

Hvorfor er type 2 diabetes vanligere blant sørasiater enn blant kaukasere og andre etniske grupper?

En litteraturstudie av Saima Tariq



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultetet

UNIVERSITETET I OSLO

2011

Forord

Man får i ulike sammenhenger høre at befolkningen på det indiske subkontinent (India, Pakistan, Sri Lanka og Bangladesh) har større prevalens av type 2 diabetes mellitus (T2DM) sammenlignet med andre populasjoner. Dette vekket interesse hos meg til å se nærmere på hvorfor det var slikt. I oppgaven har jeg satt fokus på hvorfor sørasiater er predisponert for å utvikle T2DM.

T2DM utgjør et globalt helseproblem, og det er estimert at denne diabetesepidemien vil fortsette å øke i fremtiden. T2DM rammer unge mennesker i produktiv alder i utviklingsland, og har store samfunnsøkonomiske konsekvenser. Man kan forebygge epidemien med enkle prevensjonstiltak som økt fysisk aktivitet, sunnere kost og vektreduksjon.

I oppgaven har jeg satt fokus på risikofaktorer som er blitt nevnt gjentatte ganger i forskjellige forskningsartikler. For å begrense oppgaven har jeg ikke fokusert på spesifikke gener som kan disponere for T2DM hos sørasiater. Jeg har tatt utgangspunkt i den voksne befolkningen (altså over 20 års alder).

I litteraturen blir sørasiater definert som folk med bakgrunn i det indiske subkontinent. Storparten av litteraturen som jeg har tatt utgangspunkt i er fra indiske tidsskrifter og tar utgangspunkt i indere. Risikoprofilen kan likevel tenkes er den samme for pakistanere, srilankesere og banglere. Jeg har funnet noen artikler fra Bangladesh som illustrerer samme prevalensbilde som i India.

Jeg vil spesielt takke professor Akhtar Hussain og professor Bjørgulf Claussen som har kommet med konstruktive tilbakemeldinger og tips om hvordan oppgaven skulle utformes.

Sammendrag

T2DM er et globalt voksende problem. Utviklingsland er også rammet og den voksende prevalensen av T2DM i disse landene har store samfunnsøkonomiske konsekvenser siden dette affiserer mennesker i produktiv alder. I min litteraturstudie har jeg prøvd å kartlegge risikofaktorer som gjør sørasiater mer tilbøyelig til å utvikle T2DM sammenlignet med andre populasjoner. Sørasiater har en kroppssammensetning som gjør dem mer sårbar i forhold til utvikling av T2DM. De har høyere kroppsfettprosent for enhver BMI sammenlignet med kaukasere. Fettet er hovedsakelig distribuert i abdomenområdet. De ser ut til å være metabolsk overvektige til tross for å ha BMI-verdi som blir definert som normal hos kaukasere. Dette reiser spørsmålet om BMI grenseverdiene med utgangspunkt i europeiske populasjon for å kartlegge risiko for metabolsk syndrom og T2DM, kan brukes hos sørasiatisk populasjon. Studier har vist at en sunn verdi er mellom 18.0 kg/m^2 og 22.9 kg/m^2 hos sørasiater, altså mye lavere enn det som er definert som sunt hos kaukasere.

Abstract

T2DM is a global growing problem. Developing countries are also affected by this epidemic and the growing prevalence of T2DM has economical consequences in these countries because people in their productive years of life are affected. In this literature study I have tried to find riskfactors that predispose South Asians for T2DM. South Asians have a body composition that may explain why they are prone to T2DM. They have higher percent body fat compared with Caucasians. The fat is primarily distributed in the abdominal region. They are metabolic obese despite their low average BMI. This raises an important issue whether the cutoff points for BMI based on the European population can be used to estimate risk for metabolic syndrome or T2DM in South Asians. Studies have shown that a healthy BMI for South Asians is between 18.0 kg/m^2 and 22.9 kg/m^2 . That is a lot lower than what is considered normal for Caucasians.

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	s.5
Metode.....	s.6
Resultater	
- Urbanisering og migrasjon.....	s.7
- Sentral fedme.....	s.10
- Ektopisk fett.....	s.12
- Fedme og insulinfølsomhet.....	s.13
- Den indiske kosten.....	s.14
- Fett i kosten og dens betydning for utviklingen av T2DM.....	s.15
- Arv.....	s.16
- Kroppssammensetning (Body Composition).....	s.17
- Teorien om "The Thrifty Genotype and The Thrifty Fenotype".....	s.19
- The Pune Maternal Nutrition Study.....	s.20
- Lav fødselsvekt som risikofaktor for T2DM.....	s.21
- Er BMI og midjeomkretsmål egnet for å predikere diabetes risiko hos sørasiater?.....	s.22
Diskusjon og konklusjon.....	s.24
Litteraturliste.....	

Innledning

346 millioner mennesker har diabetes i verden (1). Mer enn 80% av død tilknyttet diabetes finner sted i lav- og middelinntektsland. Enkle prevensjonstiltak som sunn kost, regelmessig fysisk aktivitet, bevaring av normal kroppsvekt og unngå røyking kan forebygge og forsinke forekomsten av type 2 diabetes.

T2DM (tidligere kalt ikke-insulinavhengig diabetes mellitus) er resultat av kroppens ineffektive bruk av insulin (1). T2DM rammer 90% av mennesker med diabetes i verden, og den er hovedsakelig resultat av stor kroppsvekt og fysisk inaktivitet.

Etter WHO's beregninger ligger India på toppen når det gjelder land med høyest antall personer med diabetes. Kina er på andre plass etterfulgt av USA (2). I utviklingsland rammes fleste mennesker i produktiv alder (35-64 år), mens litt eldre befolkning blir rammet i industriland (>65 år).

T2DM ser ut til å være et globalt voksende problem. T2DM har samfunnsøkonomiske konsekvenser i utviklingsland i det mennesker i produktiv alder rammes i størst omfang. Med enkle prevensjonstiltak kan forekomsten av T2DM forebygges og forsinkes.

Målsetning med oppgaven

Jeg ønsker gjennom en litteraturstudie å finne hvorfor sørasiaterne er mer utsatt for å utvikle T2DM sammenlignet med kaukasere og andre etniske grupper. Og om målene (BMI og midjeomkrets) som brukes for å definere metabolsk syndrom (ATPIII) er egnet for sørasiater?

Jeg har tatt utgangspunkt i risikofaktorene som nevnes gjentatte ganger i den tilgjengelige litteraturen om T2DM hos sørasiater.

Metode

Jeg ønsket å fokusere på populasjonen i det indiske subkontinent (India, Pakistan, Bangladesh og Sri Lanka). Det var mange artikler som definerte mennesker med bakgrunn i det indiske subkontinent som sørasiater (*South Asians* på engelsk). I et av søkene på PubMed brukte jeg samme begrep. PubMed definerer mennesker fra det indiske subkontinent som *Western Asian*. For å få mest mulig søk og for å unngå å overse relevante artikler brukte jeg en kombinasjon av disse ordene. På de fleste søkene har jeg tatt med hvert enkelt land av interesse istedenfor å definere dem under et begrep. Utfordringen i søkeprosessen var å få nok relevante artikler. Jeg har kun søkt og lest artikler på engelsk.

Det var flest artikler som tok utgangspunkt i den indiske befolkningen siden det er stor interesse for dette emnet i India for tiden. Jeg har ikke fokusert på det genetiske aspektet for å begrense oppgaven. Jeg søkte i første omgang etter risikofaktorer generelt. Etter å ha fått oversikt over de aktuelle risikofaktorene, rettet jeg søkene mine etter spesifikke risikofaktorer.

Søk i databasen Cochrane Library for den aktuelle problemstillingen ga ingen treff. Jeg valgte å søke i Medline via PubMed og Google Scholar med søkeordene nedenfor.

Søkesetninger i PubMed

- (Diabetes mellitus) AND (South Asia) AND (risk factors) Totalt 101 treff
- (Diabetes mellitus type 2) AND (South Asian) Totalt 144 treff
- (India OR Pakistan OR Bangladesh OR Sri Lanka) AND (Diabetes mellitus type 2) AND (BMI) Totalt 148 treff
- (India OR Pakistan OR Bangladesh OR Sri Lanka) AND (Diabetes mellitus type 2) AND (Body Composition) Totalt 32 treff
- (India OR Pakistan OR Bangladesh OR Sri Lanka) AND (Diabetes mellitus type 2) AND (Obesity OR Adiposity) Totalt 252 treff
- (India OR Pakistan OR Bangladesh OR Sri Lanka) AND (Diabetes mellitus type 2) AND (Risk Factors) Totalt 343 treff
- (Western Asia) AND (Diabetes mellitus type 2) AND (Immigration OR emigration) Totalt 13 treff

Søkesetninger i Google Scholar

- (India, Pakistan, Sri Lanka, Bangladesh) AND (Diabetes mellitus type 2)
Begrenset søket ved å se på artikler fra 2005-2011, fikk 328 treff.

Ved å lese artikkeloverkrifter og abstract eliminerte jeg artikler som ikke var relevante. Jeg leste alle artiklene som tok opp problemstillingen min.

