

Lågkolhydrat-diet hejdade njurfunktions-försämring vid typ 2-diabetes

Ett fall – svårt dra allmänna slutsatser



JØRGEN VESTI-NIELSEN, överläkare, medicinkliniken
jorgen.vesti-nielsen@
ltblekinge.se
PER WESTERLUND, överläkare,
medicinkliniken, njurmedicin;

båda Blekingesjuk-
huset, Karlshamn
PER BYGREN, överläkare, medi-
cinkliniken, Hässleholm/
Kristianstad

I Sverige har antalet patienter med typ 2-diabetes och terminal njursvikt ökat med 80 procent sedan 1991 [1].

Blodglukoskontroll är av stor betydelse. Det finns bevisade samband mellan HbA_{1c} och graden av njurfunktionsreduktion vid diabetisk nefropati [2]. Metabol kontroll hos sådana patienter är emellertid besvärlig, eftersom rekommenderad låg fett diet med högt inslag av kolhydrater vanligtvis leder till en ond cirkel: Hyperglykemi orsakad av högt kolhydratintag medför att patienten behöver insulinbehandling. Strävan att normalisera blodglukos med insulin leder till ökad aptit och, trots intensiv dietrådgivning, till viktökning, som i sin tur kan leda till fetmarelaterad njursvikt [3, 4].

Lågkolhydratdiet är en potent hyperglykemibehandling och leder samtidigt till viktreduktion [5, 6]. Detta exemplifieras här i vår beskrivning av en patient med typ 2-diabetes, som uppvisade förbättrad glykemisk kontroll, signifikant viktnedgång och stopp för en 6 år lång nedgång i njurfunktionen enbart genom kostbyte, dvs från alltför kolhydratrik och fettsnål kost till det motsatta.

FALLBESKRIVNING

Patienten var en 60-årig man med typ 2-diabetes diagnostiserad 1989 och med hereditet för övervikt och diabetes. I mitten av 1990-talet fann man retinopati, som laserbehandlades vid upprepade tillfällen. År 2003 utvecklade han proliferativ retinopati, vilken också laserbehandlades.

Patienten behandlades med metoprolol 50 mg/dag, furosemid, simvastatin, ASA, glimiperid och kinapril 40 mg/dag.

Blodtrycket var år 1995–1997 i genomsnitt 125/90 mm Hg. Patientens vikt varierade under de här åren mellan 85 och 89 kg.

I juli 1997 konstaterades albuminuri med U-albumin 116 mg/l. BMI var då 29,4 kg/m² och vikten 87 kg. Insulinbehandling startades 4 månader senare och resulterade i en temporär sänkning av HbA_{1c} men med stigande kroppsvikt som följd; 1 år

senare var BMI 32,5 kg/m² och kroppsvikten 94 kg. Insulindosen sänktes för att undvika ytterligare viktökning. Trots förbättrad glykemisk kontroll ökade albuminläckaget i urinen (Figur 1), och blodtrycket steg under 1998–1999 till i medeltal 145/90 mm Hg.

Under år 2000 sågs ytterligare en viktökning, och U-albumin steg till >2 000 mg/l. Både proteinurin och blodtrycket förbättrades genom byte av kinapril mot kandesartan 8 mg och tillägg av amlodipin 5 mg.

Blodtrycket har sedan dess varit stabilt, i genomsnitt 133/76 mm Hg (±10/7 mm Hg, för albuminurin se Figur 1). Emellertid ökade HbA_{1c}, S-kreatinin och kroppsvikten stadigt med ökande insulindoser (Figur 1).

Under hela perioden fick patienten intensiv dietrådgivning från diabetessköterska och dietist för att reducera vikten. Dietterapin misslyckades, och patienten gick i stället upp i vikt.

I januari 2004 ändrades patientens kost radikalt genom en reduktion av kolhydratintaget till 80–90 g/dag bestående av grönsaker och små mängder knäckebröd. Stärkelserika, starkt blodglukoshöjande livsmedel som potatis, bröd, pasta, ris och frukostcerealier uteslöts.

