

# HVILKEN ROLLE SPILLER MÆTTET FEDT FOR UDVIKLINGEN AF INSULINRESISTENS?

“SATFAT” Mættet fedts betydning for insulinresistens samt HbA1c for personer med type 2-diabetes. - Et pilotprojekt.

Af Zandra Overgaard Pedersen, klinisk diætist og stud. cand.scient.san., Steno Diabetes Center Sjælland-Nykøbing Falster sygehus. Kontakt: zop@regionsjaelland.dk

## Introduktion

Den korrekte makronæringsstoffordeling i relation til ernæring ved type 2-diabetes (T2D) er et område, som kontinuerligt undersøges.

ADA/EASD konsensusrapport fra 2018 fastslår, at der ikke er en bestemt makronæringsstofkomposition, som er optimal for alle personer med T2D (1).

Der er imidlertid flere studier, der har vist en sammenhæng mellem fedtkvaliteten, udviklingen af diabetes og graden af insulinresistens (2,3).

En metaanalyse udført af EASD finder frem til, at middelhavskosten med lavt indhold af fedt og særligt mættet fedt kan anbefales til forebyggelse af udvikling af T2D (4). Kun omkring 3 % af den danske befolkning og ca. 10 % af personer med T2D indtager en kost, hvor max 10 % af energien kommer fra mættet fedt jf. anbefalingerne (5).

Formålet med dette pilotprojekt er at undersøge, i hvilket omfang en isokalorisk diæt med maksimalt 5 E% mættet fedt (SFA) har på insulinresistensen (IR) samt compliance til diætformen. Derudover søgte projektet at undersøge adherence til den restriktive diæt over 3 mdr.

## Metode

Projektet var designet som et 12 ugers ikke-blindet interventionsstudie, uden kontrolgruppe.

Inklusions- og eksklusionskriterier fremgår af tabel 4.

Forsøget er godkendt af videnskabetisk komité Region Sjælland og udført i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen. Forsøget er udført i samarbejde med ernæringschef Bettina Ewers, Steno Diabetes Center Copenhagen og Steno Diabetes Center Sjælland-NFS. Forsøget er sponsoreret af SDCS-NFS.

## Diænterventionen

I 12 uger skulle forsøgsdeltagerne følge en isokalorisk kostplan. Kostplanen var designet til et dagligt SFA-indhold på maksimalt 5 E%, af deltagernes TEE. Forsøgsdeltagerne skulle fremmøde til syv besøg ved klinisk diætist. Tre dages kostdagbog (3-DD) blev foretaget ved inklusion, samt ved det afsluttende besøg for at monitorere compliance til interventionskosten.

## Resultater

Kun få deltagere blev inkluderet i studiet. Resultaterne kan derfor kun anvendes til refleksion omkring parametre og metoder, der kan anvendes ved et større studie.

## Population

n=6. To droppede ud grundet fremmøde problematikker i forbindelse med COVID-19.

## Deltagere

Baselinekarakteristika af forsøgsdeltagerne fremgår af tabel 1. En forsøgsdeltager måtte i projektets forløb reducere basal degludec insulin fra 56 IE til 26 IE, for at undgå hypoglykæmi. Forsøgsdeltagerne vil i det følgende omtales som hhv. F1, F2, F3 og F4.

## HOMA:IR

Der registreres en stor spredning i HOMA:IR-værdierne. Der observeres en betydelig reduktion i det totale fedtindtag, samt i SFA indtag for alle deltagere. Ved F1 og F3 kan der ses en mulig sammenhæng imellem reduceret SFA-indtag, og forbedret insulinresistens målt ved HOMA:IR (se tabel 2).

## HbA1c

HbA1c faldt for alle forsøgsdeltagere med et gennemsnitligt fald på 14,5 mmol/mol. Jævnfør tabel 2 kan der ligeledes observeres et stigende kulhydratindtag, som normalvis associeres med stigende HbA1c.

## Lipider

Forsøgsdeltagerne reducerede alle i totalcholesterol (se tabel 2). Der ses en sammenhæng mellem totalcholesterol, det samlede fedtindtag og SFA-indtag.

## Vægt

Alle forsøgsdeltagere havde et tilsigtet vægttab (se tabel 2). I overensstemmelse med beregningsresultaterne af 3-DD ved forsøgsperiodens afslutning, da kostregistreringerne vidste energiunderskud i forhold til estimeret TEE (se tabel 3).

Tabel 1. Baseline karakteristika

Baseline karakteristika	
Karaktertræk	Deltager(=4)
Køn (M/K),% (n)	100/0 (4/0)
Alder, år	54,5 (23-71)
År med T2D	13,5 (2-31)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	39,2 (32,3-43,3)
Vægt, kg	122,3 (112,2-134,7)
HbA1c mmol/mol	64,5 (62-67)
TK, mmol/L	4,5 (2,5-7,4)
LDL, mmol/L	%
HDL, mmol/L	1,0 (0,8-1,1)
HOMA:IR	17,6 (3,4-52,6)
Medicinsk behandling	
Insulin, n	1
GLP-1, n	3
Metformin/sitagliptin	2
Forxiga	1
Statiner	1

## Diskussion

### HOMA:IR

Der observeres stor variation i spredningen af HOMA:IR-værdierne for forsøgsdeltagerne. HOMA:IR-værdierne må betragtes i henhold til mulige confounders.

