

Dysreguleret diabetes - skal kosten ændres?

**Initiativmøde-DSKE
27. september 2011**

**Ann Bech Roskjær
Cand. scient i klinisk ernæring,
Steno Diabetes Center**

Dagsorden

- Definition på dysreguleret diabetes
- Dysreguleret type 1 diabetes (T1 DM) og proteinmetabolisme
- Dysreguleret type 2 diabetes (T2 DM) og proteinmetabolisme
- Dysreguleret T2 DM og oralt aminosyre supplement

Definition af dysreguleret diabetes

Den generelle definition på dysreguleret diabetes:

- Hba1c over det fastlagte mål/eller
- Hvor det fastlagte mål for Hba1c-værdien er nået, men hvor der er meget svingende blodsukre (især lave blodsukre)
- På Steno Diabetes Center er det generelle mål for Hba1c fastsat 7,0%/53 mmol/L for T1 DM og 6,5%/48 mmol/L for T2 DM. Behandler og patient kan godt indbyrdes have fastsat et højere mål for Hba1c f.eks hvis patienten har hjerteproblemer eller har mange hypoglykæmier

Steno Diabetes Center

T1 DM:

- < 8% Hba1c 49,0%
- > 9% Hba1c 20,8%

T2 DM:

- < 8% Hba1c 56,7%
- > 9% Hba1c 19,1%

Juni 2011

T1 DM og proteinmetabolisme

- Dysreguleret T1 DM?



Dysreguleret T1 DM

Protein turnover (proteinsyntese og proteinnedbrydning):

- Måles for at vurdere proteinmetabolismen
- Kan måles med isotop-mærkede aminosyrer
- Der forekommer stigende helkrops proteinnedbrydning og syntese hos dysregulerede T1 DM

Regionale studier viser at ved insulin mangel:

Mavetarm regionen:

- ↑↑ Protein syntese
- ↑↑ Protein nedbrydning

Skeletmuskulatur:

- ↑ Protein syntese
- ↑↑ Protein nedbrydning

Dysreguleret T1 DM

- I skeletmuskulaturen er der en øget cirkulation af aminosyrer især de forgrenede aminosyre (BCAA):
 - Leucin, isoleucin og valin
- Kalkulation af aminosyrekinetik:
 - Baseret på leucinmetabolisme
- Lav insulinkoncentration/ høj glukagonkoncentration (lav insulin/glukagon ratio) stimuleres:
 - proteinnedbrydningen i skeletmuskulaturen
 - Glukoneogenesen
 - Leucinoxidationen

T1 DM

- Den stigende leucinoxidation og øget protein turnover som ses hos dysregulerede er reversibel. Normaliseres ved sufficient insulinbehandling
- Det kan anbefales 1,5 g protein/kg/dg til følgende T1 DM patienter:
 - I perioden efter diagnosticeringen
 - Ved infektion
 - Ved ekstrem dysreguleret T1 DM f.eks dårlig compliance eller spiseforstyrrelse, hvor der tages insufficient insulin mængde

T2 DM og proteinmetabolisme

Proteinmetabolisme:

- Uden insulinbehandling
- Under clamp
- Ved intensiv insulinbehandling
- Postoperativt
- Ved T2 DM sammenlignet med proteinmetabolisme ved lungecancer

Dysreguleret T2 DM

- Der sker ikke lige så drastiske ændringer i proteinmetabolismen ved dysreguleret T2 DM som ved dysreguleret T1 DM
- Resultaterne er inkonsistente

T2 DM og proteinmetabolisme

- Dysreguleret T2DM?



Intensiv insulinbehandling

Undersøge:

- Muskel proteinmetabolisme
- n= 8 T2 DM (Hba1c: ikke oplyst) (BMI $27,7 \pm 0,9$ kg/m²)
- n= 8 matchede kontroller
- n= 8 slanke kontroller (BMI $25,0 \pm$ kg/m²)

Metode:

- 11 dage med intensiv insulinbehandling
- 14 dage uden insulinbehandling

Resultat:

- Ved intensiv insulinbehandling var leucin-nitrogen flowét (index for proteinnedbrydning) signifikant nedsat ($p=0.028$) uden insulinbehandling. Der var ikke signifikant forskel på leucinoxidation