Kaloribehovet täcktes av protein och fett med fördelningen 30 energiprocent (dvs procent av det totala energiintaget) respektive 50 energiprocent.

För att underlätta kostförändringarna fick patienten ett antal måltidsreceptförslag i vilka kalorimängden var 1 800 kcal per dag. Han deltog dessutom i patientgruppträffar under 6 månader.

Mindre än 2 veckor senare avslutade patienten själv sin insulinbehandling; 6 månader senare hade han gått ner 19 kg i vikt!

HbA_{1c} hade efter 3 månader gått ner till 6,5 procent, och den stadiga stegringen av S-kreatinin hade brutits och har sedan dess legat stabilt på samma nivå under 3 år. Figur 1 visar genomsnitt av 8–10 mätningar per år.

Insulinet ersattes med rosiglitazon. Tabell I visar parametrar före kostomläggningen och 3 år efter. I december 2005 fanns inga tecken på proliferativ sjukdom i patientens retinopati.

DISKUSSION

Bara 2 år efter debut av albuminuri ökade patientens kreatinin såväl som U-albumin och blodtryck, vilket är ovanligt tidigt i sjukdomsförloppet. Detta skedde trots relativt god glykemisk kontroll men följde patientens viktökning.

Medicinändringen påverkade hypertoni och proteinurin men inte nedgången i njurfunktion. Däremot fick viktnedgången på 19 kg och HbA_{1c}-reduktionen från i medeltal 8,5 procent

SAMMANFATTAT

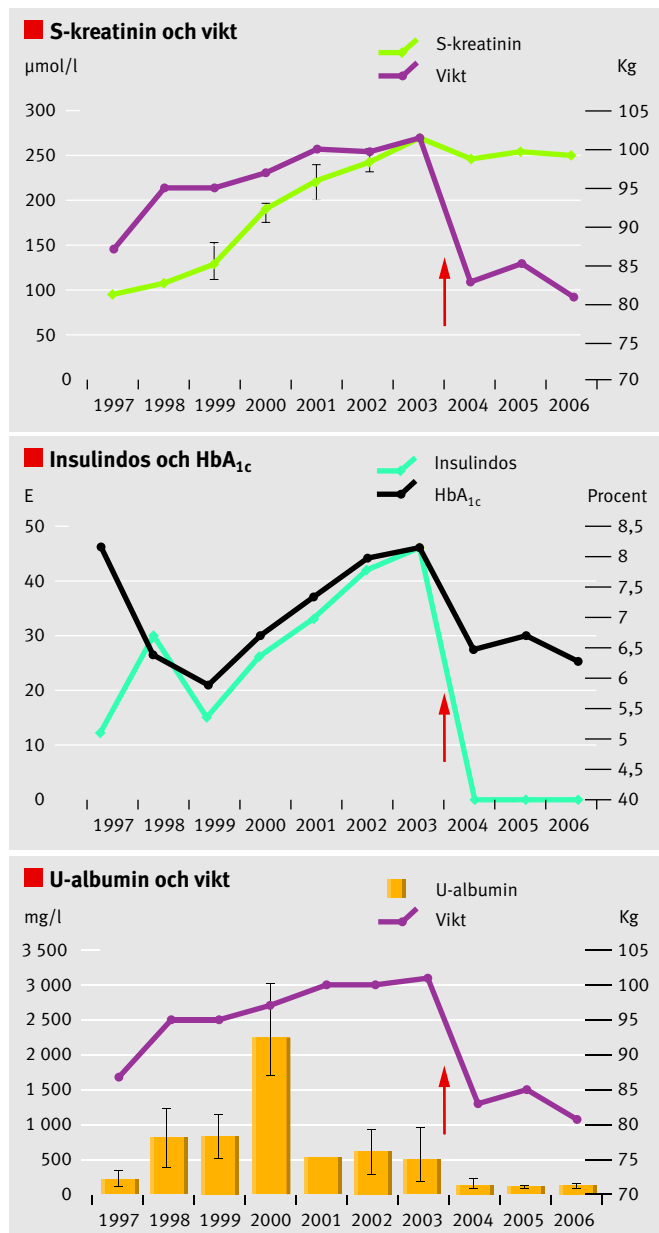
Fetma, speciellt i samband med diabetes och hypertoni, är en riskfaktor för njurinsufficiens.

