

Utdrag ur IMM-Rapport nr 1/2020

Miljöfaktorer och levnadsvanor relaterade till utvecklandet av diabetes

*Svensk sammanfattning av rapporten
"Environmental and lifestyle factors
related to development of diabetes"*

IMM

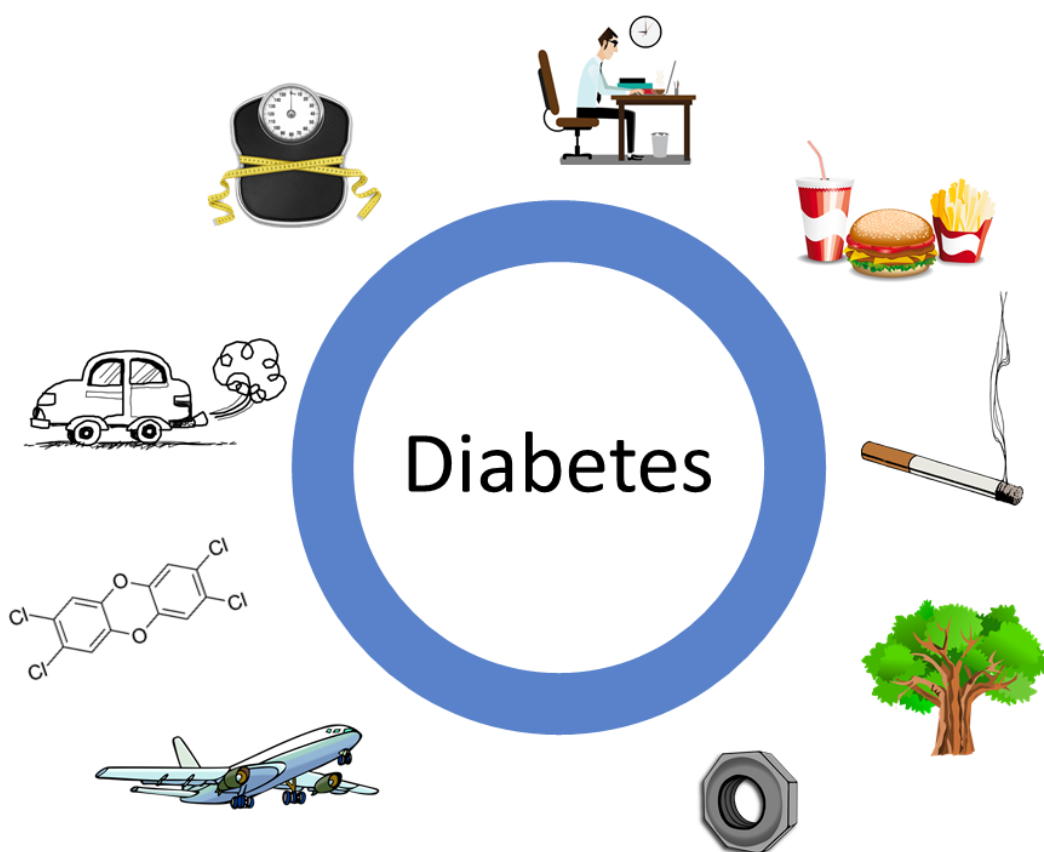
Institute of Environmental Medicine
Institutet för miljömedicin



**Karolinska
Institutet**

ENVIRONMENTAL AND LIFESTYLE FACTORS RELATED TO DEVELOPMENT OF DIABETES

Länk till rapporten: <http://www.imm.ki.se/diabetes.pdf>



MILJÖFAKTORER OCH LEVNADSVANOR RELATERADE TILL UTVECKLANDET AV DIABETES

FÖRFATTARE



Sofia Carlsson (Editor)

Associate professor of epidemiology at IMM. Conducts research on the occurrence, risk factors and complications of diabetes in adults.



Anna Beronius

Toxicologist, researcher and teacher at IMM. Conducts research on methods for testing and health risk assessment of chemicals with focus on endocrine disrupting chemicals and chemical mixtures.



Carolina Donat-Vargas

PhD in preventive medicine and public health. Conducts research on the impact of diet and food contaminants on population health at IMM and at IMDEA (Institute on Food & Health Sciences), Madrid, Spain.