- Halvatsiotis et al. Synthesis Rate of Muscle Protein, Muscle Functions, and Amino Acid Kinetics in Type 2 diabetes: Diabetes; 2002; 51; 2395-2404

Isokalorisk diæt med og uden insulinbehandling

Undersøge:

- Effekt af isokalorisk diæt med og uden insulinbehandling
- n= 7 T2 DM insulinbehandling (euglykæmi)
- n= 7 T2 DM uden insulinbehandling (hyperglykæmi)
- n= 9 matchede kontroller

- Varighed 2 uger
- Hba1c $10,8 \pm 0,7\%$ (T2 DM)
- BMI (kg/m^2) $38,6 \pm 2,3$ (T2 DM)

Resultater:

- Helkrops leucin-nitrogen flowet var signifikant forhøjet ($p < 0.05$) ved hyperglykæmi sammenlignet med euglykæmi

- Gougeon et al. Effect of glycemic control on the kinetics of whole-body protein metabolism in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus during iso- and hypoenergetic feeding: Am J Clin Nutr: 1997; 65; 861-870

T2 DM og lungecancer

Hypotese:

- T2 DM giver samme stressrespons som lungecancer
- n= 16 T2 DM (Hba1c: $10,1 \pm 0,6\%$)
- n= 11 lungecancer
- n= 13 matchede kontroller

Undersøges efter 10t faste

- Richardson et al: Type 2 diabetic patients may have a mild form of an injury response: a clinical research center study. Am J Physiol Endocrinol Metab: 2002; 282; E1286-E1290

Resultater

Group	Diabetic	Cancer	Normals
Leucine appearance, $\mu\text{mol}\cdot\text{kg lean}$ $\text{body wt}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	$91.9 \pm 6.6^\dagger$	$90.7 \pm 7.0^\dagger$	79.1 ± 6.0
Leucine oxidation, $\mu\text{mol}\cdot\text{kg lean}$ $\text{body wt}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	$27.3 \pm 1.5^\dagger$	$19.7 \pm 1.5^\dagger$	12.5 ± 1.1
%Leucine oxidation	$29.7 \pm 3^\dagger$	$21.7 \pm 3^*$	15.8 ± 2

Values are means \pm SE. * $P < 0.05$ by ANOVA vs. normal volunteers; $^\dagger P < 0.01$ by ANOVA vs. normal volunteers.

- Richardson et al: Type 2 diabetic patients may have a mild form of an injury response: a clinical research center study. Am J Physion Endrocrinol Metab: 2002; 282; E1286-E1290

T2 DM

- I et studie hvor Hba1c var mellem 8,5% -8,7% var mængden af leucin i plasma ikke signifikant forskellig fra matchede kontroller

- Umpleby et al. Diurnal variation in glucose and leucine metabolism in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Res Clin Pract: 1990; 9; 89-96

T2 DM og operation

Undersøge:

- T2 DM patientens katabole respons efter colorectal operation
- n= 7 T2 DM (Hba1c er ikke oplyst) (BMI 23 ± 3 kg/m²)
- n= 7 matchede kontroller

Undersøges den 2. postoperationsdag



- Schrinker et al. Type 2 diabetes mellitus and the catabolic response to surgery. *Anesthesiology*, 2005; 2: 320-326

Resultater

	Nondiabetic Patients		Diabetic Patients		P Values		
	Fasted	Glucose	Fasted	Glucose	Glucose*	Diabetes†	Interaction‡
Leucine rate of appearance, $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	116 ± 29	113 ± 30	133 ± 26	120 ± 15	0.2164	0.3374	0.4660
Leucine oxidation, $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	20 ± 4	17 ± 5	29 ± 9	29 ± 5	0.4483	0.0003	0.5916
Nonoxidative leucine disposal, $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$	96 ± 26	96 ± 37	104 ± 21	92 ± 16	0.2885	0.8586	0.3146
Glucose rate of appearance, $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	9.8 ± 1.6	23.2 ± 2.6	15.3 ± 2.1	24.6 ± 1.8	< 0.0001	0.0032	0.0044
Endogenous glucose rate of appearance, $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	9.8 ± 1.6	1.6 ± 1.6	15.3 ± 2.1	3.9 ± 1.2	< 0.0001	0.0002	0.0048
Glucose clearance, $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	2.0 ± 0.3	2.4 ± 0.4	2.1 ± 0.5	1.8 ± 0.4	0.4480	0.3325	0.0007

Values are presented as mean ± SD.