Insulininducerad viktökning är vanlig och kan påverka njurfunktionen negativt hos patienter med typ 2-diabetes.

Vi beskriver här ett fall, där insulininducerad viktoppgång följdes av tilltagande nefropati, som i första hand tolkades vara beroende på diabetes-sjukdomen. Efter reduktion av kolhydraterna (stärkelse) i

kosten kunde emellertid insulin sättas ut. Viktnedgång och förbättrad glykemisk kontroll satte stopp för en flerårig konstant försämring av njurfunktionen.

Obesitasassocierad njursvikt hos överviktig diabetespatient kan förbises och kanske onödigtvis leda till dialys. Behandlingen är viktreduktion, glykemisk kontroll och häfter bibehållen normalvikt, vilket enklast görs med kolhydratreduktion.



Figur 1. S-kreatinin, vikt, HbA_{1c}, insulindoser och U-albumin. Alla värden är de genomsnittliga från 8–10 mätningar per år före och efter en ändring till en lågkolhydratdiet hos en obes patient med typ 2-diabetes och njurinsufficiens. Pilar visar start på dietändring. S-kreatinin- och U-albuminkoncentrationer är givna med variationsvidd.

till 6,5 procent progressionen i njurfunktionsnedsättningen att stanna av. En stor fettreduktion bör medföra en viss reduktion i kroppens bärande muskelmassa på grund av mindre belastning. Nedgången i genomsnittligt kreatinin (10 mätningar) det första året efter viktnedgången kunde bero på minskad muskelmassa. Vi har dock svårt att tro denna engångsföreteelse skulle kunna förklara de helt stabila genomsnittet åren därefter, varför vi ser dessa som ett uttryck för en stabil njurfunktion.

Diabetesnefropati utvecklas vanligtvis till terminal njursvikt oavsett behandling. Endast ett fullständigt normalt blodsockervärde dygnet runt, som ses efter pankreastransplantation, kan ge patienten en chans att behålla njurfunktionen. I »Dia-

TABELL 1. Kliniska parametrar och laboratorievärden före dietändringen och 3 år efter.

Parameter/laboratorievärde	Januari 2004	Januari 2007
Vikt, kg	102	80
BMI, kg/m ²	34,5	27,3
Blodtryck, mm Hg	135/75	130/70
HbA _{1c} , procent	9,4	6,3
S-kreatinin (µmol/l)	269	238
S-urea (mmol/l)	15,3	14,9
U-albumin (mg/l)	410	150
Albumin/kreatininclearance	0,26	0,13
S-kolesterol, mmol/l	3,7	4,3
S-HDL, mmol/l	0,8	1,3
S-triglycerider, mmol/l	1,8	2,1
Ratio kolesterol/HDL	4,6	3,3
Ratio triglycerider/HDL	2,3	1,6

betes Control and Complication Trial« (DCCT) ledde en minskning av HbA_{1c} från 9 procent till 7 procent till 40–50 procents reduktion av antalet patienter med sviktande njurfunktion [2].

Reduktionen i HbA_{1c} kan inte ensam förklara förändringen i njurfunktionsnedsättningen eller den nuvarande stabila njurfunktionen. Hos vår patient hade dessutom ett nästan normaliserat HbA_{1c}, som fanns de första åren efter insulininsättning, ingen effekt på nedgången i njurfunktionen.

Fetma och njursvikt

Fetma är en stark riskfaktor för njursvikt, speciellt hos patienter som har diabetes och hypertension [4]. Även smala personer med enbart bukfetma har ökad risk för njurfunktionsnedsättning [7].

En fetmarelaterad glomerulopati har beskrivits [8]. En möjlig etiologi är att fettvävnad (särskilt den visceral) producerar hormoner, bl a angiotensinogen, renin och leptin, vilket kan påverka njurfunktionen negativt [9, 10].

