemiddelklasser, både i forhold til hvilken grad av sykdomskontroll pasienten oppnår og hvilke senkomplikasjoner denne utvikler.

Det er vanskelig å få pålitelige estimater på forekomsten av diabetes grunnet ikke-representative utvalg og manglende standardisering av prøvetaking og diagnostiske kriterier. Verdens helseorganisasjon anbefalte lenge peroral glukosetoleransetest for epidemiologiske undersøkelser. De diagnostiske kriteriene ble endret i 1999, med lavere verdier for fastende glukose. Da ble flere diagnostisert. Fra 2012 baseres diabetesdiagnosen på HbA1c som måler «langtidsglukose». Da får færre diagnosen.

Hvor mange har diabetes i Norge?

I prosjektet *Mosjon på Romsås* (MoRo) fant vi betydelig høyere forekomst av selvrapportert diabetes enn i Helseundersøkelsen i Trøndelag, og at 40 % hadde uoppdaget diabetes (1). Flere forskningsmiljøer slo seg derfor sammen og anslo i 2004 at 90 000–120 000 hadde diabetes i Norge, og at like mange kunne ha uoppdaget diabetes (2). Senere anslag med data fra nasjonale registre har vist en økning i antall og andel av befolkningen med diabetes (forekomst), men økningen i nye tilfeller (insidens) synes å ha stoppet opp. Andelen med uoppdaget diabetes synes også redusert. De siste anslagene fra 2020 tilsier at ca. 316 000–345 000 personer lever med diabetes i Norge og at ca. 60 000 av disse har udiagnostisert diabetes (3).

Diabetes – en markør for sosial ulikhet

Bydel Romsås hadde i 1990-årene høye dødelighetsrater for hjerte- og kar-sykdom og kreft. Som bydelsoverlege skulle en av oss (AKJ) ha oversikt over helsetilstanden og foreslå tiltak. Data fra 40-årsundersøkelsen i Oslo ble analysert, og vi fant store bydelsvise forskjeller i røykevaner, fedme og fysisk inaktivitet. Både slike risikofaktorer og utdanning var klart assosiert med dødelighetsforskjellene (4). Prosjektet *Storbyhelse*, et samarbeid mellom Oslo kommune og Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin (IASAM) ved Universitetet i Oslo, initierte store helseundersøkelser i 2000–2002: Helseundersøkelsen i Oslo (HUBRO), Innvandrers-HUBRO og Mosjon på Romsås (MoRo-prosjektet). På Romsås ble alle 31–67-åringene invitert, samt

et tilsvarende utvalg i kontrollbydelen Furuset. Diabetesforekomsten hos kvinner og menn fra Sør-Asia var 27,5 % og 14,3 %, mot 2,9 % og 5,9 % hos norske 30–59-åring (5).

Etter helseundersøkelsen ble en teoribasert, befolkningsrettet intervensjon for å fremme fysisk aktivitet i bydel Romsås implementert og evaluert, basert på oppfølgingsundersøkelsen i 2003 (6). På Romsås ble andel inaktive redusert fra 40 % til 30 % og andelen som gikk opp i vekt ble redusert med 50 % sammenlignet med kontrollbydelen, hvor endringen i fysisk aktivitet var ubetydelig. I motsetning til mange andre lignende studier fant vi at effektene var sammenlignbare for deltakere med høy og lav utdanning, og med vestlig og ikke-vestlig bakgrunn.

Senere slo vi sammen dataene fra HUBRO-undersøkelsene og MoRo-prosjektet. Innvandrere fra Pakistan og Sri Lanka hadde høyest diabetesforekomst, men de fra Vietnam og Tyrkia hadde også mer diabetes enn norske (7). Det å være bosatt i østlige bydeler, og i områder med ugunstige miljøfaktorer ga henholdsvis 60 % og 30 % høyere odds for å ha diabetes, justert for etnisitet, utdanning og risikofaktorer på individnivå (8).