Jeg har lest 22 review artikler og 12 enkeltstudier, og litteraturstudien er basert på disse. Oppgaven er skrevet i perioden januar 2011 til september 2011. Litteratursøkene er blitt gjort i januar til februar 2011 og jeg har jobbet ut fra det materiale frem til september 2011.

Resultater

Urbanisering og migrasjon

Det er økende urbanisering i Asia (3). Folk flytter fra landsbygdga til byene. Denne veksten i bybefolkningen vil sammen med aldring føre til økning i den globale prevalensen av diabetes. Data fra asiatiske land viser en sammenheng mellom urbanisering og den økte diabetesprevalens. Urbanisering fører til redusert fysisk aktivitet og økning av BMI og overkroppsfett.

Prevalensen av T2DM var rapportert til å være 12-14% i urban India, og distriktpopulasjonen hadde en relativt lavere prevalens på 4-5% i 2005-06 (6). Nabolandene viser også høy prevalens av diabetes: Pakistan (8-10% urban populasjon, 2-10% rural populasjon), Bangladesh (7-9% urban populasjon), Sri Lanka (13-14% i byområdene) og Nepal (rundt 19% i urban populasjon).

En studie i Sør-India har beskrevet liknende forskjeller i diabetesprevalens mellom rural og urban befolkning (13). Urban og ruralpopulasjon som ble studert tilhørte samme etnisk gruppe og skilte seg kun ved sosioøkonomisk bakgrunn og livsstil. Det var interessant å notere at prevalensen av svekket glukoseintoleranse (IGT) var likt (8.7% og 7.5% i rural og urban områder) hos de to gruppene, til tross for fire ganger større prevalens av diabetes hos urban populasjon (2.4% i rural og 8.2% i urban populasjonen). Sannsynligvis indikerer dette en felles genetisk tilbøyelighet for sykdommen. Det er sannsynligvis de gunstige miljøforholdene som beskytter bygdbefolkningen fra diabetes.

Rural populasjon er vant til å jobbe på feltområder og plantasjer og forbruker magert kost (29). Og har derfor lavere prevalens av fedme, T2DM og hjertekarsykdom. Når en slik populasjon migrerer til urbane områder eller migrerer til utlandet, blir de ofte inaktive. Dette resulterer i fedme, insulinresistens, dyslipidemi og erverving av flere andre hjertekarrisikofaktorer.

Det er rikelige epidemiologiske bevis som demonstrerer fysisk inaktivitet som uavhengig risikofaktor som setter fart på epidemien av T2DM (11). Studie utført av Misra et al. viste at migrering fra landsby til byområder fører til overvekt, glukoseintoleranse og dyslipidemi. Tilegning av moderne livsstil med fysisk inaktivitet kan ha bidratt til dette. I CUPS (Chennai Urban Population Study) studie i India ble det

vist at risikoen for å utvikle diabetes var tre ganger høyere hos individer med stillesittende livsstil sammenlignet med de som var mer fysisk aktive.

Migrasjon (både innefor et land og til utlandet) fører til betydelig stress forårsaket av endring i miljø og sosiale, økonomiske og språkforskjeller (8). Utfordringer i forhold til jobb, sammen med mangel på sosial nettverk fører til forstyrret metabolsk tilstand og insulinresistens. Innvandrere med sørasiatisk bakgrunn i Storbritannia med lavere jobbkontroll, større finansielle belastninger, lite sosialnettverk hadde høyere midje/hofte ratio (WHR) sammenlignet med kaukasere. Innvandrere med indisk bakgrunn i Storbritannia var mer overvektige, insulinresistente og hadde høyere blodtrykk, total kolesterol og blodglukose sammenliknet med deres slektninger bosatt i India. Migrasjon bør derfor tilføyes i listen over avgjørende faktorer som bidrar til metabolsk syndrom og diabetes. Det er argumentert at stress aktiverer det sympatiske nervesystemet og fører til hormonell ubalanse og sentral fedme, muligens på grunn av konstant utsettelse for glukokortikoider og andre stresshormoner .

Redusert fiberinntak og økt inntak av animalsk fett og behandlede karbohydrater er hovedendringer i kostvaner beskrevet hos innvandrere i vestlige land (16). Både inntak av animalsk fett og karbohydrater er blitt assosiert med stor predisposisjon for diabetes, hovedsakelig gjennom utvikling av fedme. Redusert fiberinnhold i kosten er også blitt assosiert med økt predisposisjon for diabetes. Utenom kostsammensetningen, predisponerer høyere daglig energiinntak til fedme og T2DM. For hver kilogram økning i vekt er det blitt estimert at risiko for diabetes øker med rundt 4.5 prosent.

Omfattende data om forandringer i kostvaner hos indere som migrerer til vestlige land er ikke tilgjengelig (16). Imidlertid er det blitt utført studier hos andre etniske grupper bosatt i USA som viser at endringer i kostvaner hos innvandrere er relatert til akkulturasjonsprosess.

(Akkulturasjon er en type kulturell endring, nærmere bestemt prosesser og hendelser som har opphav i forbindelse mellom to kulturer som tidligere var separate og selvstendige (38). Gjennom nær og vedvarende kontakt får man en gjensidig utveksling og omtolkning av kulturelementer som språk, klesdrakt, ritualer, sosial organisasjon osv. Begrepet brukes ofte synonymt med kulturkontakt. Akkulturasjon kan lede til assimilering, men dette er ikke synonyme begreper).

En studie som sammenlignet kosten hos jevnaldrende japansk-amerikanske menn bosatt i Seattle med japanske menn i Japan, viste at den japansk-amerikanske kosten var høyere i kalorier, protein, fett og karbohydrater (16). Gjennomsnittlig daglig inntak av fett hos japansk-amerikanske menn var 32.4 g, imotsetning til gjennomsnittlig inntak av kun 16.7 g fett hos japanske menn. Denne studien viser at østasiatisk kost i Amerika er høyere i kalorier og lavere i fiber enn i deres hjemland. Matmønsteret og matvalg har endret seg hos de kommende generasjonene av japansk-amerikanere fra tradisjonell kost til diett som inneholder ekstra mat som er høyere i fett, sukker, salt og kalorier. Når ny mat inkorporeres i dietten hos innvandrere inkluderes ofte tilleggsmatgrupper som søksakter, mellommåltid (*snacks*) og brus. Stort inntak av tilleggsmat bidrar til å øke inntaket av fett, salt, sukker og kalorier.

Urbanisering og migrasjon med medførende livsstilendringer fører til økt forekomst av T2DM. Migrasjon og urbanisering er assosiert med fysisk inaktivitet, økt stress og usunn kost. Disse faktorene sammen fører til økt prevalens av T2DM, som er blitt observert hos urban populasjon og innvandrere med sørasiatisk bakgrunn i vestlige land.

Rahim et al. har i sin tverrsnittstudie i Bangladesh sett på effekten av urbanisering på T2DM prevalens (22). Man studerte den selekterte populasjonen over fem års periode for å se overgangen fra bygdesamfunn til semi-urbant samfunn og hvordan dette påvirket T2DM prevalens. T2DM prevalensen økte fra 2.3% til 6.8% i denne perioden ($p=0.001$). Gjennomsnittlig verdi av BMI, WHR og midjeomkrets var signifikant høyere fem år senere ($p<0.001$).

Rahim et al. sin studie viser tydelig at urbanisering og de medfølgende livsstilsendringer påvirker prevalensen av T2DM. Svarprosenten i 1999 var 95% og i 2004 var den 80%. Det var en lavere deltagelse i 2004 og man hadde ikke informasjon om de som ikke deltok. Den økte prevalensen man observerer hos en selektert populasjon kan ikke generaliserer til å gjelde hele urbanbefolkning i Bangladesh.

Ramachandran et al. tester i sin prevalensstudie, hypotesen om en populasjon i urbaniseringsfase har diabetesprevalens liggende i mellom den hos urban – og distriktpopulasjon (28). En *peri-urban* landsby i India, hvor 50% av populasjonen ble studert i alder over 20 år. 1637 mennesker (749 menn og 888 kvinner) ble screenet. Svarprosenten var 88% hos menn og 99% hos kvinner. Man fant at prevalensen av diabetes var 5.9% og 6.9% for IGT hos studiepopulasjonen.

Ramachandran et al. viser i sin studie at periurban lokalisering resulterer i endret livsstil. Periurban lokalisering er assosiert med stillesittende livsstil sammelignet med bygdeområder. Fysisk inaktivitet er en risikofaktor for T2DM. Distriktpopulasjon har ofte fysisk krevende arbeid og har derfor lavere prevalens av T2DM sammenlignet med urban populasjon. Selv om det var stor forskjell i diabetesprevalens mellom urban (11.6%), periurban (5.9%) og distriktområder (2.4%) i Sør India, var prevalensen av IGT nesten likt i alle tre populasjoner. 9.1% i urban, 6.9% i periurban og 7.8% i distriktområdene. Dette kan skyldes lik genetisk tilbøyelighet for T2DM hos indere.