Ett stort antal inflammatoriska mediatorer, såsom TNF-alfa, IL-6, resistin och många fler, produceras i fettvävnad [11]. Dessa bidrar till kronisk inflammation, generell ateroskleros och förmodligen insulinresistens. Det kan finnas ytterligare ännu okända metaboliska produkter associerade till fetma, som kan påverka njurfunktionen negativt.

En kontrollerad studie har visat gynnsam effekt av viktne- gång på nefropati med proteinuri [12]. En viktne- gång på 25 kg hos en överviktig diabetiker efter gastric bypass-operation minskade proteinurin med 84 procent, och ytterligare vikt- reduktion ledde till normalisering av ett lätt förhöjt kreatinin- värde [13].

I ytterligare två fallrapporter beskrivs delvis återhämtning av/förbättrad njurfunktion och stabilisering av annars dialys- krävande njursvikt efter viktne- gång med obesitaskirurgi [14, 15].

Fetma och insulin

Den vanligaste biverkningen av insulinbehandling, ökning av kroppsvikten, kan i vårt fall starkt ha bidragit till patientens njurskada åren före kostomläggningen genom faktorer associerade till fetma. Insulinkänslighet hos adipocyterna är nödvändig för viktuppgång.

Vi kunde, åtminstone under de första åren, hålla acceptabel glykemisk kontroll med relativt moderata insulindoser, tydan- de på bibehållen insulinkänslighet. Möjligen överskred patien- tens visceral fettmängd år 2000 en individuell tröskel för ac-

»Vi har studerat ett 9-årigt förlopp hos en enda patient. Några allmänna slutsatser för andra patienter är därför svåra att dra.«

kumulation av buk fett, efter vilken insulinresistensen ökade och därmed nödvändiggjorde ökande insulin doser [16].

Andra viktiga faktorer associerade till fetma är insulinresistens och hyperinsulinemi. Förutom en gynnsam ändring i de ovannämnda endokrina faktorerna i fettvävnad får man vid elimination av övervikten, som hos vår patient huvudsakligen bestod av buk fett, även en reduktion av insulinresistensen och hyperinsulinemi. Insulinresistens och hyperinsulinemi anses vara de viktigaste faktorerna i etiologin för diabetisk nefropati. Till exempel [17]:

- Insulin stimulerar per se proliferation av mesangiala celler och produktion av extracellulär matrix.
- Insulin stimulerar effekten av tillväxtfaktorer, t ex IGF-1, som är involverade i fibrotiska processer i diabetesnefropati.
- Insulin interfererar med renin-angiotensinsystemet såväl systemiskt som intrarenalt.
- Hyperinsulinemi ger ökad oxidativ stress, som främjar njurskada.

Effekt av lågkolhydratdiet

Vi förmodar att förbättrad glykemisk kontroll, viktreduktion, ökad insulinkänslighet och seponering av insulin har bidragit till stabilisering av vår patients njurfunktion. Patienten hade under 6 år misslyckats med vikt kontroll trots ganska intensiv dietrådgivning.

Bortsett från obesitaskirurgi förelåg ingen annan väg till elimination av övervikten än lågkolhydratdiet. Denna åtgärd ger i sig själv en stark sänkning av insulinresistensen långt innan vikten har påverkats [18]. Att reducera kolhydratmängden gav dessutom möjlighet att seponera insulin. Således har lågkolhydratdiet en specifik, gynnsam effekt på de viktigaste etiologiska faktorerna för diabetesnefropati, dvs insulinresistens, hyperinsulinemi och hyperglykemi, långt innan någon signifikant viktminskning har uppnåtts.

Hög energiprocent kolhydrater i kosten betyder i princip hög energiprocent i form av glukos. En sådan ger hos obesa personer med insulinresistens en hög dygnetruntplasmainsulinnivå och hos diabetiker ett högt blodglukosvärde. En grundförutsättning för att hormonkänsligt lipas, som är ansvarigt för lipolys i fettvävnad, ska stimuleras maximalt är att plasmainsulinnivån är låg.

Därför verkar det rimligt att en obes diabetespacient bör minska sitt kolhydratintag. På så sätt minskas blodglukosnivån, och patienterna har möjlighet att minska eller till och med helt sluta med insulin.