Fra 1970-årene til begynnelsen av 2000-årene viste gjentatte fylkeshelseundersøkelser at kroppsmasseindeks blant kvinner gikk nedover fram til 1980, men økte deretter for begge kjønn, særlig etter 1990, og mest blant de yngre. Samtidig økte diabetesforekomsten, først hos yngre og middelaldrende menn. Oslos befolkning hadde lavere kroppsmasseindeks enn andre fylker, men økningen var sterkest i de ytre østlige bydeler. Blant flere innvandrergrupper var diabetesforekomsten høyere hos kvinner enn hos menn (7). Diabetes diagnostiseres ved 5–15 år lavere gjennomsnittsalder hos etniske minoriteter enn hos norske (9). Tidlig debutalder er bekymringsfullt fordi alvorlige komplikasjoner da kan ramme i yngre alder. Vi har vist at sør-asiater får mer koronarsykdom enn andre etniske grupper, og ved gjennomsnittlig sju år yngre alder enn norske (10).

Svangerskapsdiabetes og risiko for type 2-diabetes

Svangerskap representerer biologisk stress for kvinner. De som får svangerskapsdiabetes har 7–9 ganger høyere risiko for å få type 2-diabetes sammenlignet med kvinner som ikke får denne komplikasjonen (11), og en doblett risiko for hjerte- og karsykdom. Svangerskap kan dermed avdekke en sårbarhet for senere kronisk sykdom hos kvinner. Fedme hos mor, stor vektøkning og svangerskapsdiabetes gjør at barnet utvikler større fettmasse. Det øker risikoen for fødselskomplikasjoner og disponerer for mer fedme og diabetes som unge og som voksne.

STORK Groruddalen-studien ble satt opp for å undersøke om de store etniske forskjellene i diabetes hos kvinner i Oslo ble reflektert i forekomsten av svangerskapsdiabetes, og om dette påvirket barnas vekst og utvikling av fedme. Vi ville også studere andre helseforskjeller hos gravide i en multi-etnisk populasjon og ulike bakenforliggende forhold. Vi samlet inn et bredt datamateriale om 823 kvinner, 59 % etniske minoriteter, fra tidlig i svangerskapet til omkring fire måneder etter fødsel, og om barnefar. Kvinnene ble ved svangerskapsuke 28 tilbudt en glukosebelastningstest som er nødvendig for å påvise svangerskapsdiabetes. Nå pågår en oppfølgingsundersøkelse av kvinnene.

Det mest overraskende funnet var at 11 % av etniske norske kvinner hadde svangerskapsdiabetes, betydelig høyere enn tidligere rapportert fra Norge (12). Forekomsten var som ventet særlig høy hos kvinner fra Sør-Asia og Midt-Østen. Mors kroppsmasseindeks, fysiske aktivitetsnivå og sosio-økonomiske forhold i barnealder var også assosiert med svangerskapsdiabetes (13). Vi fant også store etniske forskjeller i barnas kroppssammensetning ved fødsel. Ved 5-årsalder hadde 22 % av barn med mødre fra Midt-Østen overvekt og fedme (14). Etter justeringer for ulik kroppssammensetning hadde barn av mødre fra Sør-Asia, som tilsynelatende var slankere, samme forekomst av overvekt og fedme (14,3 %) som barn av etnisk norske mødre (12,8 %). Behandling av fedme er vanskelig, og forebygging tidlig i livet overfor sårbare grupper blir desto viktigere, men nasjonale retningslinjer på feltet er utdaterte. Vi skal nå samle vekstdata fra barne-skolealder.