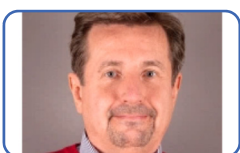
Josefin Edwall Löfvenborg

Nutritionist with a PhD in Epidemiology. Conducts research on the influence of diet in the etiology of diabetes at IMM.



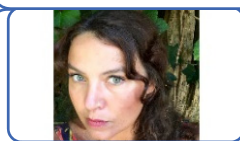
Maria Kippler

Associate professor of environmental medicine at IMM. Conducts research on the influence of early life exposure to environmental pollutants, in particular metals, on child health and development.



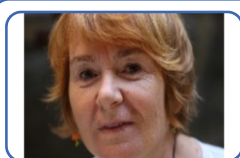
Göran Pershagen

Professor at IMM. Since many years involved in epidemiological research on environmental causes of disease, such as air pollution and noise.



Mare Löhmus Sundström

Associate professor at IMM. Researching associations between climate change and health, as well as urban greenness and health.



Agneta Åkesson

Professor of epidemiology at IMM with focus on nutrition and toxicology. Conducts research on how diet, lifestyle and environmental pollutants affect health.

SAMMANFATTNING

BAKGRUND

Diabetes är vanlig sjukdom vars förekomst ökar världen över. I Sverige har 8 % av den vuxna befolkningen diabetes och förekomsten spås öka till 10 % år 2050. Den ökande diabetesförekomsten drivs i första hand av en åldrande befolkning samt förbättrad överlevnad bland personer som drabbats av diabetes. Diabetes ökar risken för allvarliga sjukdomar som hjärtinfarkt, stroke och förtida död. Sjukdomen leder inte bara till lidande för den enskilde utan medför också höga och stigande samhällskostnader för vård och produktionsbortfall.

Diabetes är ett samlingsnamn för en grupp metabola sjukdomar som alla kännetecknas av en oförmåga att hålla blodsockernivåerna på en jämn nivå, men där flera olika sjukdomsmekanismer kan vara involverade. Kroniskt förhöjda blodsockernivåer ger på sikt skador i nerver och blodkärl. Typ 2-diabetes är den vanligaste diabetesformen och svarar för >85 % av alla fall. Sjukdomen orsakas av en kombination av nedsatt insulinkänslighet, s.k. insulinresistens, och defekt insulinfrisättning. Den drabbar i första hand vuxna och risken ökar kraftigt med stigande ålder. Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som orsakas av att det egna immunförsvaret förstör de insulinproducerande beta-cellerna. Detta resulterar i irreversibel insulinbrist och sjukdomen kräver därför livslång insulinbehandling. Typ 1-diabetes står för 99 % av all diabetes hos barn men kan utvecklas i alla åldrar. LADA (latent autoimmune diabetes hos vuxna) är den vanligaste formen av autoimmun diabetes hos vuxna. Den autoimmuna processen vid LADA är mildare än vid typ 1-diabetes och sjukdomen har även drag av typ 2-diabetes eftersom nedsatt insulinkänslighet bidrar till sjukdomsutvecklingen. Risken att drabbas av typ 2-diabetes är hög, enligt en studie kommer en av fem svenskar att drabbas, men befintlig litteratur ger inte stöd för att risken ökar i Sverige. Risken för typ 1-diabetes bland barn är låg, i Sverige drabbas fyra per 10 000 barn årligen, men risken har fördubblats de senaste 20 åren. Förändringar i miljö eller levnadsvanor antas ligga bakom ökningen, men det är inte klarlagt vilka faktorer det rör sig om. Huruvida autoimmun diabetes hos vuxna blir vanligare är inte känt.