Hussain et al. sammenligner prevalensen av T2DM og dens assosierte risikofaktorer mellom distrikt og urban populasjon i Bangladesh i sin tverrsnittstudie (29). 5000 mennesker i alderen over 20 år ble randomisert fra distriktpopulasjonen (hvorav 4757 deltok i studien). 1600 individer ble randomisert av slumbeboere (urban populasjon) i alder over 20 år (hvorav 1555 deltok i studien). Prevalensen av T2DM var signifikant høyere ($p<0.01$) hos urban befolkning (8.1%) sammenlignet med distrikt populasjonen (2.3%). Risikoen for diabetes var tre til fire ganger høyere i hver aldersgruppe i urban slumområder hos begge kjønn. Det ble funnet høyere prevalens av diabetes blant kvinner i alle aldersgrupper, både i urban - og distrikts området. Til tross for at fedme er en velkjent risikofaktor for T2DM, observerte man ingen viktig assosiasjon mellom fedme og diabetes i studiepopulasjonen. Men man fant en beskyttende effekt av BMI

mellom 16.0-18.4 kg/m² hos urban populasjon. Det vil si lavere BMI enn det som er definert som normalt (18.5 – 24.9 kg/m²) ga beskyttelse mot T2DM.

Tverrsnittstudier er generelt best egnet til å kartlegge prevalensen, men er dårligere til å si noe om årsaken bak økningen i prevalensen. Andre studiemodeller bør brukes til dette formålet.

Sentral fedme

Sørasiater er mer insulinresistente enn kaukasere og selv om årsaken ikke er avklart, er det tenkt å være hovedsakelig relatert til sentral fedme og effekten av det abdominalt aktive fett hos sørasiatiske mennesker (14,21). Sørasiater har signifikant høyere kroppsfettprosent sammenlignet med kaukasere med samme BMI. Fettet er hovedsakelig distribuert i overkroppen, særlig i abdomenområdet. Som resultat av dette utvikler sørasiater insulinresistens ved mye lavere nivå av BMI og midjeomkrets sammenlignet med kaukasere. Stor midjeomkrets (et mål for sentral fedme), insulinresistens, høy fastende glukose, hyperinsulinemi, hypertriglyseridemi, lav HDL og hypertensjon inngår i metabolsk syndrom som ofte sees hos pasienter med hjertekarsykdom og T2DM. På grunn av høy risiko for metabolsk syndrom ved lavere verdier av BMI hos sørasiater, har The International Diabetes Federation (IDF) satt lavere grenseverdier for midjeomkrets (menn >90 cm og kvinner >80 cm) for å definere metabolsk syndrom hos denne etniske gruppen.

Det androide mønsteret av kroppsfett, karakterisert ved mer overkroppsfett er funnet å være større risikofaktor for T2DM enn generell fedme hos sørindere (13). Indere har lavere BMI, men sammenlignbare WHR verdier med andre etniske grupper som har høy prevalens av T2DM.

Noen studier støtter det faktum at regional fedme fremfor generalisert fedme, spesielt visceral abdominal fett, er relatert til insulinresistens og utviklingen av diabetes (7). To teorier er blitt presentert for denne assosiasjonen:

1) visceralt fett er mer lipolytisk aktivt enn andre fettdepoter, og den resulterende økningen i plasma frie fettstoffsyre konsentrasjon forårsaker insulinresistens, og 2) visceralt fett produserer store mengder med cytokiner som motvirker insulinets virkning.

Visceralt fett tømmer dets ikke-esterifiserte fettsyrer (NEFA) i store mengder inn i portakretsløpet som perfunderer leveren (bidrar til steatose) og endrer leverens metabolske instillinger. Dette påvirker de metabolske reaksjonsveiene, noe som inkluderer insulinets virkning og lipidsyntesen.

Stor lipolyseaktivitet med frigjøring av store mengder NEFA, er tenkt å øke triglyseridnivåer i skjelettmuskel, forsterke glukoneogenese og stimulere triglyserid

produksjonen, og dermed forårsake økt triglyserid/lipid - overbelastning i ikke-adipøst vev (6). Denne metabolske prosessen, kjent som "lipotoksitet" forårsaker pankreas celle dysfunksjon og apoptose. Både fastende og *baseline* plasma konsentrasjon av NEFA ble rapportert å være signifikant høyere hos indere sammenlignet med hvite.

Det metabolsk aktive abdominale fettproduserer flere adipokiner inkludert leptin, adiponektin, inflammatoriske (CRP, TNF- α , IL-6) og protrombotiske (PAI-1) cytokiner som har blitt forbundet til patogenesisen av aterosklerotisk vaskulær sykdom (14).

Det har vært en diskusjon om viceralt fett eller subkutant fett har størst betydning for insulinresistens hos den indiske populasjonen.

Banerji et al. har vist at indere har en uforklarlig høy prosentandel kroppsfett relatert til BMI og muskelmasse; dette er assosiert med proporsjonal økning i visceral fett (7, 24). De er åpenbart mer insulinresistente og hyperinsulinemiske enn afrikansk amerikanere til tross for normal gjennomsnittlig BMI ($< 25 \text{ kg/m}^2$), og insulinresistens er korrelert til total visceral og ikke subkutant fettvev. Fastende serum triglyserider og HDL kolesterol nivåer er omvendt korrelert til hverandre og direkte korrelert til insulin resistens og visceral fettvev. Liknende resultater ble oppnådd når Raji et al. i sin studie sammenlignet indere bosatt i USA med hvite mennesker. Data støttet hypotesen om at økningen i visceral fettvevvolum er assosiert med insulinresistens, hyperinsulinemi og dyslipidemi hos indere. Dette kan forklare deres økte tilbøyelighet for hjertekarsykdom og diabetes.

En tverrsnittstudie hvor man fokuserte på assosiasjonen mellom abdominale fettmasser og metabolsk syndrom risiko hos sørasiater, ble det påvist signifikant assosiasjon mellom visceralt fett og metabolsk syndrom (21). Denne assosiasjonen ble imidlertid ikke påvist for subkutant fett.

Visceralt fett er blitt rapportert til å være assosiert med plasma triglyserider i flere epidemiologiske studier (21). Det er vist at dette fettdepotet, via portakretsløpet, forsyner substrater til leveren som kan resultere i hepatisk insulinresistens ved overflod av disse substratene. Dette kan senere medføre hyperglykemi og hypertriglyseridemi. Chandalia et al. gjorde et forsøk for å teste hypotesen om økt visceral eller økt subkutant fett hos sørasiater kunne forklare den store insulinresistensen hos denne folkegruppen. Man gjorde en komparativ studie av sørasiater og kaukasere. Sørasiater hadde større kroppsfettprosent ved enhver BMI sammenlignet med kaukasere. Visceral fett var likt hos begge grupper, men subkutant abdominal fett var større hos den sørasiatike gruppen. Visceral/subkutant fett ratio var signifikant lavere hos den sørasiatiske gruppen. Denne gruppen hadde også lavere nivåer av plasma adiponektin og høyere leptin og NEFA-nivåer. Man la merke til at subkutant abdominale fettceller var større sammenlignet med kaukasere. Adipocyt størrelse var omvendt korrelert med glukosefordelingsrate og adiponektin nivåer hos begge grupper. Chandalia et al. konkluderte at insulinresistens hos unge sørasiatiske menn kunne observeres i fravær av økning i viscerale fettmasser og at insulinresistens var relatert til store subkutane fettceller.

Sørasiater har høyere kropps fettprosent sammenlignet med kaukasere. Fettet er hovedsakelig distribuert i abdomenområdet. Dette fett distribueringsmønsteret gjør at sørasiater utvikler insulinresistens ved lavere BMI sammenlignet med kaukasere.

Man ser at data fra forskjellige studier spriker når det gjelder betydningen av visceral abdominal fett versus subkutan abdominal fett for insulinresistens. Men det er enighet om at abdominal fedme er assosiert med økt risiko for T2DM.

Ektopisk fett

Ektopisk fett (intramyocellulær, hepatisk og nylig beskrevet myokardiell og pankreatisk fett) representerer deponering av triglyserider inni celler av hovedsakelig ikke-adipøs vev som normalt inneholder kun små mengder med fett og har potensiale til å forstyrre glukose-insulin metabolismen (6,8).

Økende data viser en årsakssammenheng mellom hepatisk steatose (ikke-alkoholisk fettlever, NAFLD) og hepatisk insulinresistens, metabolsk syndrom og hjertekarsykdom (4,6,8). I en ny kasus-kontroll studie ble det rapportert at urbane indere med NAFLD hadde signifikant høyere fastende hyperinsulinemi, metabolsk syndrom og glukoseintoleranse sammenlignet med de uten NAFLD. I en komparativ studie av friske, slanke (gjennomsnittlig BMI 21-23 kg/m²) indere og hvite i USA, var hepatisk triglyseridinnhold to til tre ganger høyere hos den førstnevnte gruppen (1.94% vs. 0.75%, p<0.001). Disse forskere viste videre at økt hepatisk triglyseridkonsentrasjon hos indere var assosiert med høyere insulinresistens, plasma interleukin-6, plasma leptin og lavere adiponektin konsentrasjon sammenlignet med hvite. NAFLD var sterkt relatert til insulinresistens uavhengig av fedme og abdominal fedme (8).

Intramyocellulær triglyeriddeponering er en potensiell markør for insulinresistens som påvist av studier utført hos hvite (6). Komparative data viser at intramyocellulær triglyseridinnhold er høyere hos indiske menn sammenlignet med kaukasere (1.03 vs. 0.74%, p=0.001).