Behandlingskvalitet for type 2-diabetes

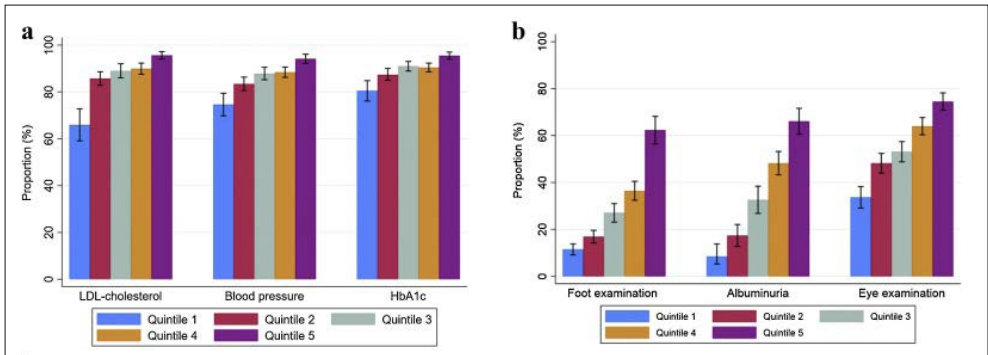
Formålet med god diabetesbehandling er å forebygge sendiabetiske komplikasjoner og bevare god livskvalitet. Behandlingen bør rettes mot alle risikofaktorene, dvs. motivere for gunstige kostendringer, fysisk aktivitet, vektreduksjon hos overvektige, røykeslutt, samt normalisere blodglukose, blodtrykk og lipider. Dette vil redusere komplikasjonsrisikoen og overdødeligheten. Hos de fleste er medikamentell behandling med flere legemidler nødvendig. Nasjonale kliniske diabetesretningslinjer anbefaler at alle med type 1-diabetes bør ha minst én årlig kontroll i spesialisthelsetjenesten. Pasienter med type 2-diabetes bør følges opp i primærhelsetjenesten, men henvises til spesialisthelsetjenesten ved særlig høy risiko. Ved diabetes anbefales en strukturert årskontroll der risikofaktorer måles og legen sjekker om komplikasjoner har oppstått samt vurderer behovet for ev. ytterligere oppfølging og undersøkelser. Pasientene og samfunnet har mye å hente ved god diabetesbehandling.

Vi har undersøkt behandlingskvaliteten i primærhelsetjenesten for type 2-diabetes ved tverrsnittundersøkelser i 1995, 2000, 2005 og 2014 (The Rogaland-Oslo-Salten-Akershus-Hordaland study, ROSA 1–4). Vi har primært vurdert om seks prosedyrer, som lenge har vært anbefalt i kliniske diabetesretningslinjer, blir gjennomført, og om intermediære utfall som behandlingsmål for HbA1c, blodtrykk og lipider blir oppnådd. Behandlingskvaliteten ble noe bedre fra 1995 til 2005 (15).

ROSA-4 er et samarbeidsprosjekt mellom Norsk diabetesregister for voksne, Universitetet i Oslo, Oslo universitetssykehus og Nordlandssykehuset i Bodø (16). Vi samlet inn kliniske data for 2014 fra 11 000 personer med diabetes i deler av Oslo og Akershus, i Sandnes, Laksevåg og Fyllingsdalen i Bergen, Fjell kommune i Hordaland og Salten i Nordland. Fastlegekontorer i de aktuelle områdene ble kontaktet, og 77 legekontor med 282 fastleger deltok, henholdsvis 73 % og 77 % av de inviterte. Diabetesdiagnosen ble validert av diabetessykepleier. Et elektronisk verktøy hentet ut relevante journaldata om risikofaktorer og komplikasjoner, og vi innhentet spørreskjemadata om fastlegene og organiseringen av diabetesbehandlingen. Data fra Statistisk sentralbyrå om utdanning, inntekt, fødeland, botid og bosted ble koblet på. Pasientene anses rimelig representative for dem som har type 2-diabetes i Norge (16).

Fra 2005 til 2014 fant vi en liten bedring i gjennomsnittsnivåene for HbA1c, blodtrykk og lipider (17). HbA1c ble undersøkt hos 89 %, men mange fikk ikke undersøkt om de hadde tegn til mikrovaskulære komplikasjoner (17). I 2014 hadde 22 % koronarsykdom, 7,4 % hadde hatt slag og 10 % hadde atrieflimmer (10). Fastlegene gjennomførte anbefalte prosedyrer i omtrent samme grad uavhengig av pasientenes etnisitet og utdanning (9). HbA1c var imidlertid høyere hos flere etniske minoritetsgrupper på tross av mer forskrivning av glukosesenkende medisiner. Vi vet ikke om dette skyldes informasjonsbarrierer, mindre bruk av forskrevne medikamenter eller mer alvorlig sykdom.