Både typ 2-diabetes och autoimmuna former av diabetes orsakas av en kombination av genetiska och miljömässiga faktorer. Man vet att livsstilsfaktorer, i första hand övervikt och stillasittande har stor betydelse för utvecklandet av typ 2-diabetes och det har också kunnat visas att det är möjligt att förebygga sjukdomen genom förändrade levnadsvanor. Vid sidan av kända riskfaktorer har man på senare år diskuterat om miljöfaktorer som kemikalier, vissa metaller, luftföroreningar, buller och gröna miljöer också kan påverka utvecklandet av typ 2-diabetes men här är kunskapsunderlaget mer begränsat. Om och hur levnadsvanor och miljöfaktorer påverkar den autoimmuna reaktion som leder till typ 1-diabetes och LADA vet man betydligt mindre om. Syftet med denna rapport är att summera befintlig kunskap baserat på i första hand epidemiologiska studier om miljö och levnadsvanors inverkan på typ 2-diabetes, typ 1-diabetes och LADA, identifiera kunskapsluckor samt peka på framtida forskningsbehov och metodologiska utmaningar.

LEVNADSVANOR

Resultat från ett stort antal epidemiologiska studier från olika delar av världen visar att övervikt, stillasittande, tobaksbruk och låg födelsevikt är förenat med en ökad risk för typ 2-diabetes. Dessa faktorer tycks primärt öka risken för diabetes genom att de leder till ökad insulinresistens. Sjukdomen är vanligare bland personer med låg socioekonomisk status, vilket till stor del förklaras av att man har högre förekomst av övervikt och andra riskfaktorer. I interventionsstudier har man bekräftat att det går att minska risken för typ 2-diabetes radikalt genom livsstilsförändringar som leder till viktnedgång och ökad fysisk aktivitet. Övervikt är den enskilt viktigaste riskfaktorn och tycks svara för uppemot 80 % av alla fall. Särskilt hög risk har en person med både ärftlighet för diabetes och övervikt. När det gäller typ 1-diabetes hos barn ger befintliga studier delvis motsägelsefulla resultat och det är inte klarlagt hur miljöfaktorer påverkar utvecklandet av den autoimmuna reaktion som ger upphov till sjukdomen. Till de mest konsistenta fynden hör en ökad risk bland barn som exponerats för virusinfektioner, antingen perinatalt eller som barn, samt övervikt hos barnet. Forskning kring autoimmun diabetes hos vuxna är begränsad men det finns stöd för att faktorer med inverkan på insulinkänsligheten som övervikt och stillasittande även ökar risken för LADA. Att övervikt tycks vara en riskfaktor både för typ 2-diabetes och autoimmun diabetes är särskilt allvarligt eftersom andelen överviktiga barn och vuxna stiger världen över.

KOST

Det är väl belagt att kosten har betydelse för utvecklandet av typ 2-diabetes, främst genom det totala energiintaget, eftersom ett överskott av energi kan leda till övervikt som i sig är starkt kopplad till diabetesrisken. Kostens kvalitet är emellertid också av betydelse, då det visats att vissa kostfaktorer har direkta effekter på diabetesrisken genom påverkan på insulinkänslighet och/eller beta-cellsfunktion. Sockersötade drycker, såsom läsk, och rött kött, särskilt processade produkter såsom korv och bacon, är de enskilda kostfaktorer som med starkast evidens kopplats till ökad risk för typ 2-diabetes. När det gäller skyddande faktorer så har man i flertalet studier sett en lägre risk för typ 2-diabetes bland individer med högt intag av fullkorn. Även kaffeintag har konsekvent kopplats till minskad risk. Allt vi äter påverkar oss på olika sätt och därför är studier där man ser till kostens hela sammansättning viktiga. Det kostmönster som med starkast evidens har kopplats till minskad diabetesrisk är den så kallade medelhavskosten. I både interventionsstudier och epidemiologiska studier har man sett att individer som i hög utsträckning äter enligt detta kostmönster har lägre risk för diabetesinsjuknande. Medelhavskost karaktäriseras generellt av ett högt intag av nöter, olivolja och andra källor till omättade fetter, grönsaker, frukt, fisk och skaldjur och ett måttligt alkoholintag, men ett begränsat intag av rött kött och mejeriprodukter (med hög fetthalt). I relation till våra nationella rekommendationer så äter vi i Sverige generellt för lite frukt, grönsaker, fisk, fullkorn och kostfibrer. Samtidigt har vi ett högt intag av exempelvis läsk och saft. Genom att i större utsträckning följa de nationella kostråden i Sverige skulle även risken för typ 2-diabetes kunna minskas i befolkningen. Kostens roll i utvecklandet av autoimmun diabetes är betydligt mindre känd. Ett flertal kostfaktorer har föreslagits påverka utvecklandet av typ 1-diabetes hos barn, men kunskapsunderlaget är fortfarande begränsat och etablerade samband saknas. För LADA finns endast ett fåtal studier, men dessa indikerar att kosten kan ha betydelse. Det är därför mycket viktigt att fortsätta kartlägga kostens roll i utvecklandet av autoimmun diabetes för att på sikt bidra till att förebygga sjukdomen.