De få forsøkene som er blitt gjort om intramyocellulær lipidinnhold (IMCL) hos sørasiater avviker fra det som er rapportert hos kaukasere (4,6,8). Man har ikke klart å vise sammenheng mellom IMCL og insulinresistens hos sørasiater i Storbritannia og indere boende i India, men IMCL er relatert til mye kropps fett og abdominal fedme.

Ektopisk fett kan føre til forstyrrelser i glukose-insulin metabolismen. Studier har vist en sammenheng mellom hepatisk steatose og insulinresistens hos indere. Man har foreløpig ikke klart å vise en slik assosiasjon mellom intramyocellulær lipidinnhold og insulin resistens hos sørasiater.

Fedme og insulinfølsomhet

Fettlagring var en evolusjonsmessig beskyttende mekanisme for å overleve under perioder med matmangel (36). I nåværende tid hvor det er mat i store mengder fører lagring av fett til fedme og fedmerelaterte sykdommer. Dette er blitt betraktet som hovedrisikofaktor for mange kroniske og ikke-smittsomme sykdommer, slik som diabetes. Fedme er en kjent helseproblem både i industriland og utviklingsland. I India sameksisterer fedme med underernæring (kalt "twin burden" på engelsk) i ulike deler av befolkningen.

BMI er en enkel mål for generell fedme (36). Det er velkjent at fordeling av kroppsfett fremfor graden av fedme har større betydning for flere sykdommer. En positiv assosiasjon er blitt vist gjentatte ganger i studier mellom fedme og risiko for T2DM. Risikoen reduseres betydelig ved vekttnap. Sørasiater har generelt lavere BMI sammenlignet med andre etniske grupper, men assosiasjonen mellom BMI og glukoseintoleranse er like sterk som hos alle andre populasjoner. Nye studier har foreslått lavere grenseverdi for ideal BMI for asiatisk populasjon. Det er blitt vist hos urban indisk populasjon at en BMI på $>23 \text{ kg/m}^2$ er forbundet med signifikant risiko for diabetes hos begge kjønn. Derfor er en sunn BMI for sørasiater definert som under 23 kg/m^2 . Ifølge WHO's anbefalinger er en BMI mellom $18.5\text{-}22 \text{ kg/m}^2$ betraktet som sunn for asiater. Høyere BMI er assosiert med hyperinsulinemi og insulin resistens.

Fedme er en avgjørende faktor for T2DM, og er assosiert med mange metabolske avvik som svekker insulinfølsomheten (3). Disse forstyrrelsene inkluderer stor lipolytisk aktivitet forårsaket av økte konsentrasjoner av NEFA og triglyserider i blod og skjelettmuskel. Glukoseopptak av musklene blir undertrykt. Fedme svekker også insulinets virkning ved å endre sekresjonen av cytokiner, spesielt leptin og adiponektin, og fører til proinflammatorisk tilstand.

Det er blitt vist at fettvev produserer tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α), leptin, resistin og adiponektin hvilke kan påvirke insulinsignalering i skjelettmuskelceller, uavhengig av effekten av fettsyrer og triglyseridakkumulering (16). TNF- α er et protein som er overuttrykt i fettceller hos fete pasienter og ser ut til å ha parakrin funksjon. I samme adipocyt eller omliggende skjelettmuskelceller, kan TNF- α øke serin fosforylering av insulinreseptor og også IRS-1 og muligens andre proteiner som medierer intracellulær insulinsignalering. Serin-fosforylert IRS-1 har vist å inhibere insulinreseptor tyrosinkinase aktivitet. Dette fører til svekket nedstrøms insulinsignalering. Leptin er et hormon, produsert av fettceller, hvilket øker som følge av fettakkumulering og reduserer appetitt gjennom påvirkning av hypothalamus. Leptin bidrar også til redusert intracellulær innhold av triglyserider. Leptinresisten ser ut til å redusere disse fysiologiske funksjonene av leptin og bidrar til å opprettholde stor strøm av frie fettsyrer (FFA) og intracellulær akkumulering. Dette fører til insulinresistens og betacelle

dysfunksjon. Resistin og adiponektin har også blitt identifisert som adipocyttoprodukter som kan spille en rolle i å redusere skjelettmusklenes insulinfølsomhet hos overvektige mennesker. Det er tydelig at fedme har innflytelse på utviklingen av både insulinresistens og betacella dysfunksjon. På den andre siden er det observert en signifikant variasjon i insulinfølsomhet hos ikke-overvektige individer. Kun 50 % av variasjonen i insulinfølsomhet er forklart ved fedme. Derfor kan noen individer være betydelig insulinresistente til tross for minimal akkumulering av kroppsfett. Dette er særlig viktig hos sørasiater som ser ut til å utvikle insulinresistens selv ved fravær av fedme, og ved lavere BMI sammenlignet med kaukasere. Til tross for fravær av fedme, ser sørasiatisk populasjon ut til å være karakterisert av en tendens mot trunkal akkumulering av fett. Noen forskere har foreslått at den store insulinresistens hos sørasiater kan forklares ved abdominal fettfordeling som i sin tur kan være genetisk bestemt.

Fedme fører til redusert insulinfølsomhet. Dette skjer ved frigjøring av cytokiner som TNF- α hvilke svekker intracellulære insulinsignalering. Tyrosinkinase aktivitet blir redusert som ledd i denne svekkede intracellulære insulinsignalering.

Det er vist at reseptor tyrosinkinase aktivitet kan gjenopprettes ved vekttap, noe som kan forbedre insulinfølsomheten(10,16). Kostendringer og fysisk aktivitet fører til vektreduksjon og er dermed viktige faktorer i forebygging av insulinresistens.

Den indiske kosten

Det er blitt rapportert at sørasiater har høyere inntak av karbohydrater, mettede fettsyrer, transfettsyrer og ω -6 flerumettede fettsyrer, mens lavere inntak av enumettede fettsyrer og fiber (6,8). Sørasiater forbruker større andel ω -6 flerumettede fettsyrer og mindre andel av langkjedede ω -3 flerumettede fettsyrer sammenlignet med kaukasere. De forbruker mindre frisk frukt, grønnsaker og fiber sammenlignet med kaukasere. Denne usunne kosten har en viktig innflytelse på overvektsrelaterte sykdommer hos denne populasjonen.

I takt med urbanisering og økonomisk vekst i India er det store endringer i kostmønsteret (11). Den tradisjonelle kosten er i ferd med å forsvinne i det indiske adopterer et mer moderne og industrialisert livsstil på grunn av globalisering. Urbanisering og velstand fører til at uraffinert hvete, ris eller hirse erstattes av rensset hvete eller ris. Stor kaloriinntak hos høyere innteksgrupper i India skyldes økt inntak av raffinerte kornprodukter og karbohydrater istedenfor forbruk av fett og kjøtt som hos europere og nord amerikanere.

Nær 50% av urban indisk populasjon er vegetarianere. Imidlertid gir ikke vegetariansk kost beskyttelse mot kardiovaskulær risiko (12). Indiske vegetarianere har høyere generalisert og abdominal fedme sammenlignet med hvite vegetarianere. Indiske

vegetarianere har også høyere BMI og kroppsfett enn ikke-vegetarianske indere. Det er blitt rapportert at lipidprofilen hos vegetarianske indere er lik den hos ikke-vegetarianske indere. Det ugunstige ved vegetariansk kost hos indere er at den har høyt innhold av karbohydrater.

Vegetarianere har i tillegg lav inntak av langkjedede ω -3 flerumettede fettsyrer (18).

Fett i kosten og dets betydning for utviklingen av T2DM

Mer enn tiår tilbake viste Sevak et al. at sørasiater forbrukte signifikant lavere ω -3 flerumettede fettsyrer (0.08 versus 0.13% energi, $p=0.02$), men mer ω -6 flerumettede fettsyrer (5.4 versus 5.0% energi, $p=0.05$) enn hvite kaukasere i Storbritannia (19). Lovegrove et al. har rapportert liknende funn. Det er blitt foreslått at ubalansen i ω -6 og ω -3 flerumettede fettsyrer i kosten kan være viktig i utviklingen av insulin resistens og dyslipidemi hos sørasiater. En viktig observasjon i Misra et al. sin studie av indiske ungdommer var at høyere inntak av ω -6 flerumettede fettsyrer var assosiert med høyere fastende serum-insulin-nivåer (OR 2.2). Lovegrove et al. sammenlignet effekten av langkjedede ω -3 flerumettede fettsyretilskudd hos hvite kaukasere og indiske sikher i Storbritannia. Ingen effekt på insulinfølsomhet ble sett ved tilskudd av ω -3 flerumettede fettsyrer.

Det er blitt utført flere studier når det gjelder assosiasjonen mellom inntak av ω -3 flerumettede fettsyrer og insulinresistens. Studier har vist at ω -3 flerumettede fettsyrer har enten fordelaktig eller ingen effekt på insulinfølsomhet. Overbevisende evidens mangler fra studier gjort på mennesker (17,19). Den fordelaktige effekten av ω -3 flerumettede fettsyrer er vist ved reduksjon av inflammasjon og oksidativt stress. I tillegg har studier vist at ω -3 flerumettede fettsyrer i kosten øker EPA (eicosapentaenoic acid) og DHA (docosahexanoic acid) innhold av fosfolipidmembranen og senker nivået av triacylglyserol i plasma.