Vi har også undersøkt fastlegenes rolle i primærforebygging av komplikasjoner. For hver fastlege lagde vi en gjennomsnittlig sumskår som reflekterte om anbefalte prosedyrene var utført. Legene ble delt i kvintiler basert på sumskåren. De beste fastlegene gjennomførte prosedyrene hos de fleste av sine pasienter, mens den dårligste gruppen knapt undersøkte om pasientene hadde mikrovaskulære komplikasjoner (figur 1) (18). Pasienter behandlet av den beste gruppen fastleger hadde lavere hjerte- og karrisiko, og færre hadde høy HbA1c. Mange faktorer som inngår i risikokalkulatorer, som pasientens alder, kjønn og etnisitet, kan legen imidlertid ikke påvirke. Derfor lagde vi også en modifierbar risikoskår, som viste betydelig større effekt (19).



Figur 1. Variasjon mellom fastleger i gjennomføring av seks viktige prosedyrer

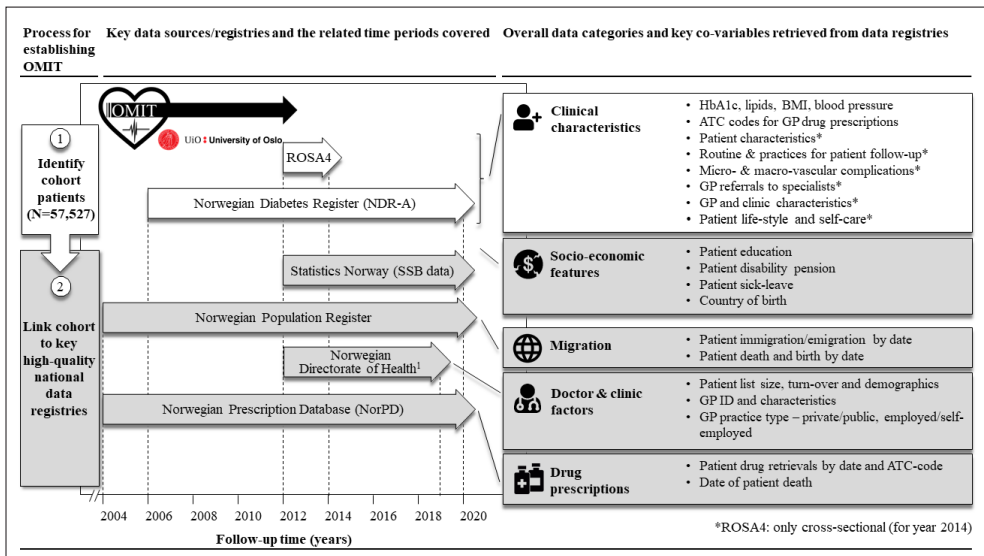
Videreutvikling av strategisk forskningssamarbeid

Vårt siste initiativ innenfor diabetesforskning er *The Outcomes & Multimorbidity in Type 2 Diabetes (OMIT) study*. Her vil vi rette enda større oppmerksomhet mot viktige høyrisikogrupper som ofte blir ekskludert i behandlingsstudier:

- personer som får type 2-diabetes i ung alder
- etniske minoriteter
- grupper med lav sosioøkonomisk status
- eldre

Vi vil særlig studere betydningen av det å ha flere kroniske sykdommer samtidig (ofte kalt multisykkelighet), bruk og effekt av glukosesenkende medikamenter, i hvilken grad pasientene greier å etterleve den ordinerte behandling, polyfarmasi og legemiddelinteraksjoner samt variabilitet i grad av sykdomskontroll, spesielt HbA1c, for ulike pasientutfall. Dette longitudinelle kliniske datasettet inkluderer alle med type 2-diabetes som er rapportert til Diabetesregisteret for voksne fra primærhelsetjenesten og diabetespoliklinikker, samt ROSA-4-deltakerne, til sammen over 57 000 individer. Dataene skal nå kobles med sentrale data fra Statistisk sentralbyrå, Folkeregisteret, Reseptregisteret om alle uthentede forskrivninger, og fra Helsedirektoratet om helsepersonell og helsetjenestebruk (figur 2).

