

Kvinnelig insulinbruker med diabetes type 2 og vektproblemer

Forekomsten av overvekt og diabetes type 2 øker i den norske befolkningen. Vår pasient hadde hatt liten nytte av generelle kostråd. Hun oppnådde reduksjon i kroppsvekt og kontroll med sin diabetes ved omlegging til en lavglykemisk diett.

Oppgitte interessekonflikter: Se til slutt i artikkelen
Se kommentar side 445 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

En 61 år gammel kvinnelig sykepleier kom til konsultasjon på grunn av vektproblemer, diabetes type 2, høyt blodtrykk og hypotyreo-se. I slekten til pasientens far var det mange med overvekt og abdominal fedme. Opplysningene omfatter minst seks generasjoner. Pasientens bestemor og to kusiner hadde diabetes type 2. Pasienten ble gravid 21 år gammel, la på seg 20 kg i svangerskapet og hadde preeklampsi. Etter fødselen reduserte hun vekten til sin tidligere vekt på ca. 60 kg. Hun hadde en spontanabort 23 år gammel. Hun ble gravid igjen da hun var 25 år gammel og var plaget med ekstrem kløe i svangerskapet. Hun ble i dette svangerskapet behandlet av en lege i Canada som var meget bestemt på at hun ikke skulle bli for tykk, og hun la på seg bare 6 kg. Hun hadde spontanabort nummer to 29 år gammel.

Pasienten veide ca. 75 kg da hun var 30 år gammel, og hadde da økt 15 kg i vekt på fem år. Hun søkte hjelp for sine vektproblemer hos ulike leger som ga råd om å spise mindre fett og mindre mengder mat. De neste 20 årene økte vekten ett kilo årlig i gjennomsnitt. Hun følte seg syk og tappet for energi. I 1991 begynte hun å miste mye hår og ble oppblåst i ansiktet. I 1992 fikk hun diagnostisert diabetes mellitus type 2, hypertensjon og hypotyreo-se og det ble startet medikamentell behandling for disse sykdommene. Utgangsbloodtrykket var 180/190/95 mm Hg. Hun fikk en diettstamale med legen, og ble anbefalt en fettfattig kost med mye frukt, grønnsaker og karbohydrater i form av brød, poteter, ris og pasta. Selv om pasienten fikk metformin 500 mg \times 2 og gikk på diett som nevnt ovenfor, klarte hun ikke å holde blodsukkeret under kontroll. I 1993 måtte hun begynne med insulinbehandling, og metformin ble seponert. Insulindosene måtte stadig økes. Vekten økte i gjennomsnitt 2 1/2 kg årlig etter oppstart med insulin, og hun veide 120 kg da hun var 60 år gammel.

Pasienten fulgte debatten om lavglykemisk kost og la om til et slikt kosthold 15.1. 2003. Hun gikk deretter ned 14 kg i løpet av

fem måneder. Hun følte seg betydelig bedre etter en måned, men begynte etter hvert å få hypoglykemi om nettene. Pasienten kom til Dr. Fedon Lindbergs Klinik 16.6. 2003 med ønske om å få hjelp til bedre blodsukkerkontroll og ytterligere vektnedgang. Hun veide da 106,2 kg, hadde BMI på 41,5 og total fettmasse 52,5 kg (målt med bioimpedansevekt). Av medikamenter brukte hun furosemid 30 mg \times 1, enalapril 20 mg \times 1, levotyrosin 0,125 mg \times 1, NPH-insulin 75 IE \times 2 og acetylsalisylsyre 75 mg \times 1. I tillegg tok hun trankapsler, omega-3-tilskudd og helsekostpreparater (ginseng og hvitløk).

Blodprøvesvarene fra 1999 viser at hennes diabetes var dårlig regulert og forholdet mellom s-total kolesterol og s-HDL-kolesterol var ugunstig (tab 1). Pasientens nattlige hypoglykemier ble vurdert til å skyldes et fallende behov for insulin på grunn av den karbohydratreduserte og lavglykemiske maten.

