

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V07220439

# Insulinresistens

Henning Beck-Nielsen

Steno Diabetes Center Odense, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2022;184:V07220439

### HOVEDBUDSKABER

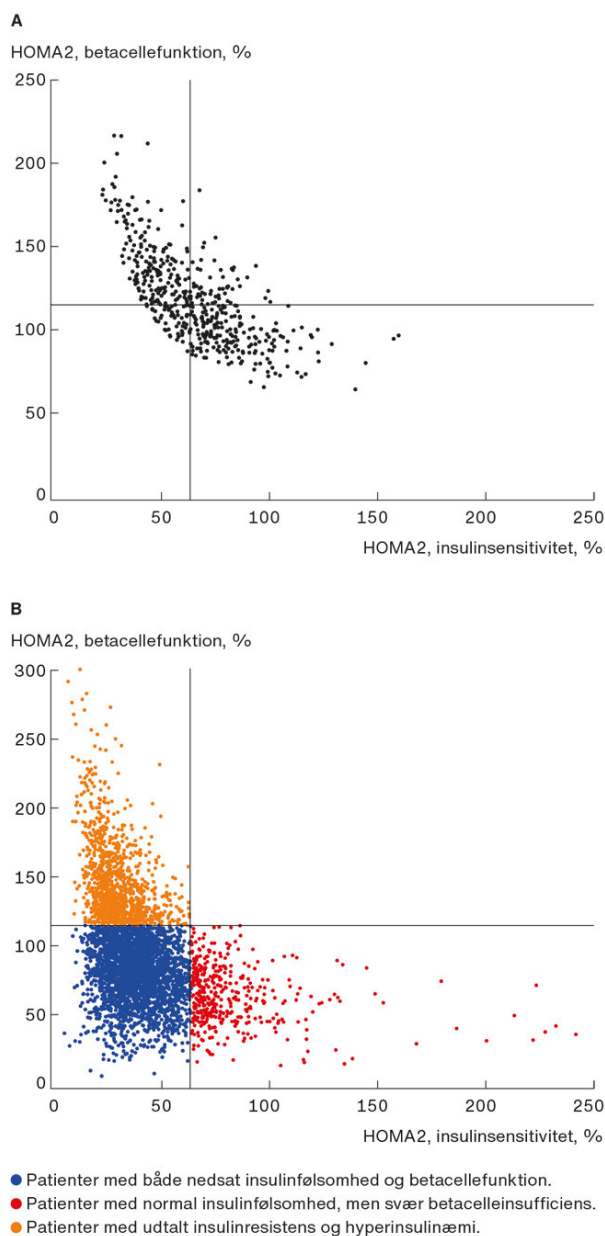
- Insulinresistens er en vigtig klinisk metabolisk abnormitet, som alle klinikere må være bekendt med.
- Insulinresistens skyldes oftest ektopisk fedtaflejring grundet nedsat fedtaflejring i subkutant fedt.
- Insulinresistens er en af de vigtigste patofysiologiske faktorer for udvikling af metabolisk syndrom og type 2-diabetes, begge kan forebygges og behandles med en hypokalorisk diæt.

Insulinresistens er et vigtigt metabolisk fænomen, som spiller en stor rolle for den patofysiologiske udvikling af en række folkesygdomme som fedme, type 2-diabetes (T2D), arteriel hypertension, polycystisk ovarie-syndrom, Alzheimers sygdom, fedtlever og flere cancerformer. Det er derfor vigtigt for klinikeren at forstå insulinresistensens natur. Denne artikel har til formål at give en status på den viden, vi har i dag, så den bl.a. kan anvendes til diagnostik og behandling af patienter med insulinresistens i daglig klinik.

### HVORDAN DEFINERES INSULINRESISTENS?

Insulinresistens defineres som en nedsat biologisk effekt af insulin, dvs. at de insulinfølsomme organer som muskel, lever og fedtvæv reagerer med et sub normalt respons ved normale insulinværdier i blodet, hvilket resulterer i glukoseintolerans, dyslipidæmi og abnorm proteinmetabolisme [1]. For at kompensere for insulinresistens øges pancreasinsulinsekretionen. Insulinresistente patienter er derfor oftest hyperinsulinæmiske (**Figur 1**).

**FIGUR 1** Sammenhængen mellem insulinresistens og insulinsekretionen hos både normale personer med normal glukosetolerans (**A**) og hos patienter med type 2-diabetes (**B**). Hos begge grupper beskrives sammenhængen af en hyperbel, hvilket betyder, at insulinresistens kompenseres helt eller delvist af øget insulinsekretion (C-peptid øges) [2].