Diabetesregisteret er et samtykkebasert kvalitetsregister, opprettet i 2006 for å forbedre kvaliteten på diabetesbehandlingen. Overføring av data fra fastleger og diabetesleger i spesialisthelsetjenesten skjer en gang årlig. Dekningsgraden er god for type 1-diabetes. Fastleger ble invitert til å sende inn data fra 2009. Tidspress, samtykkekravet, tekniske utfordringer og lav takst har vært angitt som grunner til at dekningsgraden har vært lav. ROSA-4



Figur 2. Oversikt over datakilder og variabler i OMIT-studien

bidro til at andelen fastleger som sendte inn data fra årskontrollene økte. I 2019 sendte 32 % av fastlegene inn data. Alle fylker er representert. Dekningsgraden for pasienter med type 2-diabetes er nå omtrent 20 %. Antallet fastleger som rapporterer antas å øke framover, da samtykkekravet nylig er erstattet av reservasjonsrett, og de økonomiske insentivene er økt.

Multisykelighet kan bidra til en tidligere diabetesdebut, raskere utvikling av insulinresistens og type 2-diabetes, og kan gi dårligere prognose. Det kan måles ved enkle tellinger av medisinske diagnoser fra journaler eller sykehusinnleggelses, og ved kompliserte indekser som er assosiert med helse-tjenestebruk og harde utfall. Vi vil lage en vektet indeks basert på medikamenters ATC-koder (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), gruppert etter sykdomstyper (20), som først må valideres i en norsk kontekst.

OMIT-studien representerer det beste grunnlaget for å vurdere trender i behandlingskvalitet for type 2-diabetes i Norge, identifisere forbedringspunkter, samt besvare viktige forsknings spørsmål der regionale helseundersøkelser eller nasjonale registerundersøkelser kommer til kort. Vi vil gjenta og utvide koblingene til Dødsårsaksregisteret og Norsk pasientregister. Dette strategiske samarbeidet mellom avdelinger ved Institutt for helse og samfunn, Oslo universitetssykehus, Høgskulen på Vestlandet, OsloMet og Diabetesregisteret støttes av Diabetesforbundet, og representerer et stort potensial for ny forskning, også for forløpsstudier og helseøkonomiske analyser.