Pasienten ble anbefalt å øke antall måltider til fem per dag og innta mer protein (85 g protein per dag fordelt på alle måltidene). Dietten ble justert i ytterligere lavglykemisk retning, og hun ble anbefalt å måle blodsukkeret regelmessig. Pasienten fikk råd om daglig trening på ergometersyssel med gradvis opptrapping av intensitet og distanse.

Bakgrunnen for å øke proteininntaket var at det fører til økning i serum-glukagon som stimulerer fettforbrenningen. Inntak av tre hovedmåltider og to mellommåltider i moderate mengder ble vurdert gunstig i forhold til å regulere appetitten, øke forbrenningsevnen og redusere risikoen for store utskielser i matveien. Blodprøvene som ble tatt av pasienten ved første konsultasjon, viste verdier forenlige med tilfredsstillende diabeteskontroll med unntak av en forhøyet s-mikro-CRP (tab 1). Den store forbedringen i blodprøvesvarene sammenliknet med prøver tatt i 1999 ble vurdert til å ha sammenheng med

det karbohydratreduserte kostholdet og vekt-reduksjonen de siste seks månedene. C-peptid i plasma viste at pasienten hadde egenproduksjon av insulin (tab 1). Man planla en gradvis nedtrapping av insulindoser parallelt med vektnedgang. Dette ble ansett som svært viktig for å lette vektnedgangen og unngå episoder med hypoglykemi.

Pasienten startet med metformin 850 mg \times 2 og ble instruert i å redusere insulindosen til det halve. Hun var flink til å måle blodsukker, og nivået var 7–8 mmol/l målt både fastende og ikke-fastende under nedtrapping av insulin. Reduksjonen av insulin fortsatte, samtidig som metformin ble økt til 850 mg \times 3. I tillegg fikk hun pioglitazon 15 mg \times 1 i nedtrappingsperioden, økt til 30 mg \times 1 uken før total seponering av insulin 14.3. 2004. Pasienten gikk ned 14 kg i vekt i løpet av de åtte månedene insulin ble redusert. Hun var motivert for ytterligere vektnedgang, og primo november 2004 startet hun med en diett med svært lavt kaloriinnhold (very low calory diet, VLCD), som er en medisinsk metode for rask vektreduksjon (1). I fase 1 inntok hun fem produkter og rikelig med grønnsaker hver dag. I fase 2 ble ett produkt erstattet med en porsjon kjøtt eller fisk. I fase 3 ble ytterligere ett produkt erstattet med en porsjon kjøtt eller fisk, og karbohydrater ble gradvis reinnført. I fase 4 hadde hun et lavglykemisk vedlikeholdskosthold. Fem produkter daglig i denne dietten gir i gjennomsnitt: 90 g protein (360 kcal, 55 % av total energi), 40 g karbohydrat (135 kcal, 24 % av total energi), 15 g fett hvorav 60 % er flerumettede fettsyrer (135 kcal, 21 % av total energi) og 12,5 g fiber (31 kcal, ikke medregnet i total energi). Pasienten syklet 1 mil daglig på ergometersyssel. Hun reduserte selv metformin fra 850 mg \times 3 til 850 mg \times 2 fordi blodsukkeret ble noe lavt. Hun gikk ytterligere 9 kg ned i vekt og sluttet med denne dietten medio mars 2005. I 2005 begynte hun med regelmessig styrketrening, og pioglitazon ble seponert. Vekten stabiliserte seg på ca. 80 kg, og blodprøveverdiene forbedret seg ytterligere (tab 1). Blodtrykket ble gradvis redusert under behandlingen, furosemid ble seponert og enalapril ble redusert fra 20 mg til 10 mg. 24 timers blodtrykkmåling 10. 8. 2006 viste et dagsgjennomsnitt på 121/71 mm Hg, et nattgjennomsnitt på 120/67 mm Hg og et døgngjennomsnitt på 121/70 mm Hg. Pasientens velbefinnende økte betydelig og blodsukkerreguleringen ble kraftig bedret.