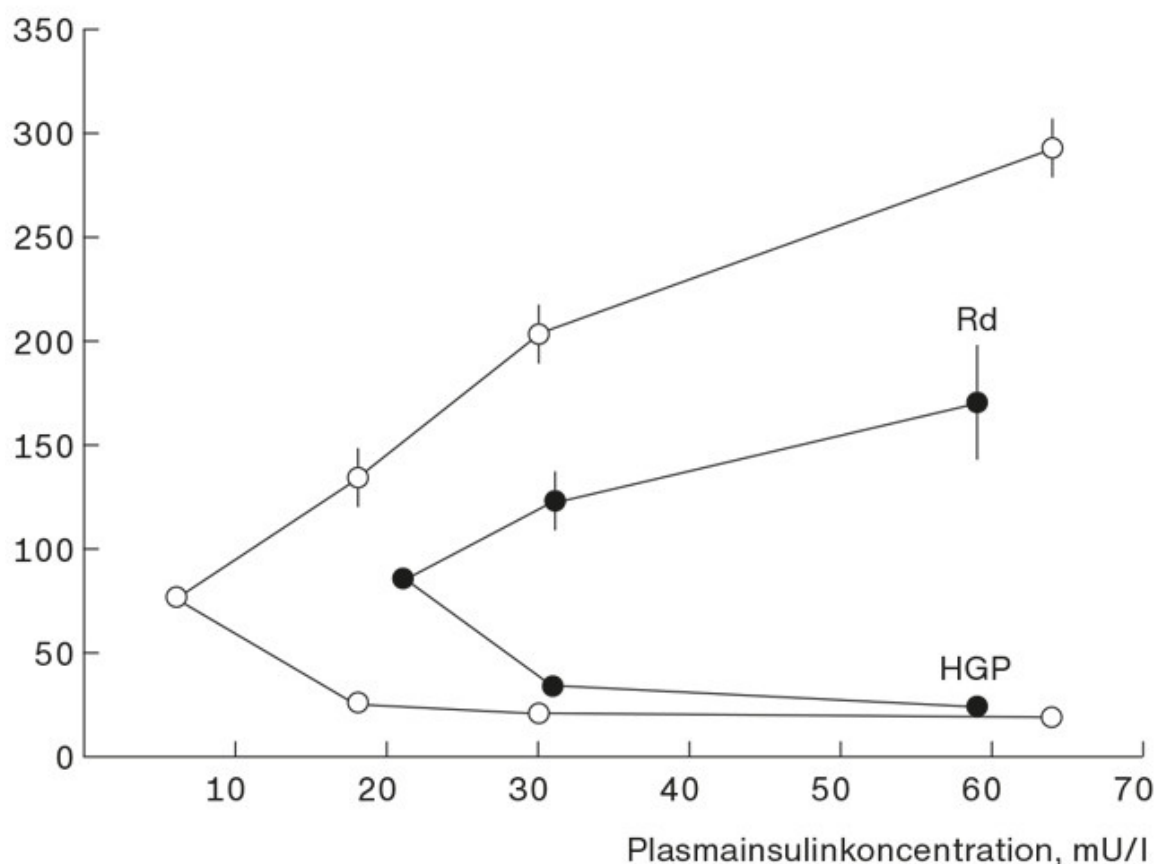
Insulinresistens og hyperinsulinisme er hos personer med normal glukosetolerans to sider af samme mønt. Det betyder, at de metaboliske abnormiteter, man finder hos insulinresistente personer, ofte skal tilskrives hyperinsulinisme. Sammenhængen mellem insulinfølsomheden og insulinniveauerne i plasma beskrives som en hyperbel [2]. Øges graden af insulinresistens, så stiger insulinværdierne kompenserende hos både normale og diabetikere (Figur 1). Denne tætte fysiologiske sammenhæng er vigtig for at opretholde en normal glukose- og fedthomøostase.

## HVORDAN MÅLES INSULINRESISTENS?

Guldstandarden er en hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp kombineret med infusion af et glukosesporstof [3]. **Figur 2** viser den insulinmedierede glukoseoptagelse og hæmningen af den hepatiske glukoseproduktion. Begge ses at være nedsat (insulinresistens) hos patienter med T2D [2]. Kombineres clampen med kalorimetriske målinger af CO<sub>2</sub>-produktionen og O<sub>2</sub>-optagelsen, kan man beregne både den oxidative og nonoxidative glukoseomsætning. Denne teknik anvendes mest til videnskabeligt brug.