* Probability that values are influenced by intravenous glucose. † Probability that values are influenced by diabetes regardless of whether glucose was administered. ‡ Probability that the effect of glucose is greater in one distinct group.

T2 DM og hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp

Undersøge:

- om infunderet insulin påvirker hæmning af proteinnedbrydningen
- n=7 T2 DM (Hba1c ikke oplyst) (BMI 28 ± 2 kg/m²)
- n=8 matchede kontroller

Metode:

- Hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp

Resultater:

- Ikke signifikant forskel på leucin-nitrogen flowét ($81,3 \pm 4,8$ vs $81.6 \pm 3,4$ $\mu\text{mol/kg/time}$)

- Halvatsiotis et al. Insulin effect on leucine kinetics in type 2 diabetes mellitus. Diab. Nurt. Metab, 2002; 15: 136-142

T2 DM og hyperinsulinæmisk euglykæmisk og isoamino­syreæmisk clamps

Undersøge:

- Proteinmetabolisme
- n= 17 (7 kvinder) T2 DM, hyperglykæmiske (Hba1c ikke oplyst)
- n= 23 (12 kvinder) matchede normoglykæmiske kontroller

Metode:

- Hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp og isoamino­syreæmisk clamp

7 dage inden studiet:

- Isokalorisk diæt med anbefalet markonæringsstoffordeling

- Pereira et al. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. Diabetes; 2008;57; 56-63

Resultater

Leucine kinetics ($\mu\text{mol}/\text{min}$)	Male control subjects	Male type 2 diabetic	Type 2 diabetes effect on clamp response (<i>P</i>)	Female control subjects	Female type 2 diabetic	Type 2 diabetes effect on clamp response (<i>P</i>)
Total R_a^*						
Baseline	164 \pm 6	169 \pm 10		126 \pm 8	140 \pm 10	
Clamp	177 \pm 6	173 \pm 9	0.016	141 \pm 9	152 \pm 11	—
Endogenous R_a^*						
Baseline	164 \pm 6	169 \pm 10		126 \pm 8	140 \pm 10	
Clamp	131 \pm 6	131 \pm 8	—	106 \pm 8	118 \pm 10	—
Leucine infusion rate						
Clamp	46 \pm 2	43 \pm 2		35 \pm 1	35 \pm 2	
Nonoxidative $R_d^{*\dagger}$						
Baseline	129 \pm 4	134 \pm 8		102 \pm 6	112 \pm 7	
Clamp	136 \pm 4	130 \pm 7	0.001	105 \pm 6	116 \pm 8	—
Oxidation*						
Baseline	35 \pm 3	36 \pm 3		24 \pm 2	28 \pm 3	
Clamp	41 \pm 2	43 \pm 2	—	36 \pm 3	36 \pm 3	—
Net endogenous balance*						
Baseline	-35 \pm 3	-36 \pm 3		-24 \pm 2	-28 \pm 3	
Clamp	5 \pm 2	0 \pm 2	—	0 \pm 3	-2 \pm 2	—

Data are means \pm SE. Each sex is analyzed separately. Diabetes effect was sought at baseline and clamp steady states by one-way ANCOVA with FFM as covariate. The response to clamp was analyzed by repeated-measures ANOVA; *P* values are stated where significant interaction is found between control and type 2 diabetic groups. Total R_a , total leucine flux, including exogenous leucine infusion during the clamp period; Endogenous R_a , index of protein breakdown; Nonoxidative R_d , index of protein synthesis; Net balance, protein synthesis minus breakdown. **P* < 0.05, clamp effect in all groups. †*P* < 0.05, no clamp effect in male type 2 diabetic subjects.