Tabell 1 Utdrag av fastende blodprøvesvar og vekt før og etter intervensjon. I 1999 spiste pasienten en fettfattig, karbohydratrik kost og brukte 100 IE insulin daglig. Da hun kom til første konsultasjon medio juni 2003, hadde hun spist lavglykemisk kost i et halvt år, brukte 150 IE insulin daglig og var plaget med hypoglykemi. Pasienten fortsatte med lavglykemisk kost, insulin ble gradvis trappet ned og ble seponert medio mars 2004

	Februar 1999	Juni 2003	Oktober 2003	Oktober 2004	Desember 2005	Mars 2006
HbA1c (%)	8,9	5,6	6,3	5,6	4,8	5,4
Fastende s-glukose (mmol/l)	–	4,7	7,1	5,7	5,9	5,4
S-kolesterol (mmol/l)	5,4	4,1		4,4	4,4	3,8
S-HDL-kolesterol (mmol/l)	1,0	1,4		1,9	2,6	2,3
S-kolesterol/s-HDL-kolesterol (mmol/l)	5,4	2,9		2,3	1,7	1,7
S-LDL-kolesterol (mmol/l)	–	2,2		2,5		1,5
S-triglyserider (mmol/l)	–	1,05		0,84	0,55	0,70
S-mikro-CRP (mg/l)	–	9,0	6	0,9	–	0,4
C-peptid (pmol/l)	–	572	788	1 023	–	701
Vekt (kg)	120	106		88	77	80

Diskusjon

Referanseområdet for fastende C-peptid var 240–720 pmol/l ved Hormonlaboratoriet, Aker universitetssykehus frem til 2004 da øvre grense ble økt til 1 400 pmol/l. Det nye referanseområdet (240–1 400 pmol/l) skyldes ikke en metodeendring, men reflekterer en økt insulinproduksjon i befolkningen og angir på ingen måte optimale verdier.

C-peptid målt ved første konsultasjon var ikke forhøyet hos denne pasienten, slik man vanligvis ser det ved insulinresistens (> 720 pmol/l). Dette tolket vi som redusert egenproduksjon på grunn av stor ekstern insulin-tilførsel (75 IE × 2). Under nedtrappingen av insulin steg C-peptidnivået, som var på 1 023 pmol/l et halvt år etter total seponering av insulin. Dette tolket vi som at pasienten fremdeles var noe insulinresistent, men at hun klarte seg med egetprodusert insulin så lenge hun holdt seg til et karbohydratredusert kosthold. Halvannet år senere var C-peptid sunket til 701 pmol/l, og vi mener dette skyldes økt insulinfølsomhet og redusert insulinbehov.

Fastende glukose økte noe etter hvert som insulin ble seponert, men var innenfor normale verdier. HbA1c ble redusert, og dette kan forklares med at postprandiale glukoseverdier ble redusert ved det karbohydratreduserte kostholdet.

Kvinner med etablert preeklampsi har høyere insulinverdier sammenliknet med kvinner uten preeklampsi (2). I flere studier utført postpartum er det vist at kvinner som har hatt preeklampsi, er insulinresistente (3). Høye insulinkonsentrasjoner hos ikke-diabetiske kvinner tidlig i svangerskapet er assosiert med en høyere vekt i svangerskapet og høyere vekt etter svangerskapet sammenliknet med gravide kvinner med lave insulinverdier (4). Hyperinsulinemi kan føre til hypertensjon på grunn av økt renal natriumreabsorpsjon og ved stimulering av det sympatiske nervesystem (3). Andre komponenter ved det metabolske syndrom som er rapportert postpartum hos kvinner som har hatt preeklampsi, inkluderer høye nivåer av triglyserider, totalkolesterol, VLDL-kolesterol og urinsyre (3). I en stor studie der kvinner med alvorlig preeklampsi ble sammenliknet med kvinner med ukompliserte svangerskap, var risikoen for hypertensjon tredoblet ved 2–24 års oppfølging (3). Det er også rapportert om økt kardiovaskulær dødelighet hos kvinner som tidligere har hatt preeklampsi (3). Det har ikke vært rutine å måle insulin/C-peptid hos overvektige gravide, og vi har derfor ikke informasjon om dette på pasienten.