Data viser at inntaket av monoumettede fettsyrer (MUFA) er mellom 4.7% - 16.4% i utviklingsland og supplering av dette fett i maten kan redusere metabolsk risiko (19). En MUFA-rik kost og ellers moderat total fettinntak resulterte i signifikant høyere insulinfølsomhet hos friske individer. MUFA-rik kost reduserer gjennomsnittlig plasma glukose og plasma-triacylglyserol-nivåer og reduserer insulinbehovet hos pasienter med T2DM. Det er blitt diskutert om forbedringen i lipoprotein og glykemiskprofil skyldes MUFA-rik kost eller om denne effekten skyldes reduksjon i karbohydratinnhold i kosten. MUFA-rik kost har vist fordelaktige effekter på T2DM, men det er ikke fullstendig avklart om denne kosten påvirker insulinresistens.

Det ser ut som inntak av mettede fettsyrer (SFA) i maten er positiv korrelert til insulinresistens (17,19). Det å erstatte mettede fettsyrer med monoumettede fettsyrer eller flerumettede fettsyrer i kosten kan være nyttig kostintervensjon for å forhindre metabolsk forverring.

Ghee (avklart smør) inneholder 65% mettede fettsyrer og er populært brukt i matlaging i India (19). Den blir betraktet som usunn på grunn av dets høye innhold av mettede fettsyrer.

Transfettsyrer (TFA) i kosten er assosiert med dyslipidemi, økt risiko for T2DM og hjertekarsykdom (17,18,19), men forholdet mellom TFA i kosten og insulinresistens er blitt lite undersøkt. TFA i den indiske kosten stammer hovedsakelig fra *Vanaspati* (hydrogenert olje, brukes i matlaging). Siden denne oljen er billigere enn andre matlagingsoljer og tilgjengelig selv på landsbygda, forbrukes den i stor omfang av individer som tilhører middel og lav sosioøkonomisk klasse. *Vanaspati* olje (inneholder 53% TFA) brukes populært i matlaging hjemme og i industriell fritert mat, bakeri og gatemat.

Den indiske kosten har endret seg i takt med urbanisering. Den tradisjonelle indiske kosten er i ferd med å erstattes av usunnere kost. Studier har vist at vegetariansk kost ikke beskytter mot hjertekarsykdom og T2DM. Vegetariansk kost inneholder karbohydrater og inneholder lite av de sunne ω -3 fettsyrene. Ved å gjøre enkle endringer i kosten kan man forebygge forekomsten av T2DM.

Arv

T2DM viser en klar familieopphopning, men den følger ikke mendelsk lov (11). Det er blitt demonstrert hos den vestlige populasjonen at risikoen for T2DM øker 3.5 ganger hos avkom dersom en av foreldre har diabetes og for de med to foreldre med diabetes øker risikoen 6 ganger sammenlignet med avkom av foreldre uten diabetes.

En sterk familiær opphopning av diabetes er observert også hos indere, med høy prevalens blant førstegradsslektninger og ved vertikal overføring gjennom to eller flere generasjoner. Komparative studier av migrante indere og kaukasere gjennomført i Storbritannia av Mohan et al. viste at 10% av indiske diabetes pasienter hadde begge foreldre med diabetes, sammenlignet med 1% av europeiske diabetes pasienter.

I en studie utført av Viswanathan et al. der en skulle undersøke prevalensen av T2DM hos avkom av to diabetiske foreldre, ble diabetes observert hos 50% av avkom, mens 12% hadde IGT (13). 62% av sør indisk avkom av to foreldre med diabetes hadde unormal glukose toleranse, noe som er betraktelig høyere sammenlignet med 25% hos kaukasere. Dette illustrerer en etnisk variasjon av genetiske faktorer, som disponerer indere for T2DM.

I en indisk studie (CUPS-studien) var prevalensen av diabetes høyere hos individer som hadde positiv familiehistorie (18.2%) sammenlignet med personer uten familiehistorie av diabetes (10.6%) (13). Den totale prevalensen av glukoseintoleranse blant individer med to diabetiske foreldre var signifikant høyere (55%) enn de som hadde en forelder med diabetes (22.1%) eller de med to friske foreldre (15.6%). Flere studier har

demonstrert at ”dobbel-gen-dose-effekt”(begge foreldre med diabetes) er høy blant indere.

Kroppssammensetning (*Body composition*)

Det er signifikant forskjell i kroppssammensetning mellom sørasiater og kaukasere (5). Sørasiater har økt prosentandel kroppsfett til tross for deres lave gjennomsnittlig BMI (4,8). Banerji et al. merket at indere i USA har lavere BMI, men høyere kroppsfettprosent når de sammenlignes med den hvite populasjonen (9). Sørasiater har typisk tynne ekstremiteter (noe som peker i retning mot at de har mindre muskelmasse) kombinert med økt sentral fedme (5). Indiske menn har mindre muskelmasse i underekstremitetene sammenlignet med svenske menn (6). Ny studie av Unni et al. viste at en relativ økning i BMI og redusert muskelmasse var assosiert med redusert insulinfølsomhet hos slanke indiske menn.

Lidelser relatert til fedme (diabetes, hypertensjon, dyslipidemi) forekommer hos sørasiater ved lavere BMI-verdier sammenlignet med hvite kaukasere (8,12). Stor prevalens av abdominal fedme er blitt rapportert hos sørasiater av flere studier og blir også sett ved BMI over 25 kg/m². Selv om den gjennomsnittlige midjeomkrets hos sørasiater ser ut til å være lavere, er abdominal fedme målt med CT signifikant mer enn hos kaukasere. Det ser ut som midjeomkrets hos sørasiater kan være mindre, men WHR er lik den hos andre etniske grupper.

Sørasiater ser ut til å være ”metabolsk overvektige”, selv om BMI verdien faller under kategorien ikke-overvektig (8,12). Denne fenotypen er delvis forklart ved stor kroppsfettprosent, stor abdominal fedme, og ektopisk fettfordeling i forskjellige organer og kroppsteder til tross for å være innen normalområdet av BMI. Det tenkes at disse faktorene bidrar til insulinresistens, dyslipidemi, hyperglykemi og økning i prokoagulant faktorer hos sørasiater.

Sørasiater med metabolsk risiko for hjertekarsykdom har BMI som passer med fenotypen av ”metabolsk fedme”, et begrep som ble introdusert av Ruderman et al (21). Denne fenotypen inkluderer individer som ikke møter BMI-kriterier for overvekt eller fedme, men som har metabolske endringer typisk sett hos de som passer i overvekt kategorien ut fra BMI. De metabolske endringene det er snakk om her er hyperinsulinemi og økt fettcellestørrelse som er sett hos pasienter med T2DM.

Denne kroppssammensetningen hos sørasiater gjør at de til tross for å være relativt slanke (lav gjennomsnittlig BMI sammenlignet med kaukasere) er ”metabolsk overvektige”. Denne *tynn-fet* fenotypen gjør sørasiater tilbøyelig til å utvikle fedmerelaterte sykdommer ved lavere BMI-nivåer sammenlignet med kaukasere.

Ramachandran et al. sammenlignet tre etniske grupper (indere, meksikansk amerikanere og hvite) i sin komparativ studie for å se på risikofaktorene for T2DM (25). Meksikansk amerikanere (MA) hadde høyest prevalens av T2DM sammenlignet med de to andre gruppene ($p < 0.001$). Indere hadde signifikant høyere prevalens av diabetes sammenlignet med hvite. Gjennomsnittlig BMI relatert til alder var minst hos indere og høyest hos MA. Selv om den gjennomsnittlig BMI-verdien hos indere var signifikant lavere enn de to andre gruppene, var den gjennomsnittlige WHR verdien lik MA. Studien viste likhet mellom MA og indere i det at økende BMI og sentral fedme ga høyere risiko for T2DM og IGT. Indere skilte seg imidlertid ved det faktum at det hadde sentral fedme selv uten å være generell fete. Økende BMI utgjorde lik risiko for T2DM hos indere og MA, til tross for den lave gjennomsnittlige BMI-verdien hos indere. Hvite menn hadde større WHR, imidlertid utgjorde dette ikke risiko for T2DM. Dette kan tilskrives forskjellen i genetiske faktorer hos de ulike etniske gruppene.

Studien til Ramachandran et al. sammenligner T2DM risiko hos ulike etniske grupper. Denne studien viser tydelig at indere er en risikogruppe for T2DM, i det de har sentral fedme selv ved lav BMI. Indere som gruppe har overkropps fett selv uten å være generell fete.