MILJÖKEMIKALIER

Flera kemikalier (både persistenta och icke-persistenta) och kemikaliegrupper har rapporterats kunna bidra till ökad diabetesrisk, bland annat dioxiner, polyklorerade bifenyl (PCB), klorerade bekämpningsmedel, perfluorerade föreningar (PFAS), bromerade föreningar, bisfenoler och ftalater. Vi bedömer att det epidemiologiska underlaget är tillräckligt för att dra slutsatsen att exponering för PCBer – speciellt de dioxinlika – och vissa klorerade bekämpningsmedel är kopplade till ökad risk för typ 2-diabetes. För PFAS, bromerade föreningar, bisfenoler och ftalater är epidemiologiska data ännu alltför begränsade för att dra starka slutsatser. För bisfenoler och ftalater bidrar den korta halveringstiden i kroppen till osäkerhet i exponeringsmätningen, vilket komplicerar bedömningen av eventuella samband i epidemiologiska undersökningar, även om experimentella data ger starkare stöd. Det finns en relativt stor mängd experimentella studier som ger kunskap om potentiella mekanismer genom vilka kemikalier kan bidra till utvecklingen av diabetes. En möjlig mekanism som är biologiskt trolig och som stöds väl av empiriska bevis är störd mitokondriell funktion och ökad produktion av reaktiva syreradikaler (ROS) som leder till oxidativ stress och skador på bukspottkörtelns insulinproducerande beta-celler. Andra möjliga mekanismer är till exempel störning av signalvägar under fostrets utveckling som leder till effekter på beta-cellers massa och funktion senare i livet, eller störning av signalvägar som reglerar glukos- och lipidmetabolism, vilket leder till störning av glukoshomeostas. Epigenetiska förändringar orsakade av kemisk exponering är också en föreslagen mekanism. Experimentella data indikerar att exponering för vissa kemikalier kan bidra till utvecklingen av typ 1-diabetes via toxiska effekter på immunsystemet, men det epidemiologiska stödet är bristfälligt. Mer kunskap om de mekanismer som kan ligga bakom samband mellan exponering för kemikalier och diabetes, såväl typ 2-diabetes som autoimmun diabetes, skulle kunna minska osäkerheterna kring kausala samband i epidemiologiska studier och bidra till starkare slutsatser.

METALLER

Metaller är persistenta och långvarig låghaltig exponering har kopplats till många negativa hälsoeffekter, och de delar även många toxiska egenskaper, till exempel framkallande av oxidativ stress och inflammation. Sammantaget väcker detta misstankar om att metaller kan inverka på utvecklingen av diabetes. Epidemiologiska studier ger stöd för ett samband mellan arsenikexponering och typ 2-diabetes i populationer med relativt hög arsenikexponering via dricksvatten (≥ 150 μg arsenik/L), men vid lägre exponeringsnivåer är bevisen fortfarande otillräckliga. För kadmium finns det begränsat med epidemiologiskt stöd för ett eventuellt samband med typ 2-diabetes. Den främsta orsaken är att de flesta studierna som påvisat samband har en tvärsnittsdesign medan de fåtal longitudinella studier som finns tillgängliga inte har visat något samband. För metylkvicksilver och bly är det epidemiologiska underlaget motstridigt och ibland väldigt begränsat, och därför kan ingen slutsats dras för dessa metaller. Detta gäller också för en koppling mellan metallexponering och autoimmun diabetes. Experimentella djurstudier har indikerat att exponering för metaller kan påverka flera utfall som förknippas med etiologin till diabetes, såsom beta-cellsdysfunktion, ökade blodsockernivåer, förändrat insulin-stimulerat glukosupptag och glukosstimulerad insulinsekretion.