Dessutom har en lågkolhydratdiet med ad libitum-kaloriintag visat sig överlägsen den traditionella lågkalori-låg fett-högkolhydratdiet i vikt nedgångssyfte i fem randomiserade, kontrollerade studier [19-23]. En lågkolhydratdiet påverkar aptitregleringen centralt och medför automatiskt ett reducerat energiintag utan hunger hos obesa personer med typ 2-diabetes. Kaloriintaget anpassas automatiskt efter patientens längd [18].

Vi förmodar att det faktum att patienten har uppnått normalvikt och behållit den har störst betydelse, inte dieten i sig själv. Dock har det visats i en välgjord studie att bantning med kolhydratreduktion tveklöst ger bäst resultat hos personer som är insulinresistenta med högt fasteinsulin [24]. För en

obes patient med insulinresistens och diabetes som vill uppnå och behålla normalvikt ökar en lågkolhydratdiet sannolikheten att uppnå målet avsevärt.

För vår patient hade vår viktbehandling misslyckats helt, varför det var rimligt att ändra terapi.

Betydelsen av kostens proteinhalt

Proteinhalten i dieten kan vara av betydelse, men den faktiska effekten av proteinreducerad kost hos njursviktpacienter är omtvistad. I MDRD-studien (Modification of Diet in Renal Disease) sågs ingen skillnad mellan grupperna som fick normalprotein kost (1,3 g/kg kroppsvikt/dag) och lågprotein kost (0,58 g/kg kroppsvikt/dag) med en initial glomerulär filtrations hastighet (GFR) på 25-55 ml/min/1,73 m² vad angår mortalitet och tiden till terminal njursvikt [25].

Kraftig proteinrestriktion (0,6 g/dag) vid diabetisk nefropati har ifrågasatts på grund av brist på effekt på njursjukdomens förlopp och risken för malnutrition [26].

I en kontrollerad studie med 190 lätt överviktiga patienter med typ 2-diabetes försökte man under 4 år att på olika sätt reducera graden av oxidativ stress. Detta innebar bl a en halvering av kolhydratmängden och en ökning av proteinhalten till 25-30 energiprocent. Man uppnådde därvid en halvering av mortalitet och frekvensen terminal njursvikt [27]. Detta talar emot att protein i sig självt skulle ha något avgörande negativt inflytande hos diabetiker med njursvikt.

En lågkolhydratdiet innebär inte automatiskt en hög proteinhalt. En lågkolhydratdiet kan anpassas till patientens behov. Kostanalyser hos denna patient i dag visar ett proteinintag på cirka 90-100 g/dag (1,1-1,2 g/kg kroppsvikt), vilket är normalt. Kaloriintaget är på cirka 1 800-1 900 kcal/dag med ett kolhydratintag på <90 g/dag, av vilket största delen är grönsaker. Fettintaget är cirka 120-130 g per dag, vilket ligger lite över normalintaget.

En typisk lågkaloridiet på 1 200 kalorier med t ex 15 procent protein och 20 procent fett skulle medföra cirka 65 energiprocent kolhydrater, vilket motsvarar nära 200 g per dag, med energi huvudsakligen i form av glukos från stärkelse. Det hade inte vara möjligt att seponera insulin utan oacceptabel hyperglykemi hos denna patient.

Ett 9-årigt förlopp hos en patient

Förbättrad glykemisk kontroll genom intensiv insulinbehandling hos normalviktiga typ 1-diabetiker reducerar insjuknandet i nefropati [2]. Vad angår överviktiga typ 2-diabetiker med nefropati är effekten av insulinbehandling emellertid ganska oklar.

I VAC-studien sågs ingen effekt på njurfunktionen av en HbA_{1c}-sänkning på mer än 2 procentenheter genom intensiv insulinbehandling hos patienter med typ 2-diabetes [28]. Möjligen uppväger de negativa effekterna av intensiv insulin terapi (hyperinsulinemi) de positiva effekterna av HbA_{1c}-reduktionen hos dessa patienter med insulinresistens.

Insulinbehandling hos en överviktig patient med diabetes och minskande njurfunktion leder vanligtvis till oåterkallelig viktuppgång. Detta påverkar antagligen njurfunktionen negativt.