McKeigue et al. sammenligner risikofaktorer for T2DM hos sørasiater og kaukasere i London (26). Kasus gruppen bestod av 1712 sørasiater og kontroll gruppen av 1761 kaukasere i alderen 40-69 år. Man så på kropps fettmønsteret og glukose intoleranse. Prevalensen av glukose intoleranse var 26% hos kasus gruppen og 7% hos kontrollgruppen. Hos begge gruppene var BMI, WHR og insulin nivåer høyere hos menn med diabetes og IGT. Sammenlignet med kaukasere hadde sørasiater tendens til å akkumulere fett i abdomen og trunkal regionen og dermed hadde større midje omkrets. Imidlertid hadde sørasiatiske menn ikke mer fett på hoftene og lår sammenlignet med europeiske menn. Sørasiatiske kvinner var generelt mer overvektige enn europeiske kvinner og hadde mer sentral distribuering av fett. Sørasiater skiller seg fra andre populasjoner med høy risiko for diabetes ved at de har tendens til å akkumulere intraabdominal fett uten å utvikle generalisert fedme.

McKeigue et al. sin studie legger vekt på forskjellen i kroppssammensetning hos sørasiater og kaukasere. Fett distribueringsmønsteret hos sørasiater karakteriseres av akkumulering av fett i abdomen. Denne kroppssammensetningen disponerer sørasiater for glukose intoleranse og T2DM.

Nakagami et al. gjør en populasjonsbasert studie med utgangspunkt i 11 europeiske undersøkelser, 1 undersøkelse fra Malta, 13 indiske, 2 kinesiske og 3 japanske undersøkelser (27). Denne studien ser på etnisitetens påvirkning av diabetes prevalens og relevante risikofaktorer.

Betydningen av morens ernæring på fosterets diabetes risiko

- Teorien om "The Thrifty Genotype and The Thrifty Fenotype"

I 1962 introduserte genetikeren James V. Neel *thrifty genotype*-hypotesen som etiologi til diabetes og fedme (7,34). Neel foreslo at predisposisjonen til diabetes forekom på grunn av genetisk variasjon som var fordelaktig i visse miljømessige situasjoner, men ble senere ufordelaktig og forårsaket sykdom i andre miljøer. Ifølge *thrifty genotype*-hypotesen kan predisposisjon til muskelinsulinresistens ha beskyttet individer under perioder med matmangel ved å redusere utnyttelse av glukose og fremme glukoseutnyttelse i organer slik som hjernen, som jobber via insulin-uavhengige mekanismer. Derimot når man har store mengder med mat tilgjengelig og har redusert fysisk aktivitet, som sett hos migrante og urbane indere, er dette en rask miljøendring som på grunn av den genetiske predisposisjonen fører til insulinresistens.

Hales og Barker et al. rapporterte en omvendt relasjon mellom fødselsvekt og hyperglykemi og insulinresistens senere i livet (30,32,34). Vekstretardasjon er tenkt å være ansvarlig for dette. Det ble argumentert at lav fødselsvekt representerer fosterunderernæring og vekstretardasjon. Maternell underernæring under svangerskapet fører til fosterunderernæring. Et underernært foster endrer sine metabolsk-endokrine reaksjonsveier og blir insulinresistent for å overleve denne krisen ("fosterprogrammering"). Dette er gjenspeilet i redusert vekstrate og liten størrelse. Vedvaringen av metabolsk-endokrine og strukturelle endringer senere i livet ("programmering") fører til insulinresistens syndrom (også kalt metabolsk syndrom) og T2DM når mattilgangen blir adekvat og overflødig. Baker og Hales tok ikke med "makrosomni" hos fostre av diabetiske mødre som en årsak til risiko for fedme og diabetes i den klassiske *thrifty phenotype*-hypotesen. Den nye versjonen tar dette med i betraktning.

Fosterprogrammering går ut på permanente endringer i struktur og funksjon av organismen under utviklingen som respons på miljøforholdene (30,31). Det er tenkt at denne programmeringen forbereder fosteret til å bedre tilpasse livet utenfor livmoren. Programmert foster gjør det bra i liknende miljø utenfor livmoren, men hvis miljøet er forskjellig er fosterprogrammer ute av stand til å takle dette og resulterer i sykdom.

I *thrifty phenotype* og *genotype*-hypotesen er det tenkt at inadekvat eller uregelmessig mattilgang starter genetisk eller ikke-genetiske mekanismer, som gjør individet i stand til å overleve knappheten (matmangelen) (34). Denne tilvenningen predisponerer individet til fedme (spesielt i sentralfedme) under perioder med stor mattilgang eller redusert energiforbruk. I sin tur øker fedme og insulinresistens risikoen for T2DM. Disse to *thrifty*-hypotesene forbinder næringsmangel etterfulgt av overflod med T2DM.

Både fosterunderernæring som resulterer i lav fødselsvekt og overernæring ("makrosomni") øker risikoen for fremtidig utvikling av fedme og diabetes (8,34). Barndomsfedme hos barn født med lav fødselsvekt ser ut til å være viktig for insulinresistens som utvikles ved voksen alder.

Det er voksende bevis som støtter at rask barndomsvekst bidrar til fedme og insulinresistens (15).

Dette er særlig relevant for India hvor rundt 23% av barn er født med lav fødselsvekt og 60% av barna yngre enn 3 år har uvanlig stor vekst (12).

The Pune Maternal Nutrition Study

The Pune Maternal Nutrition Study (PMNS), var en tverrsnittstudie av 700 gravide kvinner og deres avkom (30,31,33). Mødrene var korte og tynne (BMI rundt 18 kg/m²), gjennomsnittlig fødselsvekt av barna var 2.7 kg. Man målte maternell ernæringsopptak og sirkulerende konsentrasjoner av folat, vitamin B12, homocystein og metylmalonisk syre (MMA) ved 18. og 28.svangerskapsuke. Deres energi og proteininntak var lavt i forhold til det som er anbefalt. Majoriteten av kvinnene hadde lav vitamin B12 konsentrasjon i plasma, 90% hadde elevert MMA konsentrasjon og en tredjedel hadde hyperhomocysteinemi. Folsyrestatus var adekvat hos disse kvinnene. Den lave vitamin B12 konsentrasjonen hos disse kvinnene skyldtes hovedsakelig vegetariansk kost.

Antropometri av de nyfødte viste at deres kroppssammensetning skilte seg fra hvite kaukasiske babyer født i Storbritannia. Det var tynne og hadde lite muskel og abdominal viscera. Selv om indiske nyfødte var ekstrem små og tynne var de relativt adipøse, i det de hadde samme hudfoldtykkelse som hvite babyer. Liknende funn er også blitt observert hos urban populasjon. Denne *tynn-fet* fenotype er gjenkjennelig i den velbeskrevne voksne indiske fenotype (lav muskelmasse, høy kroppsfettprosent, større tendens til sentral fedme sammenlignet med kaukasere) som er sterkt assosiert med T2DM. Indiske babyer hadde høyere konsentrasjon av insulin og leptin, men lavere konsentrasjon av adiponektin i navlesnorblodet sammenlignet med hvite babyer i Storbritannia.

En annen observasjon i denne studien var at maternell mikronæringsstoffer er avgjørende for fostervekst hos denne populasjonen. Man fant at høye maternell konsentrasjoner av homocystein predikerte intrauterin vekstretardasjon. Høyere homocystein konsentrasjon ved 18. svangerskapsuke var assosiert med lav fødselsvekt.

Ved seks års alder var barna lettere, kortere og hadde lav BMI ut fra internasjonale referanseverdier (Storbritannia). Imidlertid viste hudfoldtykkelses mål at barna var relativt trunkal adipøse. Høyere fettmasse og høyere kroppsfettprosent var assosiert med høyere fastende insulinkonsentrasjon og insulinresistens ($p < 0.05$ for alle). Barna som var mest insulinresistente var født av mødre som hadde lavest vitamin B12 og høyest folatkonsentrasjon, men det var ikke signifikant interaksjon mellom vitamin B12 og folsyrekonsentrasjon i forhold til insulinresistens. Høyere maternell folsyrekonsentrasjon predikerte fedme og høyere insulinresistens, og lavere B12 predikerte høyere insulinresistens hos avkom.

Barna i PMNS studien var korte, tynne, men relativt adipøse sammenlignet med hvite barn. Denne studien er representativ for indiske nyfødte barn og voksne. Denne formen for *tynn-fet* fenotype hos indere er assosiert med høyere risiko for type 2 diabetes. Intrauterin ubalanse mellom vitamin B12 og folsyre kan tenkes å være ansvarlig for denne kroppssammensetningen.

Lav fødselsvekt (LBW) som risikofaktor for T2DM

The Pune Children's Study (PCS) tok utgangspunkt i 400 barn født på King Edward Memorial Hospital i Pune (30,31). Man studerte deres fødselsvekt, antropometriske mål, glukose toleranse og insulinkonsentrasjon i blodet. Glukose og insulinkonsentrasjon i plasma 30 minutter etter glukosebelastning var omvendt relatert til fødselsvekt. Gitt at nesten hver tredje barn født i India er liten ved fødsel, kan dette ha stor betydning for diabetesepidemien. Man undersøkte igjen disse barna ved åtte års alder, og bekreftet assosiasjonen mellom lav fødselsvekt og høy insulinresistens. Man fant i tillegg at nivåer av risikofaktorene for diabetes og hjertekarsykdom (glukose, insulinresistens, lipider, blodtrykk, leptinkonsentrasjon osv.) var høyest hos barn som var født tynnest og var tyngst ved åtte års alder. Dette satte fokus på rask barndomsvekt som risikofaktor for T2DM. Studien i Dehli støttet hypotesen om at rask barndomsvekt disponerte for T2DM.