Den vanlige oppfatningen har vært at hyperinsulinemi ved fedme er en kompensatorisk tilpasning til perifer insulinresistens. Noen nyere studier tyder imidlertid på at hyperinsulinemi ikke skyldes insulinresistens i den initiale fasen av fedme, men at hyperinsulinemi er den primære metabolske endringen og skyldes betacelledysfunksjon eller dysregulering (5) Resultater fra noen studier tyder på at den første metabolske abnormalitet ved utvikling av fedme er postprandial hyperinsulinemi etter normokalariske blandede måltider, mens det fastende insulinnivået og insulinfølsomheten er normal. Rask vektøkning finner sted i denne fasen. Insulinresistens, med permanent hyperinsulinemi utvikles senere i forløpet av kronisk fedme (5).

Insulinresistens og hyperinsulinemi er assosiert med og predikerer insidensen av type 2-diabetes, hypertensjon, iskemisk hjertesykdom og dyslipidemi. En samling av disse abnormalitetene finnes ofte hos samme person og betegnes som metabolsk syndrom. Noen studier har rapportert om en signifikant korrelasjon mellom insulinnivå i plasma og blodtrykk (5).

Insulin er et energi- og fettlagringshormon som blant annet medfører økt fettsyresyntese, økt triglyseridnivå og økt opptak av

frie fettsyrer i fettvev. Årsaken til at hyperinsulinemi fremmer vektøkning er ikke helt klar. Det ser imidlertid ut til at den viktigste faktoren er at insulin stimulerer til fettlagring og fremmer oksidasjon av karbohydrater fremfor fett (5). Et kosthold med et lavt karbohydratinhold kan redusere behovet for insulin og bedre insulinfølsomheten (6). Redusert tilførsel av karbohydrater muliggjør derfor forbrenning av kroppens eget fett og dermed vektreduksjon. Bruk av karbohydratreduserte dietter er kontroversielt, men det foreligger nå mange studier som viser fordelene ved et redusert inntak av karbohydrater hos pasienter med fedme og type 2-diabetes (7).

God glykemisk kontroll hos pasienter med diabetes mellitus er svært viktig fordi det utsetter/reducerer komplikasjoner som retinopati, nefropati og nevropati. Intensivert insulinbehandling kan lede til vektøkning (8). Del Prato og medarbeidere har vist at kronisk hyperinsulinemi, enten fra eksogen eller endogen kilde, fører til insulinresistens (9).

Insulinrelatert vektøkning er blitt forklart med insulinets anabole effekt, appetittøkning og reduksjon av glukosuri. Pasientens årlige vektøppgang økte fra 1 kg til 2 1/2 kg da hun begynte med insulin. Hun brukte til slutt 150 IE insulin daglig i tillegg til at hun hadde egenproduksjon av insulin. Likevel hadde hun ikke god glykemisk kontroll. De fleste pasienter med type 2-diabetes er overvektige. Bruk av insulin til disse pasientene er derfor ikke uproblematisk, fordi vektøkning blant annet bidrar til økt insulinresistens og økt risiko for hjerte- og karsykdommer.

Pasienten hadde en mikro-CRP på 9 mg/l da hun oppsøkte klinikken, dette til tross for lavglykemisk kost i seks måneder og en vektnedgang på 14 kg i samme periode. Det er ikke kjent hvilken verdi hun hadde før hun endret kosten. Fedme er en vanlig årsak til insulinresistens og er assosiert med en kronisk inflammasjon (10). Sju måneder etter at insulin var seponert, hadde pasienten fremdeles hyperinsulinemi med C-peptid på 1 023 pmol/l, mens mikro-CRP var lav (0,9 mg/l). Reduksjonen i mikro-CRP kan forklares med vektreduksjon. Reduksjon i total insulinmengde som følge av at insulin ble seponert er også en mulig forklaring, da insulin fremmer inflammasjon via økt danning av arakidonsyre (11).