- Pereira et al. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes*; 2008; 57; 56-63

Delkonklusion T2 DM

- Studierne, som er udarbejdet på T2 DM, er heterogene og det er svært at komme med entydige konklusioner
- Leucinoxidationen og mængden af leucin i plasma er øget hos T2 DM, som er ekstremt dysregulerede (Hba1c på $10,1 \pm 0,6\%$)
- Ser ikke ud til at der er signifikant forskel på leucinoxidation og mængden af leucin i plasma ved Hba1c omkring $8,5\%$
- Ved hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp ser det ud til at den akutte effekt af insulin på helkropsproteinnedbrydning er intakt

Delkonklusion T2 DM

- Ved hyperinsulinæmisk euglykæmisk og isoaminosyreæmisk clamps ses forskel på insulinresistens mellem kønnene. Det ser ud til at det kun er mændene der er insulinresistente overfor proteinnedbrydningen
- Insulin kan sænke den høje stigning i leucin-nitrogen flowét ved dysreguleret T2 DM
- Det kan anbefales at ekstrem dysregulerede får 1,5 g protein/kg/dg

T2 DM og aminosyre supplement

- leucin, phenylalanin og proteinhydrolysat har vist sig at kunne stimulere insulinsekretionen i β celler



- Manders et al: Co-ingestion of a protein hydrolysate with or without additional leucine effectively reduces postprandial blood glucose excursions in type 2 diabetic men: J Nutr: 2006: 136; 1294-1299

T2 DM - aminosyre og proteinhydrolysat supplement

Måltidsstudie

- n= 10 T2 DM (61,5±2,3 år)(Hba1c 7,49±0,38%)
- n= 10 matchede kontroller

Metode:

- 2 forsøg (2 uger i mellem hver forsøg)
- 1. forsøg:
 - 0,7 g kulhydrat/kg kropsvægt i timen over 2 timer.
- 2. forsøg:
 - 0,7 g kulhydrat/kg kropsvægt i timen + 0,35 g protein/kg kropsvægt proteinmixture (50% phenylalanin, 25% leucin og 25%proteinhydrolysat) i timen over 2 timer

- Loon et al. Amino acid ingestion strongly enhances insulin secretion in patient with long-term type 2 diabetes. diabetes Care, 2003; 26: 625-630

Resultater

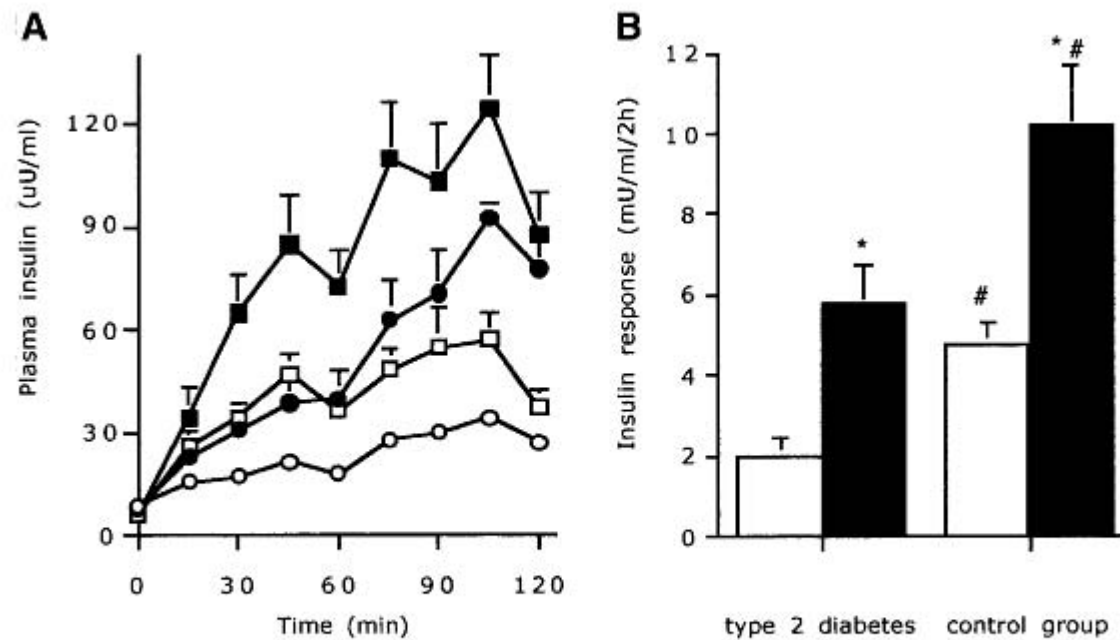


Figure 1—Plasma insulin concentration (A) and response (B) over a 2-h period following the ingestion of carbohydrate (○/□) or carbohydrate with a protein hydrolysate/amino acid mixture (●/■) in subjects with type 2 diabetes (○/●, n = 10) and healthy control subjects (□/■, n = 10). Data are expressed as means ± SE. *Significant difference between CHO and CHO+PRO trial within each group; #significant difference between groups in the CHO/CHO+PRO trial.