Fall et al. har også utforsket assosiasjonen mellom fødselsvekt og glukose- og insulinmetabolismen (35). 506 kvinner og menn i alderen 39-60 år født på sykehuset i Mysore, Sør-India ble tatt med i studien. Total prevalens av diabetes var 15%. 19% hadde IGT. Man fant forbindelse mellom diabetes/IGT og alder, fedme og tilhørighet til høyere klasse. De med diabetes hadde høyere BMI og WHR. Fødselsstørrelse blant forsøksutvalget var lavere sammenlignet med barn født i Storbritannia. Prevalensen av diabetes var ikke relatert til fødselsvekt ($p=0.5$, $p=0.07$, justert for alder, kjønn og BMI). Prevalensen reduserte med økende fødselslengde ($p=0.1$, $p=0.07$ justert) og den økte med økende ponderal indeks ved fødsel ($p=0.03$, $p=0.05$ justert). Størst andel av kvinner og menn hadde diabetes som var korte ved fødsel med en relativ høy fødselsvekt. Prevalensen av diabetes økte med økende maternell vekt og diameter av pelvis hos mor.

Studien illustrerer det nåværende bildet av diabetes i India, i det man fant høy prevalens av diabetes (15%) og IGT (19%). Diabetes var assosiert med kjente risikofaktorer, som alder og fedme. Mysore menn og kvinner var korte og lette ved fødsel sammenlignet med barn født i vesten. Studier i Europa og USA har vist at T2DM er assosiert med lav fødselsvekt og lav ponderal indeks ved fødsel. I kontrast til disse studiene var diabetes prevalensen høyest hos mennesker som var korte ved fødsel, med relativ høy ponderal indeks i Mysore-studien. Prevalensen av T2DM økte hos mennesker født av mødre med relativ høy svangerskapsvekt og stor diameter av pelvis. Fall et al. konkluderte derfor med at økning i diabetes hos indisk urban populasjon kan være trigget av mild fedme hos mor, som fører til glukoseintoleranse under svangerskapet, makrosomni hos foster og senere insulinresistens i voksen alder.

Er BMI og midjeomkretsmål egnet for å predikere diabetesrisiko hos sørasiater?

Det er blitt observert forskjeller i kroppssammensetning hos forskjellige etniske grupper (23). Svarte har økt skjelettmuskel masse og benmineral innhold, mens asiater har mindre skjelettmuskel masse, lav benmineral innhold og stor kroppsfett for enhver BMI. Kroppsfettprosent hos migrante indere har høyere ($33\pm 7\%$ versus $26.7\pm 6.3\%$) og muskelvolum var mindre (28 ± 4.0 versus 35.05 ± 3.81 L). Disse forskjellene i kroppssammensetning i hver etnisk gruppe påvirker bestemmelsen av grenseverdier for måling av abdominal fedme.

Kroppsvæv som er påvirket av etnisitet er skjelettmuskel, kroppsfett og ben (23). Hofteomkrets ville være mindre hvis hofte muskelmasse er redusert grunnet etnisitet eller underernæring. Lav skjelettmuskel masse er ofte sett hos asiater og mennesker bosatt i utviklingsland, særlig de som har vært underernært i barndommen. Midjeomkrets er påvirket av mange faktorer som BMI, total abdominal fett, subkutant abdominal fett og visceral fett.

Asiater, dvs. indere, kinesere, japanere deler flere kroppssammensetningstrekk (23). Sammenlignet med hvite kaukasere er de lave, tynne, med lavere BMI og midjeomkrets, men de har sammenlignbare verdier av WHR og kroppsfett.

Studier har vist at antropometriske mål, som BMI, WHR og midjeomkrets ikke kan sammenlignes på tvers av etniske grupper bosatt i USA (7,13). Dette kaster lys over et viktig emne om bruk av BMI på tvers av forskjellige raser i definisjonen av fedme og predikering av risiko assosiert med fedme på basis av BMI. Det er mange indikasjoner på at i noen etniske grupper (særlig av asiatisk bakgrunn) starter risikoen for diabetes å øke raskt ved BMI-nivåer eller midjeomkrets som er godt innenfor aksepterte grenseområder for hvite personer. Studier av indere har vist at selv ved lave BMI-verdier, er de tydelig insulinresistente og har økt total og visceral abdominal fedme. Dette forklarer deres tilbøyelighet for diabetes og hjertesykdom. Det vil være fordelaktig å snevre inn grenseverdiene av BMI og midjeomkrets i definisjonen av overvekt hos indisk populasjon for å identifisere individer som har forhøyet risiko for å utvikle diabetes.

WHO anbefaler at en BMI mellom 18.5 og 22.0 kg/m² er sunt for asiater (3,8). Retningslinjer for diagnose av fedme, abdominal fedme og metabolsk syndrom hos asiater ble satt av en konsensusgruppe i India. Ifølge disse retningslinjene, sunn BMI er mellom 18.0 - 22.9 kg/m², overvekt definert som BMI 23.0 - 24.9 kg/m², fedme større enn eller lik BMI på 25 kg/m². Sunn midjeomkrets grenseverdi er 90 cm for menn og 80 cm for kvinner.

Fahad Razak et al. i sin tverrsnittstudie reiser spørsmålet om BMI kan brukes for å predikere risiko for hjertekarsykdom og T2DM på tvers av rasene (37). I det BMI grenseverdiene som brukes er definert med utgangspunkt i den europeiske populasjonen.

1078 individer fra fire etniske grupper (289 sørasiater, 281 kinesere, 207 aboriginere og 301 kaukasere) fra fire områder i Canada i alder 35-75 år ble tatt med i studien etter randomiseringsprinsipper. Fahad Razak et al. demonstrerte at sørasiater, kinesere, aboriginere hadde risikofaktorer for glukosemetabolismen (hyperinsulinemi, insulinresistens) og lipidfaktorer (HDL, LDL, triglyserider) ved lavere BMI verdier sammenlignet med kaukasere. Hyperinsulinemi og insulinresistens ble observert ved BMI grenseverdi på 21.0 kg/m² hos sørasiater, 20.6 kg/m² hos kinesere og 21.8 kg/m² hos aboriginere. Samme risikofaktorer forekom ved BMI på 30 kg/m² hos kaukasere. Insulinresistens og hyperinsulinemi forekom ved markert lavere BMI i de tre ikke-europeiske etniske gruppene sammenlignet med BMI på 30 kg/m² hos kaukasere. Forhøyet LDL og triglyserider (lipidfaktorer) intraff ved en BMI på 22.5 kg/m² hos sørasiater, 25.9 kg/m² hos kinesere og 26.1 kg/m² hos aboriginere, altså lavere enn BMI på 30 kg/m² hos kaukasere.

Data fra denne studien støtter tanken om at BMI verdier i definisjonen av fedme med utgangspunkt i kaukasere er misledende hvis disse brukes hos andre etniske grupper. Bruk av BMI grenseverdier med utgangspunkt i kaukasere underestimerer kardiometabolsk risiko assosiert med vektøkning i andre etniske grupper. Fedme er forbundet med utvikling av diabetes, hypertensjon og dyslipidemi. Derfor er det viktig å ha riktig grenseverdier for BMI egnet for spesifikke etniske grupper for å kartlegge risikoen. Den økte risikoen hos sørasiater og kinesere, for metabolske forstyrrelser i normal vektområde (BMI > 25.0 kg/m²) fører tanken mot å redefinere grenseverdiene for overvekt og fedme hos denne populasjonen.

Diskusjon og konklusjon

Resultater

I oppgaven har jeg undersøkt hvorfor sørasiater har økt prevalens av T2DM sammenlignet med kaukasere og andre etniske grupper. Og om BMI og midjeomkrets er egnet som mål for å definere fedme og predikere risiko for T2DM. Jeg har funnet at det er en økende prevalens av T2DM i sørasiatiske land og spesielt i de urbane områdene. Sørasiatiske land går gjennom urbanisering som bringer med seg ugunstige endringer i livsstilen som redusert fysisk aktivitet på grunn av mindre fysisk krevende arbeidsoppgaver. I tillegg til at sunn tradisjonell kost blir ersatt av usunn kost. Flere studier i blant annet India har illustrert forskjell i prevalensen av T2DM mellom rural og urban populasjon. Den lave prevalensen hos rural populasjon skyldes muligens

beskyttende faktorer som økt fysisk aktivitet og sunnere kost. Disse livsstilsendringene assosiert med urbanisering er med på å øke prevalensen av T2DM i de sørasiatiske landene.

Studier har vist at vegetariansk kost, som er vanlig hos den indiske befolkningen, ikke gir beskyttelse mot T2DM fordi den inneholder store mengder med karbohydrater. Oljer vanligst brukt i matlaging i India, *Ghee* og *Vanaspati*, inneholder store mengder mettede fettsyrer og TFA som er positivt korrelert med insulin resistens og T2DM.