**FIGUR 2** En hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp hos normalpersoner i sammenligning med patienter med type 2-diabetes (T2D). Det ses, at den insulinmedierede stimulation (Rd) af glukosedeposeringen og hæmningen af den hepatiske glukoseproduktion (HGP) er nedsat – dette er beviset på insulinresistens [3].

Glukoseomsætning, mg/m<sup>2</sup>/min



● Patienter med T2D.

○ Kontrolgruppen.

I daglig klinik kan man bruge en simple teknik kaldet HOMA2, som baserer sig på måling af niveauerne af fasteplasmaglukose og C-peptid [4]. Vha. en matematisk modulering kan både insulinsekretionen og graden af insulinresistens bestemmes. Denne metode er anvendelig i klinikken, da der findes en computermodel – The

HOMA2 Calculator – til formålet [4]. Modellen giver et overordnet billede af kroppens insulinfølsomhed i basalsituationen og af betacellefunktionen. Metoden anvendes mest videnskabeligt, men denne artikel skulle gerne stimulere til brug af dette nyttige værktøj, idet den nye subfænotypering af patienter med T2D bl.a. baserer sig på HOMA2-kalkulationer [2, 5]. Grænseværdierne for normal insulinsensitivitet i et dansk materiale ses i Figur 1.

Den simpleste metode til estimering af graden af insulinresistens i klinisk praksis er imidlertid måling af niveauerne af fasteplasma-C-peptid og -glukose uden at anvende HOMA2, idet niveauet for C-peptid er forhøjet hos normoglykæmiske patienter med insulinresistens (Figur 1). Der er imidlertid ikke et veldefineret normalområde, idet det afhænger af den anvendte teknik til måling af C-peptid. Det anbefales derfor, at man anvender det lokale ambulatoriums referenceinterval.

Hos personer med diabetes stiger niveauet af C-peptid også ved insulinresistens, men ikke som hos ikkediabetikere, idet patienter med diabetes har en nedsat betacellefunktion. *Wod M et al* har dog tidligere vist, at nyopdagede patienter med T2D for omkring 75% vedkommende fremviser forhøjede fasteplasma-C-peptid-værdier [6]. Nogle har dog en primær betacelledefekt, som gør, at C-peptid-værdierne er nedsatte, selvom de er insulinresistente. Faste-C-peptid-måling er således et vigtigt værktøj i daglig klinik til estimering af graden af insulinresistens, men også til måling af betacellefunktionen. En teknik, der de seneste 15 år har været anvendt på bl.a. Odense Universitetshospital med stor klinisk værdi [6].

## INSULINRESISTENSENS HISTORIE

At insulin har en nedsat effekt på blodglukoseniveauet hos nogle patienter, er ikke en ny opdagelse, men har 85-års fødselsdag i år. Insulinet havde 100-års fødselsdag i 2021, så der gik kun 15 år, hvor man troede, at insulinets tilstedeværelse i klinikken ville løse diabetesens gåde. Det var professor *Harold Himsworth*, som opdagede fænomenet insulinresistens ved at injicere samme mængde insulin ind i diabetespatienter, som indtog samme glukosemængde i kosten [7]. Han fandt, at en gruppe patienter skilte sig ud, nemlig de lidt ældre og overvægtige, hvor insulinet virkede meget dårligt. *Harold Himsworth* kaldte det »insulin insensitivity«, men begrebet insulinresistens blev først introduceret i 1970 af professor *Gerald Reaven* fra Stanford University. Samtidig viste *Gerald Reaven*, at insulinresistens spiller en stor rolle, ikke bare for udviklingen af T2D, men også for udviklingen af kardiovaskulær sygdom [8]. Denne erkendelse var begyndelsen på en ny æra, hvor insulinresistensens patofysiologi og kliniske betydning tog form.

Men det var opdagelsen af insulinreceptoren samme år, som satte fart i beskrivelsen af insulinets cellulære mekanismer. Indtil da havde man ingen anelse om, hvordan insulin virkede på cellulært niveau. Nu ved man, at insulin bindes til en specifik receptor i cellemembranen, og at denne receptor er en tyrosinkinase, som aktiverer en kaskade af fosforyleringer og defosforyleringer intracellulært – insulinsignalet [9, 10]. Det er ikke denne artikels formål at gå i dybden med dette komplicerede netværk af enzymaktiveringer, da det har vist sig, at insulin ændrer fosforyleringen af adskillige proteiner [11].