Loon et al. Amino acid ingestion strongly enhances insulin secretion in patient with long-term type 2 diabetes. *diabetes Care*, 2003; 26: 625-630

T2 DM og aminosyre supplement

Undersøge:

Den metabolisk effekt af aminosyre supplement

- n= 34 T2 DM (65-83 år) (Hba1c 7,2-10.5%)

Metode:

Randomiseret åbent crossover studie

- 2 ugers run in, 16 ugers intervention med enten 8 g aminosyremixtur pr dag eller placebo, 2 ugers wash out, crossover i 16 uger
- Total kcal: 2000±280 kcal; 55% kulhydrat, 30% fedt og 15 protein + intervention
- Solerte et al. Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60 weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol. 2008; 101: 82E-88E1 et

Resultater

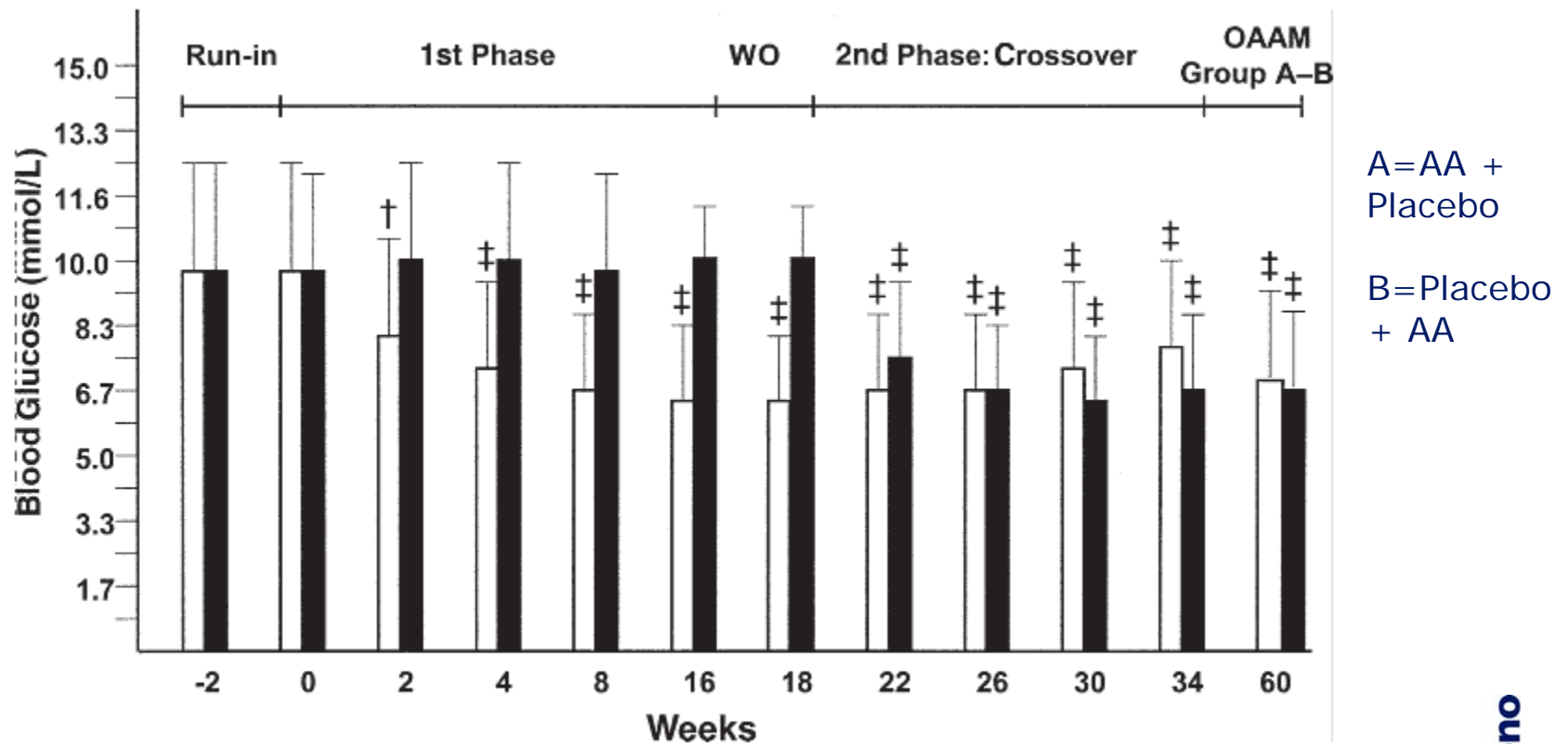


Figure 3. Mean (\pm SD) 2-hour postprandial blood glucose values in group A (open bars) and group B (solid bars) during supplementation with amino acids and placebo. OAAM = Oral Amino Acid Maintenance; WO = washout. * $p < 0.05$ vs baseline; † $p < 0.01$ vs baseline; ‡ $p < 0.001$ vs baseline.

• Solerte et al. Improvement of blood glucose control and insulin sensitivity during a long-term (60 weeks) randomized study with amino acid dietary supplements in elderly subjects with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2008; 101: 82E-88E



T2DM og aminosyre supplement

Langtidsstudie (6 mdr.)

- n=60 T2 DM (71 ± 1 år), (Hba1c $7,1 \pm 1\%$) (BMI $27,3 \pm 0,4$ kg/m)
- Anbefales at spise vanlige kost og holde vanlig motionsniveau i studieperioden
- Løbende kost- og motionsregistrering
- Intervention med 2,5 g leucin x 3 dgl eller placebo

- Leenders et al. Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glyceimic control in elderly type 2 diabetic men. J Nurt; 2011; 141:1070-1076

Resultater

- Der var ikke signifikant forskel på Hba1c mellem leucin- og placebogrunderne ($7,1 \pm 0,1\%$ og $7,2 \pm 0,2\%$)
- Der var heller ikke signifikant forskel på muskelstyrke