Kroppssammensetningen til sørasiater er betydelig annerledes enn kaukasere. Sørasiater har høyere kroppsfettprosent til tross for deres lave gjennomsnittlige BMI. Fettet er hovedsakelig distribuert i overkroppen, særlig i abdomenområdet. Sentral fedme kan observeres hos relative slanke (utifra BMI-verdien) sørasiater. Et annet typisk trekk hos sørasiater er at de har lav muskelmasse. En del studier har knyttet denne kroppssammensetningen med hvordan miljøet i fosterlivet har vært. *Thrifty phenotype*-hypotesen foreslår at underernæring hos fosteret setter i gang ikke-genetiske mekanismer (fosterprogrammering) som tillater fosteret å overleve denne knappheten på næring. Men når miljøet utenfor livmoren ikke er den samme som inni livmoren vil dette føre til sykdom.

Flere studier har knyttet fosterunderernæring og lav fødselsvekt med utvikling av T2DM senere i livet. Men det er viktig å merke seg at makrosomni også utgjør en like stor risikofaktor. Dermed er både under – og overernæring i fosterlivet assosiert med T2DM.

Studier har påpekt at lav fødselsvekt alene ikke øker risiko for T2DM, men sammen med rask barndomsvekst disponerer individet for T2DM senere i livet.

Det er blitt observert at sørasiater utvikler risiko for T2DM ved BMI og midjeomkrets verdier som er definert som normal hos kaukasere. Derfor er det nødvendig å sette nye grenseverdier for å kartlegge risiko for T2DM hos sørasiater. En sunn BMI hos sørasiater er betraktet som mellom 18.0 og 22.9 kg/m² og en sunn midjeomkrets er 90 cm for menn og 80 cm for kvinner. Ved å bruke BMI og midjeomkrets verdier med utgangspunkt i europeisk populasjon kan man risikere å ikke oppdage sørasiater med økt risiko for T2DM og som hadde hatt nytte av prevantive tiltak ved et tidligere stadiet.

Metode og feilkilde

Jeg har kun funnet reviews og en del enkeltstudier med de søkeordene jeg har brukt. Jeg har skrevet oppgaven i perioden januar 2011 til september 2011. Litteratursøkene er blitt gjort i januar og februar 2011 og jeg har jobbet ut fra det materialet frem til september 2011. Kun engelske artikler ble inkludert og det er søkt i databasene PubMed og Google Scholar. Jeg har gradvis eliminert artikler og vurdert hvilke som er relevante ved å lese overskrift og abstract. En mulig feilkilde kan derved være at jeg kan ha oversatt relevante og gode artikler.

Studiene jeg har inkludert har vært utformet på en systematisk måte, hvor formål og metode er godt beskrevet. Noen få studier er gamle og definisjonen av glukose intoleranse og diabetes type 2 som de har brukt er utdatert, da WHO har kommet med nye grenseverdier for diabetes type 2 og glukose intoleranse. Reviews jeg har tatt med har utpekt samme risikofaktorer hos sørasiater som enkeltstudiene. Altså de har kommet frem til samme konklusjon. Funnene er derfor svært sikre.

Konklusjon

Jeg konkluderer i denne oppgaven med at det er økt prevalens av T2DM hos sørasiater sammenlignet med kaukasere og andre etniske. Dette forklares med at deres kroppssammensetning er ulik den hos kaukasere. De har høyere kroppsfettprosent i forhold til det BMI skulle tilsi. De har tendens til å lagre fett i abdomen og har derfor økt prevalens av sentral fedme. Sørasiater utvikler risiko for T2DM ved BMI og midjeomkrets verdier som betraktes som normal hos kaukasere. Det er derfor ønskelig å sette lavere grenseverdier for disse målene hos denne populasjonen. En BMI betraktes som sunn dersom den ligger mellom 18.0-22.9 kg/m² hos sørasiater. Midjeomkretsen bør ligge på 90 cm for sørasiatiske menn og 80 cm for sørasiatiske kvinner.

Litteraturliste

1. www.who/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html (27.10.2011)
2. www.who/int/dietphysicalactivity/publications/facts/diabetes/en/ (27.10.2011)
3. Ramachandran A, Ching Wan Ma R, Snehalatha C. Diabetes in Asia. *Lancet* 2010;375:408-418
4. Misra A, Misra R, Wijesuriya M et al. The metabolic syndrome in South Asians: Continuing escalation & possible solutions. *Indian J Med Res* 2007;125:345-354
5. Retnakaran R, Hanley A, Zinman B. Does Hypoadiponectinemia Explain the Increased Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease in South Asians? *Diabetes Care* 2006;29:1950-1954
6. Misra A and Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *International Journal of Obesity* 2010:1-21
7. Bajaj M and Banerji M A. Type 2 Diabetes in South Asians: A Pathophysiologic Focus on the Asian-Indian Epidemic. *Current Diabetes Reports* 2004;4:213-218
8. Misra A and Khurana L. The Metabolic Syndrome in South Asians: Epidemiology, Determinants, and Prevention. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*;7(6):497-514
9. Ramachandran A, Snehalatha C, Vijay V. Low risk threshold for acquired diabetogenic factors in Asian Indians. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2004;65:189-195
10. Abate N and Chandalia M. Ethnicity and type 2 diabetes Focus on Asian Indians. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2001;15:320-327

11. Mohan V. Why Are Indians More Prone to Diabetes? *J Assoc Physicians India* 2004;52:468-474
12. Misra A and Vikram N. Insulin Resistance Syndrome (Metabolic Syndrome) and Obesity in Asian Indians: Evidence and Implications. *Nutrition* 2004;20(5):482-491
13. Ramachandran A. Epidemiology of Type 2 Diabetes in Indians. *Journal of the Indian Medical Association* 2002;100(7):425-427
14. Gholap N, Davies M, Patel K. Type 2 diabetes and cardiovascular disease in South Asians. *Primary Care Diabetes* 2011;5:45-56
15. Yajnik C.S and Ganpule-Rao A.V. Review: The Obesity-Diabetes Association: What Is Different in Indians? *International Journal of Lower Extremity Wounds* 2010;9:113-115
16. Abate N and Chandalia M. Ethnicity, type 2 diabetes & migrant Asian Indians. *Indian J Med Res* 2007;125:251-258
17. Isharwal S, Misra A, Wasir J.S et al. Diet & insulin resistance: A review & Asian Indian perspective. *Indian J Med Res* 2009;129:485-499
18. Misra A, Singhal N and Khurana L. Obesity, the Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes in Developing Countries: Role of Dietary Fats and Oils. *Journal of the American College of Nutrition* 2010;29(3):289-301
19. Misra A, Khurana L, Isharwal S et al. South Asian diet and insulin resistance. *British Journal of Nutrition* 2009;101:465-473
20. Ramaiya K.L, Kodali V.R.R, Alberti K.G.M.M. Epidemiology of Diabetes in Asians of the Indian Subcontinent. *Diabetes /Metabolic Reviews* 1990;6:125-146
21. Vega G.L. Is intra-abdominal obesity a unique risk factor for metabolic syndrome in non-diabetics? *Indian J Med Res* 2010;131:603-605
22. Rahim M.A, Hussain A, Khan A.K.A et al. Rising prevalence of the type 2 diabetes in rural Bangladesh: A population based study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:300-305
23. Misra A, Wasir J.S and Vikram N.K. Waiste circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition* 2005;21:969-976
24. Banerji M.A, Faridi N, Atluri R et al. Body Composition, Visceral Fat, Leptin, and Insulin Resistance in Asian Indian Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999;84:137-144
25. Ramachandran A, Snehalatha C, Viswanathan V et al. Risk of noninsulin dependent diabetes mellitus conferred by obesity and central adiposity in different ethnic groups: A comparative analysis between Asian Indians, Mexican American and Whites. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1997;36:121-125
26. McKeigue P.M, Pierpoint T, Ferrie J.E et al. Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinaemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 1992;35:785-791
27. Nakagami T, Borch-Johnsen K, Qiao Q et al. Age, body mass and Type 2 diabetes – associations modified by ethnicity. *Diabetologia* 2003;46:1063-1070.

28. Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E et al. Impact of urbanisation on the lifestyle and on the prevalence of diabetes in native Asian Indian population. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999;44:207-213
29. Hussain A, Rahim M.A, Khan A.K.A et al. Type 2 diabetes in rural and urban population: diverse prevalence and associated risk factors in Bangladesh. *Diabetes Medicine* 2005;22:931-936
30. Yajnik C.S. Imperative of Preventing Measures Addressing the Life-Cycle. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program* 2009;63:177-194
31. Yajnik C.S and Deshmukh U.S. Maternal nutrition, intrauterine programming and consequential risk in the offspring. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:203-211
32. Yajnik C.S. Early Life Origins of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in India and other Asian Countries. *The Journal of Nutrition* 2004;134:205-210
33. Yajnik C.S, Deshpande S.S, Jackson A.A et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 2008;51:29-38
34. Yajnik C.S. Nutrition, Growth, and Body Size in Relation to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2003;3:108-114
35. Fall C.H.D, Stein C.E, Kumaran K et al. Size at Birth, Maternal Weight, and Type 2 Diabetes in South India. *Diabetic Medicine* 1998;15:220-227
36. Ramachandran A. Diabetes & obesity – The Indian angle. *Indian J Med Res* 2004;120:437-439
37. Razak F, Adnan S.S, Shannon H et al. Defining Obesity Cut Points in a Multiethnic Population. *Circulation* 2007;115:2111-2118
38. <http://snl.no/akkulturasjon> (01.10.2011)