Litteratur

1. Jenum AK, Lorentzen C, Anderssen SA et al. Promoting physical activity in a multi-ethnic district – methods and baseline results of a pseudo-experimental intervention study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: 387–96. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000085244.65733.94>
2. Stene LC, Midthjell K, Jenum AK et al. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 1511–4. <https://tidsskriftet.no/2004/06/originalartikkel/hvor-mange-har-diabetes-mellitus-i-norge>
3. Stene LC, Ruiz PL, Åsvold BO et al. Hvor mange har diabetes i Norge i 2020? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2020. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0849>
4. Jenum AK, Stensvold I, Thelle DS. Differences in cardiovascular disease mortality and major risk factors between districts in Oslo. An ecological analysis. *Int J Epidemiol* 2001; 30 Suppl 1: S59–65. https://doi.org/10.1093/ije/30.suppl_1.S59
5. Jenum AK, Holme I, Graff-Iversen S et al. Ethnicity and sex are strong determinants of diabetes in an urban Western society: implications for prevention. *Diabetologia* 2005; 48: 435–9. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1668-8>
6. Jenum AK, Anderssen SA, Birkeland KI et al. Promoting physical activity in a low-income multiethnic district: effects of a community intervention study to reduce risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a community intervention reducing inactivity. *Diabetes Care* 2006; 29: 1605–12. <https://doi.org/10.2337/dc05-1587>
7. Jenum AK, Diep LM, Holmboe-Ottesen G et al. Diabetes susceptibility in ethnic minority groups from Turkey, Vietnam, Sri Lanka and Pakistan compared with Norwegians – the association with adiposity is strongest for ethnic minority women. *BMC Public Health* 2012; 12: 150. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-150>
8. Nosrati E, Jenum AK, Tran AT et al. Ethnicity and place: the geography of diabetes inequalities under a strong welfare state. *Eur J Public Health* 2018; 28: 30–4. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx119>
9. Tran AT, Berg TJ, Gjelsvik B et al. Ethnic and gender differences in the management of type 2 diabetes: a cross-sectional study from Norwegian general practice. *BMC Health Serv Res* 2019; 19: 904. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4557-4>
10. Gjelsvik B, Tran AT, Berg TJ et al. Exploring the relationship between coronary heart disease and type 2 diabetes: a cross-sectional study of secondary prevention among diabetes patients. *BJGP Open* 2019; 3: bjgpopen18X101636. <https://doi.org/10.3399/bjgpopen18X101636>
11. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020; 369: m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
12. Jenum AK, Morkrid K, Sletner L et al. Impact of ethnicity on gestational diabetes identified with the WHO and the modified International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 317–24. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0866>
13. Morkrid K, Jenum AK, Berntsen S et al. Objectively recorded physical activity and the association with gestational diabetes. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24: e389–97. <https://doi.org/10.1111/sms.12183>
14. Toftemo I, Jenum AK, Lagerlov P et al. Contrasting patterns of overweight and thinness among preschool children of different ethnic groups in Norway, and relations with maternal and early life factors. *BMC Public Health* 2018; 18: 1056. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5952-1>

15. Cooper JG, Claudi T, Jenum AK et al. Quality of care for patients with type 2 diabetes in primary care in Norway is improving. Results of cross-sectional surveys of 33 general practices in 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008; 32: 81–3. <https://doi.org/10.2337/dc08-0605>
16. Jenum A. ROSA-4-studiene 2021. Oppdatert 29.1.2021. <https://www.noklus.no/norsk-diabetesregister-for-voksne/rosa-prosjektene/>.
17. Bakke A, Cooper JG, Thue G et al. Type 2 diabetes in general practice in Norway 2005–2014: moderate improvements in risk factor control but still major gaps in complication screening. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017; 5: e000459. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000459>
18. Nøkleby K, Berg TJ, Mdala I et al. Variation between general practitioners in type 2 diabetes processes of care. *Prim Care Diabetes* 2020, S1751-9918(20)30334-X. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.11.018>
19. Nøkleby K, Berg TJ, Mdala I, Buhl ES, Claudi T, Cooper JG et al. High adherence to recommended diabetes follow-up procedures by general practitioners is associated with lower estimated cardiovascular risk. *Diabet Med.* 2021;38(8):e14586.
20. Pratt NL, Kerr M, Barratt JD, Kemp-Casey A, Kalisch Ellett LM, Ramsay E, et al. The validity of the Rx-Risk Comorbidity Index using medicines mapped to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. *BMJ open.* 2018;8(4):e021122.

Anne Karen Jenum

a.k.jenum@medisin.uio.no

Allmennmedisinsk forskningsenhet

Avdeling for allmennmedisin

Institutt for helse og samfunn

Universitetet i Oslo

Postboks 1089 Blindern

0318 Oslo

Anne Karen Jenum er professor emerita, spesialist i samfunnsmedisin og tidligere fastlege.

Esben Selmer Buhl

e.s.buhl@medisin.uio.no

Allmennmedisinsk forskningsenhet

Avdeling for allmennmedisin

Institutt for helse og samfunn

Universitetet i Oslo

Postboks 1089 Blindern

0318 Oslo

Esben Selmer Buhl er seniorforsker, spesialist i allmennmedisin og fastlege ved Hov legesenter.