Det har lenge vært kjent at nivået av triglyserider i serum øker når karbohydratinntaket er høyt (12). Når s-triglyseridnivået øker, reduseres nivået av s-HDL og omvendt. Kolesterol inngår som en nødvendig komponent i lipoproteinene, og s-talkolesterol stiger derfor når s-triglyseridene øker. Dessuten stimulerer insulin kolesterolsyntesen. Ved et redusert karbohydratinntak reduseres dermed både s-triglyserider og s-kolesterol. Et karbohydratredusert kosthold, vektreduksjon, mosjon og inntak av omega-3-fettsyrer forklarer reduksjonen av s-triglyseridnivået

og økningen i s-HDL-kolesterolnivå hos pasienten.

Konklusjon

Ved hjelp av et lavglykemisk kosthold, høy egenmotivasjon og systematisk, regelmessig og tverrfaglig oppfølging kunne vår pasient seponere insulin. Samtidig oppnådde hun god blodsukkerkontroll og fikk normalisert sitt blodtrykk med redusert antall og mengde blodtrykksmedisiner. Hennes vekt ble redusert med 40 kg. I tillegg til pasientens subjektive helsegevinst ble hennes totalrisiko for hjerte- og karsykdommer også betydelig redusert.

Sofie Hexeberg

sofie.hexeberg@drlindbergs.com

Fedon A. Lindberg

Dr. Fedon Lindbergs Klinik
Sjølyst Medisinske Senter
Karenslyst allé 16 D
0278 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: *Sofie Hexeberg har ingen oppgitte interessekonflikter. Fedon Lindberg er medeider i Dr. Fedon Lindbergs Klinik som behandler pasienter.*

Litteratur

1. Henry RR, Gumbiner B. Benefits and limitations of very low calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 802–23.
2. Kaaja R, Tikkanen MJ, Vinikka L et al. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoids metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 353–6.
3. Seely E, Solomon CG. Insulin and its potential role in pregnancy induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2393–8.
4. Scholl TO, Chen X. Insulin and the «thrifty» woman: The influence of insulin during pregnancy on gestational weight gain and postpartum weight gain. *Matern Child Health J* 2002; 6: 255–61.
5. Kopp W. High-insulinogenic nutrition – An etiologic factor for obesity and the metabolic syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 840–4.
6. Noakes M, Foster PR, Keogh JB et al. Comparison of isocaloric very low carbohydrate/high saturated fat and high carbohydrate/low saturated fat diets on body composition and cardiovascular risk. *Nutr Metab* 2006; 11: 3–7.

7. Bloch AS. Low carbohydrate diets, pro: time to rethink our current strategies. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 3–12.
8. Heller S. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 65 (suppl 1): S23–7.
9. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC et al. Effect of sustained physiologic hyperinsulinemia and hyperglycemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia* 1994; 37: 1025–35.
10. Savage DB, Petersen K, Shulman GI. Mechanism of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension* 2005; 45: 828–33.
11. el Boustani S, Causse JE, Descomps B et al. Direct in vivo characterization of delta 5 desaturase activity in humans by deuterium labelling: effect of insulin. *Metabolism* 1989; 38: 315–21.
12. Hellerstein MK. Carbohydrate-induced hypertriglyceridemia: modifying factors and implications for cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 33–40.

Manuskriptet ble mottatt 6.6. 2006 og godkjent 5.9. 2007. Medisinsk redaktør Elisabeth Swensen.

Kommentar

Overvekt ved diabetes – hva er beste behandling?