### Insulinbehandling

HOMA:IR baselinemålingen for F2 var væsentligt over HOMA-indekseringen, og der observeredes et drastisk fald ved forsøgsperiodens afslutning. Jævnfør tabel 2, observeres der kun en mindre reduktion i P:glukose, der kan observeres en væsentlig reduktion i P:insulin (1045,6-584,4). F2 var

behandlet med insulin degludec og reducerede insulinindosis med 30 IE under forsøgsperioden. I henhold til målingerne af P:insulin, er det plausibelt at insulinbehandlingen kan have haft indflydelse på HOMA:IR resultatet.

### Afbrydelse af faste pre-blodprøvetagning

Totalfaste er en forudsætning for korrekt HOMA:IR indeksering, da P:insulin og P:glukose er følsomme variabler. Der kan observeres en øgning i HOMA:IR, P:glukose, og P:insulin for forsøgsdeltager F4. Det er muligt at der kan være afvejet fra fasten og derved påvirkning af HOMA:IR-resultatet.

Tabel 2. Dataopgørelse

	F1			F2			F3			F4			MEAN
	Baseline	END	Diff	Baseline	End	Diff	Baseline	End	Diff	Baseline	End	Diff	
<b>Metaboliske variabler</b>													
HOMA:IR	3,4	3,25	-0,15	52,6	24,6	-28	7,6	2,3	-5,3	6,6	27,8	21,2	-3,0625
Faste glukose (mmol/l)	8,3	7,1	-1,2	6,8	5,7	-1,1	9,1	5,3	-3,8	6	8,9	2,9	-0,8
Faste Insulin (pmol/l)	55,3	61,9	6,6	1045,6	584,4	-461,2	112,2	58,9	-53,3	148,4	422,6	274,2	-58,425
HbA1c (mmol/mol)	62	47	-15	67	56	-11	64	49	-15	65	48	-17	-14,5
<b>Lipid variabler</b>													
Total kolesterol (mmol/l)	2,5	1,9	-0,6	3,2	2,6	-0,6	7,4	6,7	-0,7	4,7	4,1	-0,6	-0,625
LDL-kolesterol (mmol/l)	0,8	0,5	-0,3	1,6	1,1	-0,5	%	4,1	%	%	%	%	%
HDL-kolesterol (mmol/l)	0,9	0,9	0	1	1,1	0,1	1,1	0,9	-0,2	0,8	0,8	0	-0,025
Faste triglycerid (mmol/l)	1,7	1,1	-0,6	1,3	0,8	-0,5	6	3,6	-2,4	6,4	5,1	-1,3	-1,2
<b>Antropometriske målinger</b>													
Vægt (kg)	113,9	109,8	-4,1	112,2	104,5	-7,7	128,5	122,2	-6,3	134,7	129	-5,7	-5,95
<b>TEE</b>													
kJ/dgl	10000			10000			8500			10700			
<b>Ernæringsdata</b>													
Energi, kJ	11155,7	9685	-1470	11287	8929,7	-2357,3	11807,7	6639,3	-5168,3	18126,7	4714,3	-13412	-5601,9
Kulhydrater, E%	39%	49%	10%	23%	47%	24%	26%	51,90%	25,90%	29%	45,90%	17%	19,20%
Kulhydrater, gram	256,3	297,7	41,3	153,9	248,7	94,8	181,7	203	21,3	317,3	127,3	-190	-8,15
Fiber, g/d	30,4	49,2	18,8	31	46,9	15,9	18,3	39,8	21,5	23	20,2	-2,8	13,35
Fedt, E%	41,80%	22,04%	-19,76%	44,30%	29%	-15,10%	51,07%	15,20%	-35,87%	51,30%	15,10%	-36,20%	-26,73%
SFA, E%	21,10%	4,50%	-16,60%	19,00%	5,70%	-13,30%	23,8	3,20%	-20,60%	19,00%	3,80%	-15,20%	-16,43%
SFA, gram	63,4	11,8	-51,6	57,5	13,8	-43,7	76,5	5,9	-70,6	98	4,9	93,1	-18,2
MUFA, E%	9,50%	8,40%	-1,10%	10,30%	17,30%	7,00%	20,40%	4,10%	-16,30%	11,20%	5,60%	-5,60%	-4,00%
PUFA, E%	3%	3,90%	0,90%	2,50%	4,60%	2,10%	3,90%	4,30%	0,40%	4%	4,90%	0,90%	1,08%
Protein, E%	17%	21,50%	4,50%	17,70%	19,80%	2,10%	21,60%	27,90%	6,30%	18,20%	33,70%	15,50%	7,10%