- Leenders et al. Prolonged leucine supplementation does not augment muscle mass or affect glycemic control in elderly type 2 diabetic men. J Nurt; 2011; 141:1070-1076

T2 DM og aminosyre supplement

- Akut effekt af aminosyre- og proteinhydrolysater øger insulinresponsen.

Langtidsstudier:

- Divergerende resultater på effekten af aminosyre supplement. Det største studie viser, at der ikke er signifikant forskel på Hba1c efter 6 mdr. med leucin intervention.
- Der er der meget forskellig Hba1c i de 2 studier. Måske virker aminosyre supplement kun på dysregulerede T2 DM patienter

Konklusion

- Det kan anbefales 1,5 g protein/kg/dg ved ekstrem høj Hba1c f.eks.:
 - I perioden efter konstatering af T1 DM
 - Dårlig compliance f.eks ved spiseforstyrrelse (hvor der tages insufficient mængde insulin)
 - Infektion

Konklusion

T2 DM

- Studierne er heterogene og det kan være svært at komme med entydige konklusioner
- Det er ud til at proteinnedbrydningen er signifikant øget ved ekstrem dystereguleret T2 DM (Hba1c omkring 10%)
- Proteinnedbrydningen ser ikke i samme grad ud til at være øget ved dysreguleret T2 DM (Hba1c omkring 8,5%)

Konklusion

- Det kan anbefales (ud fra studier med stress-metabolisme) samt ud fra de her gennemgåede studier, at T2 DM patienter med Hba1c omkring 10% skal have 1,5 g protein/kg/dg
- T2 DM Patienter der har et Hba1c omkring 8,5 % behøver ikke få ekstra protein indtag
- Der savnes randomiserede kontrollerede interventionsstudier med proteintilskud til T2 DM patienter, som skal bidrage til vurderingen af hvorvidt der i virkeligheden er effekt af proteintilskud

Konklusion

- Divergerende resultater på effekten af aminosyre supplement. Det største studie viser, at der ikke er signifikant forskel på Hba1c efter 6 mdr. med leucin intervention.
- Der er der meget forskellig Hba1c i de 2 studier. Måske virker aminosyre supplement kun på dysregulerede T2 DM patienter

- Tak for opmærksomheden



Proteina