Kasuistikken berører et klinisk viktig problem: Hva er den beste behandling for overvektige pasienter med type 2-diabetes? De fleste personer med uttalt overvekt og fedme vil ha redusert følsomhet for insulin. Dersom de har normal fungerende bukspyttkjertel får de ikke diabetes, men kompenserer med betydelig hyperinsulinemi, og blodglukosenivået forblir normalt. Om kompensasjonen svikter, utvikles diabetes, men fortsatt vil betacellene utskille betydelige mengder insulin, oftest i mange år. Dersom pasienten starter insulinbehandling, vil man ikke se effekt på blodglukosenivået før dosene trappes høyt opp (ofte over 100 enheter/dag). Man kan altså oppleve å gi store doser insulin uten at blodglukosenivået reduseres. Dette er ikke god behandling: Pasienten kan oppleve de negative effektene av insulinbehandlingen (vektøkning, eventuelt ledsaget av økt blodtrykk og triglyseridnivå, ubehag ved sprøytesetting osv.) samtidig som den forventede effekten på blodglukosenivået uteblir (1). Det var sannsynligvis tilfellet hos pasienten som er beskrevet. Når pasienten fikk kostråd som førte til at vekten ble redusert, bedret insulinfølsomheten og insulinsekresjonen seg drastisk og hennes egenproduserte insulin var tilstrekkelig til å kontrollere blodglukosenivået.

De fleste former for negativ energibalans vil umiddelbart bedre insulinfølsomheten og redusere sirkulerende insulinivå. Ved redusert energiinntak gjennom kostomlegging vil effekten være relatert til størrelsen på

energirestriksjonen og kostens sammensetning (2). Generelt vil reduksjon av hurtigvirkende karbohydrater og mettet fett samt eventuell økning i fiberrike matvarer og umettet fett virke gunstig. Vi oppnådde for eksempel like stor reduksjon i gjennomsnittlig blodsukkerkonsentrasjon etter ett år i en gruppe pasienter med type 2-diabetes ved moderat livsstilsomlegging (fysisk aktivitet to ganger i uken og kostråd i samsvar med norske offisielle anbefalinger) som i en gruppe som startet insulinbehandling (3). Tilsvarende har bedring av glukosetoleransen vært vist ved liknende livsstilsintervensjoner i flere forebyggingsstudier hos personer med høy risiko for diabetes (4, 5). Mest dramatisk ser vi dette ved kirurgisk behandling av sykkelig overvekt, der over 90 % av pasientene med insulinbehandlet type 2-diabetes faktisk kan slutte med insulin umiddelbart og likevel oppleve normale eller nesten normale blodglukoseverdier. Mekanismen for sistnevnte effekt er fortsatt ikke helt klarlagt, men innebærer sannsynligvis en aktivering av nevroendokrine mekanismer i tarmen som bedrer egenproduksjonen av insulin, i tillegg til den negative energibalansen.

I kasuistikken tas et redusert nivå av C-peptid til inntekt for bedret insulinfølsomhet. Det er imidlertid viktig å være klar over at C-peptidnivået både reflekterer insulinresistens og insulinsekresjon, og hos den omtalte pasienten er ikke bare insulinresistensen, men også insulinsekresjonen påvirket av de endringene som skjer. Vektindusert

reduksjon av sirkulerende glukosenivå og frie fettsyrer vil redusere toksisk påvirkning på betacellene og kan bedre betacellefunksjonen. Enkeltverdier av C-peptid kan også påvirkes av biologisk variasjon (for eksempel tid siden siste måltid, kostsammensetning og fysisk aktivitet de siste dagene før prøvetaking) og analytisk variasjon.

Den viktigste lærdommen vi kan trekke av denne kasuistikken er kanskje at behandlingen av enkeltpasienter kan gi andre resultater enn dem som fremkommer i systematiske studier av større grupper (6). Enkeltpasienter kan ofte ikke lære oss noe vesentlig om de bakenforliggende mekanismene for de endringer vi ser – da kreves systematisk testing av hypoteser i godt planlagte studier. Det er nok en fare for at vi som klinikere har lett for å styre vår praksis etter ekstremtilfellene, særlig når vi lykkes godt eller når det oppstår en uventet bivirkning. Slike hendelser er en del av den kliniske erfaring, men gir sjelden et tilstrekkelig grunnlag til å bygge vår generelle behandling av pasienter på.

Kåre I. Birkeland

k.i.birkeland@medisin.uio.no
Forskningssenteret
Aker universitetssykehus
0514 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

>>>