LUFTFÖRORENINGAR OCH BULLER

Långtidsexponering för luftföroreningar och trafikbuller kan ge upphov till allvarliga negativa hälsoeffekter, främst i hjärt-kärlsystemet. Ett flertal epidemiologiska studier pekar också på en roll för dessa exponeringar då det gäller utveckling av metabola sjukdomar, såsom typ 2-diabetes och övervikt. I synnerhet visar epidemiologiska studier som publicerats under det senaste decenniet från olika delar av världen på samband mellan exponering för luftföroreningar och typ 2-diabetes. Det mest omfattande och entydiga underlaget gäller fina partiklar, d.v.s. PM_{2.5}. Epidemiologiska studier av samband mellan luftföroreningsexponering och blodglukosnivåer, insulinresistens och beta-cellsfunktion, samt experimentella studier, stödjer dessa samband och åskådliggör relevanta etiologiska mekanismer. Det finns färre epidemiologiska studier rörande trafikbullerexponering och typ 2-diabetes, men en majoritet av dessa har rapporterat samband, främst för vägtrafik- och flygplansbuller. Sannolika etiologiska mekanismer utgörs av bullerorsakade sömnstörningar och stressreaktioner. Vad gäller typ 1-diabetes hos barn i relation exponering för luftföroreningar och buller finns bara enstaka studier och för LADA är kunskapsunderlaget obefintligt.

GRÖNOMRÅDEN

Det finns starkt stöd för att ökad exponering för bostadsnära grönska (växtlighet) i urbana miljöer påverkar vissa aspekter av människors hälsa positivt. Omgivningsgrönskan har till exempel kopplats till minskad icke-olycksrelaterad dödlighet, ökad sannolikhet för normal födelsevikt, bättre mental hälsa samt bättre motorisk och kognitiv utveckling hos barn. Som underliggande förklaringar föreslås växtlighetens kapacitet att mildra effekten av andra, hälsoskadliga miljöexponeringar (såsom värmeböljor, buller och luftföroreningar), samt dess lindrande inverkan på mental och fysiologisk stress och främjande av hälsosamma mänskliga aktiviteter såsom motion och socialisering. Genom dessa mekanismer skulle exponeringen till omgivningsgrönska potentiellt kunna minska risken för typ 2-diabetes. Vår litteraturgenomgång visar att det finns visst stöd för den hypotesen, men det finns få långtidsstudier som är metodologiskt jämförbara och inga av dessa studier är baserade på svenska data. Majoriteten av resultat som kopplar typ 2-diabetes till omgivningsgrönska är baserade på tvärsnittsdata. De patofysiologiska processerna, som kan förklara ett eventuellt samband mellan omgivningsgrönska och typ 2-diabetes, är fortfarande okända. Sambandet mellan tillgång till grönområden och autoimmun diabetes har inte studerats.

SLUTSATS

Levnadsvanor har vid sidan av ärftlighet avgörande betydelse för utvecklandet av typ 2-diabetes. Befintlig forskning visar att hela tre fjärdedelar av alla fall kan tillskrivas övervikt, stillasittande, ohälsosamma kostvanor och rökning, samt att övervikt är den i särklass viktigaste riskfaktorn. Det finns också stöd för att enskilda kostfaktorer, utöver effekter på vikten, påverkar risken för typ 2-diabetes. En minskad risk ses i relation till intag av fullkorn och kaffe medan läsk och charkuterier som korv och bacon ökar risken. Både experimentella djurstudier och epidemiologiska studier ger stöd för att kemikalier som ingår i gruppen PCB:er, framförallt de dioxinlika, och vissa klorerade bekämpningsmedel (som till exempel DDT och dess metabolit DDE) ökar risken för typ 2-diabetes. Många av dessa är numera förbjudna, men finns kvar i miljön på grund av att de är svårnedbrytbara. Vad gäller kortlivade kemikalier som bisfenol A och ftalater har dessa i cell- och djurstudier visat sig påverka mekanismer som har betydelse för glukostoleransen.