Tabel 3. Estimeret energibehov og indtaget kJ 3-DD

Forsøgsdeltager	TEE/kJ	indtaget kJ/END	DIFF/kJ
F1	10000	9685	-315
F2	10000	8929,7	-1070,3
F3	8500	6639,3	-1860,7
F4	10700	4714	-5986
MEAN	9800	7492	-2308

Tabel 4. Inklusions- og eksklusionskriterier

Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Diagnosticeret type 2 diabetes	eGFR < 40 ml min <sup>-1</sup> (1,73 m) <sup>-2</sup>
HbA1c > 53 mmol/mol	graviditet
alder > 18 år	Aktiv forsøgsdeltager i andre forsøg
taljemål > 80 cm for kvinder	sygdom/medicinsk tilstand som influerer på kostindtaget
taljemål > 94 cm for mænd	Manglende motivation for kostændringer
estimeret indtag af mættet fedt ≥ 14 E%	
næringsberegning af 3-DD = Gns. SFA ≥ 14 E%	
uændret antidiabetika 4 uger før inklusion	
uændret lipidsænkende medicin 4 uger før inklusion	

### Metformin

Indtagelsen af metformin blev ikke monitoreret ved baseline eller afslutningsmålingerne. En mulig confounder til stigningen i P:insulin (148,4-422,6 pmol/l) og P:glukose (6-8,9 mmol/l) for F4, kan være indtagelsen af metformin. Metformin kan være indtaget ved inklusion, men forglemt inden det afsluttende dataindsamlingsbesøg.

### Vægttab

Vægttabs betydning for bedring af IR er veldokumenteret (6). Der observeredes et positivt fald i HOMA:IR-indekseringen for F1 og F3. Begge forsøgsdeltagere oplevede et vægttab svarende til 2,7-4,9% fra baselinemålingen. Vægttabet i sig selv vil resultere i forbedring af insulinresistensen, uafhængigt af fedtsyresammensætningen (7).

### HbA1c

Alle forsøgsdeltagere reducerede HbA1c markant i takt med stigende kulhydrat indtag. Resultatet er modstridende med den voksende evidens for en low carbohydrate diet til reduktion af HbA1c (8). I takt med det reducerede SFA-indtag, blev indtaget af kostfibre og proteiner øget. Et øget fiberindtag til forbedring af den glykæmiske kontrol ved T2D er veldokumenteret (9). Proteiner øger den postprandiale termogenese, og et øget proteinindtag reducerer det postprandiale glukose respons (10).

Øgningen af de to respektive makronæringsstoffer kan muligvis at være årsag til reduktionen i HbA1c.

### Compliance

Ingen forsøgsdeltagere meddelte at have indtaget andre fødevarer/måltider, end angivet på kostplanen. Flere oplevede det vanskeligt at overholde seks faste måltider, og undlod jf. 3-DD ofte 1-2 måltider dagligt. Dette resulterede i et energideficit. Jævnfør tabel 2 var der god compliance til SFA-indtaget, da forsøgsdeltagerne i lille grad oversteg 5 E%. Der var enighed blandt forsøgsdeltagerne om, at forsøgsperioden havde været hård, og var uholdbar på sigt.

### Konklusion

I relation til den store spredning i HOMA:IR værdierne, den sparsomme population og mulige confounders indflydelse, kan der ikke konkluderes, at der er en sammenhæng imellem fedtsyresammensætningen og insulinfølsomhed.

Der bør desuden reflekteres over blodprøver, diæt, sammenhæng og eventuelle bias, som skal medtænkes ved eskalering af projektet.

Evidensen på området er voksende, og yderligere undersøgelser bør foretages med et øget fokus patientinddragelse i interventionsformen.

### Referencer

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, m.fl. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. december 2018;41(12):2669–701
2. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, m.fl. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 21. juni 2018;378(25):e34
3. Vessitupa M, Hermansen K, Riccardi G, Rivellese AA, Tapsell LC, m.fl. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. marts 2001;44(3):312–9
4. Uusitupa M, Khan TA, Vigiou E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, m.fl. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 1. november 2019;11(11):E2611
5. Ewers B, Trolle E, Jacobsen SS, Vistisen D, Almdal TP, Vilsbøll T, m.fl. Dietary habits and adherence to dietary recommendations in patients with type 1 and type 2 diabetes compared with the general population in Denmark. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. maj 2019;61:49–55
6. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 14. december 2006;444(7121):840–6
7. Adeva-Andany MM, Rañal-Muñoz E, Vila-Altesor M, Fernández-Fernández C, Funcasta-Calderón R, Castro-Quintela E. Dietary habits contribute to define the risk of type 2 diabetes in humans. *Clin Nutr ESPEN*. december 2019;34:8–17
8. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. september 2017;131:124–31
9. Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: Systematic review and meta-analyses. *PLoS Med*. marts 2020;17(3):e1003053
10. Nuttall FQ, Gannon MC. Metabolic response of people with type 2 diabetes to a high protein diet. *Nutr Metab*. 13. september 2004;1(1):6