I vårt fall hade vår behandling under 6 år lett till en försämring av patientens metabola situation, som gick hand i hand med försämringen av njurfunktionen. För denna patient gav en lågkolhydratdiet möjlighet att till viss grad revertera samtliga för nefropati ogynnsamma faktorer. Utvecklingen över åren talar för att njurfunktionen har påverkats positivt av dietändringen och följderna av denna.

Vi har studerat ett 9-årigt förlopp hos en enda patient. Några

allmänna slutsatser för andra patienter är därför svåra att dra. Det vore emellertid av stort intresse med en mindre studie, där patienterna före kostomläggningen är välinsatta i bakgrunden och så motiverade att de förväntas fortsätta dietbehandlingen.

KONKLUSION

Denna fallrapport visar att lågkolhydrat-högfettdiet förbättrade glykemisk kontroll, minskade kroppsvikten och sannolikt hade förebyggande effekt mot terminal njursvikt hos en överviktig patient med typ 2-diabetes.

Vidare öppnar sig möjligheten att fetma orsakad av en kombination av högkolhydratkost och insulinbehandling kan ha medverkat till patientens sviktande njurfunktion.

REFERENSER

1. SRAU (Svenskt Register för Aktiv Uremivård, 2005). <http://www.medsinet.com/sddb/doc/srau.mht>
3. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, Wallace P, Lyon R, Glauber HS. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care*. 1993;16(1):21-31.
5. Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of a high-protein, low-carbohydrate diet on blood glucose control in people with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2375-82.
6. Nielsen JV, Jönsson E, Nilsson AK. Lasting improvement of hyperglycaemia and bodyweight: low-carbohydrate diet in type 2 diabetes – a brief report. *Ups J Med Sci*. 2005; 110:69-74.
9. Gross ML, Amann K. Progression of renal disease: new insight into risk factors and pathomechanisms. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13:307-12.
10. Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18: 2471-4.
13. Izzedine H, Coupaye M, Reach I, Deray G. Gastric bypass and resolution of proteinuria in an obese diabetic patient. *Diabet Med*. 2005;22: 1761-2.
14. Agnani S, Vachharajani VT, Gupta R, Atray NK, Vachharajani TJ. Does treating obesity stabilize chronic kidney disease? *BMC Nephrology* 2005;6:7. <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/6/7>
15. Soto FC, Higa-Sansone G, Copley JB, Berho M, Kennedy C, LoMenzo E, et al. Renal failure, glomerulonephritis and morbid obesity: improvement after rapid weight loss following laparoscopic gastric bypass. *Obes Surg*. 2005;15:137-40.
17. Sarafidis PA, Ruilope LM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and renal injury: Mechanisms and implications. *Am J Nephrol*. 2006;26: 232-44.
18. Boden G, Sargrad K, Homko C, Mozzoli M, Stein TP. Effects of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2005; 142:403-11.
19. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGrory J, et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med*. 2003;348: 2074-81.
20. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, et al. A randomized trial of low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2082-90.
21. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomised trial comparing a very low carbohydrate diet and calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol*. 2003;88:1617-23.
22. Sondike SB, Copperman N, Jacobson MS. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight adolescents. *J Pediatr*. 2003; 142:253-8.
23. Yancy WS, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia. *Ann Intern Med*. 2004;140:769-77.
24. Cormier MA, Donahoo WT, Pereira R, Gurevich I, Westergren R, Enerback S, et al. Insulin sensitivity de-

termines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res*. 2005;13(12):2102-12.

termines the effectiveness of dietary macronutrient composition on weight loss in obese women. *Obes Res*. 2005;13(12):2102-12.

25. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al, for The Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of glomerular renal disease. *N Engl J Med*. 1994;330: 877-84.

26. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr*. 2002;12(2):96-101.

27. Facchini FS, Saylor KM. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2003;52:1204-9.

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

Söker du läkare?

Du hittar dem i Läkartidningen, landets ledande annonsforum för lediga läkartjänster

Utmanande saklig **Läkartidningen**