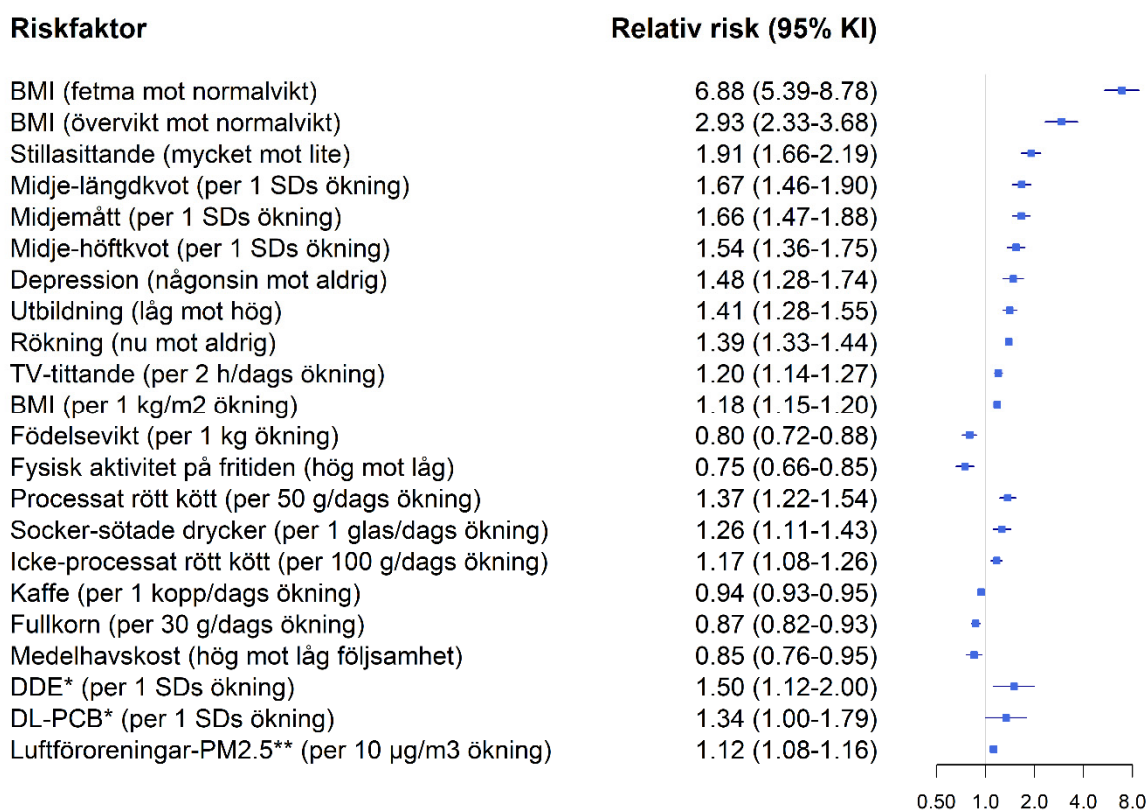
Däremot finns alltför få epidemiologiska studier med upprepad exponeringsmätning för att man ska kunna slå fast med säkerhet att dessa kemikalier ökar typ 2-diabetesrisken.

Via mat och dricksvatten exponeras vi för metaller som arsenik, kadmium, metylkvicksilver och bly. Data från experimentella djurstudier tyder på att detta skulle kunna öka risken för typ 2-diabetes. De epidemiologiska studierna på området är dock både få och ofta metodologiskt svaga. Det mest konsistenta fyndet är en ökad risk för typ 2-diabetes vid hög exponering för arsenik i dricksvattnet, detta gäller dock för väsentligt högre nivåer än de som förekommer i Sverige.

Epidemiologiska studier ger stöd för att långtidsexponering för luftföroreningar, framförallt fina partiklar, skulle kunna öka risken för typ 2-diabetes. Mekanistiska studier visar att dessa partiklar kan leda till systemisk inflammation vilket bland annat kan påverka insulinkänsligheten. Huruvida även exponering för buller ökar risken för typ 2-diabetes är inte klarlagt, även om ett fåtal epidemiologiska studier pekar i denna riktning.