## INSULINRESISTENSENS PATOFYSIOLOGI

Det er vigtigt at forstå, hvordan insulinresistens opstår. Tvillingestudier viser, at den kan være arvelig, dog med lav konkordans. Men der skal eksogene faktorer til som vestlig livsstil og overvægt, for at insulinresistens bliver klinisk relevant. Meget tyder på, at det er øget lipolyse i fedtcellerne sammen med øget kalorieindtagelse, der udløser høje plasmaværdier af frie fedtsyrer (FFA) og triglycerider, som igen fører til insulinresistens. Fedtceller kan normalt kun vokse til en vis størrelse, og hvis en person ikke kan danne nye fedtceller, vil overskydende fedt aflejres i andre celler. Her er muskel, lever og selv betaceller i stand til at optage FFA, som aflejres og herved

hæmmer insulinsignalet. Dette kaldes ektopisk fedtaflejring og synes at være en af hovedårsagerne til insulinresistens [12]. En hypotese bekræftet ved studier af patienter med medfødt lipodystrofi, som netop ikke kan aflejre fedt fra kosten i de ikkeeksisterende fedtceller og derfor aflejrer det ektopisk. Disse lipodystrofe patienter bliver ekstremt insulinresistente og udvikler metabolisk syndrom, selvom de er normalvægtige.

Vi har haft muligheden for at undersøge to unge italienske piger med en genetisk defekt i lipoproteinlipasen [13]. De havde begge grundet ovennævnte genetiske defekt meget høje plasmatriglyceridværdier, som resulterede i ektopisk fedtaflejring og insulinresistens, som igen medførte fulminant diabetes. En tarmoperation, som shuntede fedt uden om optagelse i tyndtarmen, normaliserede triglyceridværdierne, fjernede fedtet fra de ektopiske depoter i muskler og lever og resulterede i, at diabetes forsvandt! Et eksperiment designet af naturen – og som styrker hypotesen om ektopisk fedtaflejring som årsag til insulinresistens (Tabel 1).

**TABEL 1** De italienske piger – triglyceridinduceret diabetes associeret med lipoproteinlipasedefekt. Sammenhængen mellem plasmatriglyceridkoncentrationen og grad af insulinresistens og plasmaglukoseniveau hos to italienske piger med en mutation i lipoproteinlipasegenet før og efter bariatrisk kirurgi. Til sammenligning vises tilsvarende data for deres søster og forældre, som ikke har mutationen. De to søstre blev behandlet med en operation, som shuntede fedt uden om tyndtarmen og normaliserede plasmatriglycerid, hvorved diabetes forsvandt [13].

	Fasteplasmakoncentration, mmol/l			M-værdi <sup>a</sup> , µmol/min/kg FFM
	triglycerid	insulin	glukose	
Far	3,2	14	4,5	30,5
Mor	2,0	11	4,2	48,5
Søskende 3	1,7	55	4,4	42,5
<i>Søskende 1</i>				
Præoperativ	55,1	416	16,7	6,7
18 mdr. postoperativ	7,4	45	4,6	23,2
<i>Søskende 2</i>				
Præoperativ	29,7	330	15,1	17,5
8 mdr. postoperativ	3,2	40	4,4	30,5

FFM = fedtfri vægt.

a) Et mål for graden af insulinresistens: jo lavere, desto mere insulinresistent er personen.

## DET METABOLISKE SYNDROM

Insulinresistens kan give anledning til alvorlige metaboliske forstyrrelser som glukoseintolerans eller fulminant T2D, dyslipidæmi (højt triglycerid- og lavt HDL-kolesterolniveau) samt essentiel hypertension kaldet »det metaboliske syndrom«, eller som det retteligt burde hedde: »det dysmetaboliske syndrom« [14]. Syndromet menes i dag at kunne tilskrives insulinresistens og intraabdominal fedme. Det er ret udbredt og rammer omkring 20% af en voksen population [15]. Det defineres p.t. ved de ovennævnte komponenter. Man er dog ikke internationalt enig om definitionen.