Exponering för bostadsnära grönska i stadsmiljö skulle potentiellt kunna minska risken för typ 2-diabetes genom att stimulera till fysisk aktivitet och reducerad stress. Visst stöd för hypotesen ges från epidemiologiska studier men kunskapsunderlaget är i dagsläget mycket begränsat.

Figur 1. Levnadsvanor och miljöfaktorer som med starkt stöd i den vetenskapliga litteraturen kan kopplas till typ 2-diabetes. Relativa risker och 95% konfidensintervall (KI).



* DL-PCBs- dioxinlika PCB, DDE- Dichlorodiphenyldichloroethylene (en metabolit av DDT). RR för DL-PCB och DDE baseras på data från en svensk studie då nya resultat från meta-analys saknas.

**Koncentrationen av PM_{2.5} i svenska storstäder är knappt 10 µg/m³.

För autoimmuna former av diabetes som typ 1-diabetes och LADA finns starkt belägg för att övervikt ökar risken, samt att vissa virusinfektioner ökar risken för typ 1-diabetes hos barn. Ett flertal andra levnadsvanor har kopplats till insjuknande i autoimmun diabetes hos barn eller vuxna men kunskapsunderlaget är alltför begränsat för att bestämda slutsatser ska kunna dras. När det gäller miljöfaktorer som kemikalier, metaller, luftföroreningar, buller och grönområden finns bara enstaka studier.

Figur 1 visar relativa risker för de levnadsvanor och miljöfaktorer som med starkt stöd i den vetenskapliga litteraturen kan kopplas till risken för typ 2-diabetes. Resultaten kommer från de senaste meta-analyserna inom området. De relativa riskerna kan inte omedelbart jämföras därför att riskfaktorerna mäts i olika enheter, figuren ger dock en överblick över kunskapsläget. Viktigt att notera är att betydelsen av en enskild faktor för folkhälsan beror dels på hur stor riskökning faktorn ger, samt utbredningen av exponeringen i befolkningen. Därigenom kan en faktor som luftföroreningar, som medför en relativt liten riskökning, ha stor betydelse eftersom en relativt stor andel av befolkningen är exponerad. För typ 2-diabetes är övervikt den dominerande riskfaktorn då den både medför en hög relativ risk och är vanligt förekommande i befolkningen. Övervikt kopplas även till en ökad risk för autoimmun diabetes. Att förebygga övervikt är därmed en central folkhälsoåtgärd för att minska diabetesinsjuknandet.

FORSKNINGSBEHOV

Hur miljöfaktorer som olika kemikalier, metaller, luftföroreningar, buller och tillgång till grönområden påverkar utvecklandet av typ 2-diabetes är ett viktigt ämne för framtida studier. Vad gäller levnadsvanor och kost finns omfattande forskning, dock saknas kunskap om hur enskilda kostfaktorer och kostmönster påverkar risken, samt hur levnadsvanorna samverkar med genetiska riskfaktorer vid utvecklandet av typ 2-diabetes. Det är också viktigt att klargöra betydelsen av levnadsvanor och miljöfaktorer vid utvecklandet av autoimmun diabetes hos barn och vuxna, inklusive samverkan med genetiska faktorer. I framtida epidemiologiska studier behöver man hantera de metodologiska problem som gör resultaten från många tidigare studier svårtolkade, framförallt avseende miljöfaktorernas betydelse. Det kräver god kontroll av störningsfaktorer, longitudinella data där exponering mäts före diabetesinsjuknandet, helst upprepade gånger, objektivt uppmätt exponering, exempelvis i form av biomarkörer, samt komplett identifiering av diabetesfall och diabetestyp. Experimentella studier för att öka förståelsen för de mekanismer som kan ligga bakom samband mellan exponering för olika miljöfaktorer och diabetes behövs för att ytterligare reducera osäkerheter orsakade av bland annat störningsfaktorer i epidemiologiska studier. Genom välgjorda interventionsstudier kan man få klarhet i vilka preventiva åtgärder som i praktiken kan minska diabetesinsjuknandet.

Institutet för miljömedicin
Box 210
171 77 Stockholm
<http://ki.se/IMM>