Der er flere operationelle definitioner, men den klinisk mest relevante er International Diabetes Federations definition, som tager udgangspunkt i: 1) abdominal fedme (livvidde > 94 cm for mænd og 80 cm for kvinder), 2) glukoseintolerans (fasteplasmaglukoseniveau > 5,6 mmol/l), 3) dyslipidæmi (fasteplasmatriglyceridniveau > 1,7

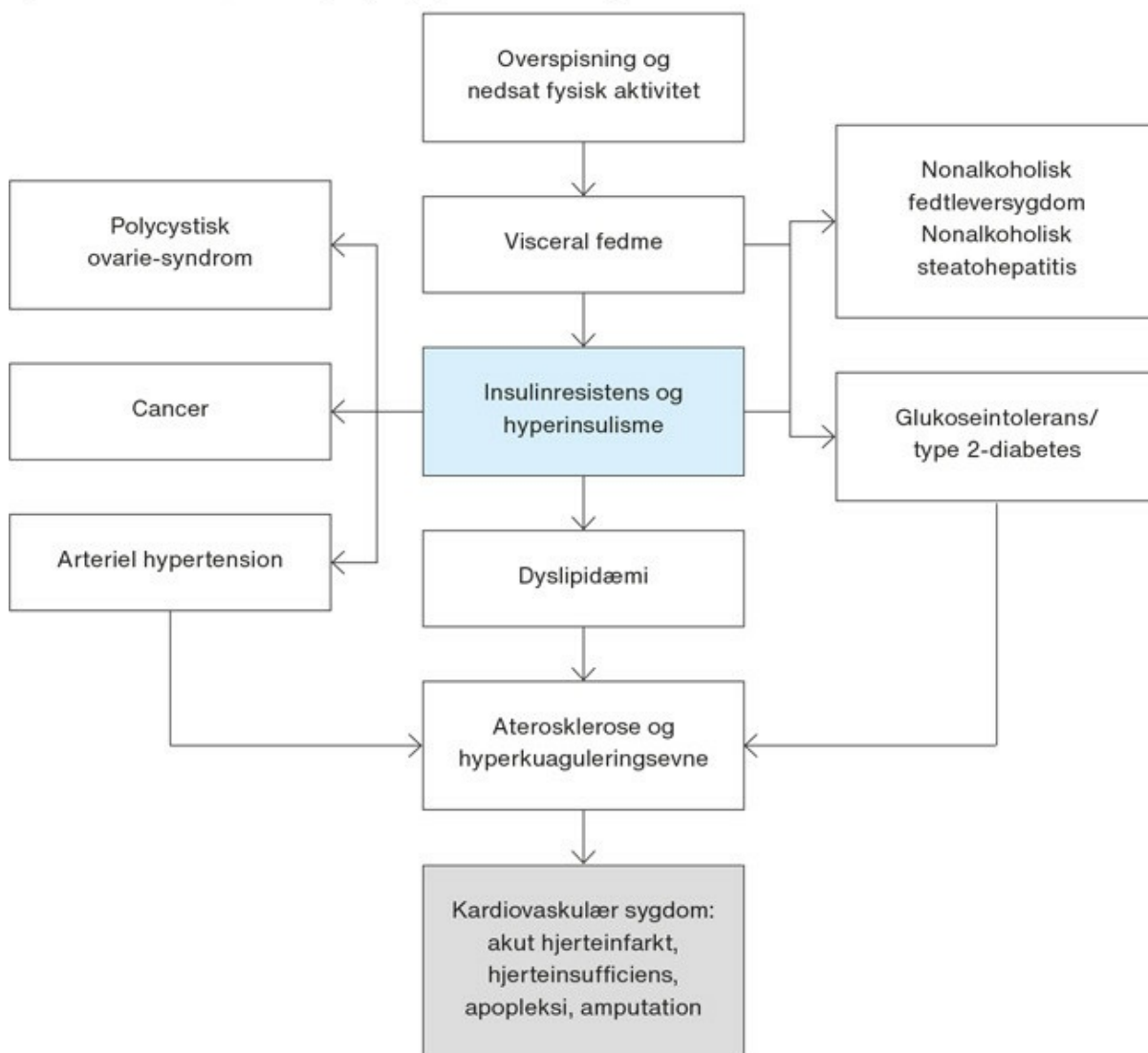
mmol/l og/eller HDL-kolesterol > 1,0 mmol/l for mænd og 1,3 mmol/l for kvinder), 4) arteriel hypertension (systolisk > 135 og/eller diastolisk blodtryk > 85 mmHg).

I den nyeste definition er tilstedeværelsen af abdominal fedme og mindst to af de øvrige komponenter nok til at stille diagnosen metabolisk syndrom [16].

## KONSEKVENSER

**Figur 3** viser syndromets patofysiologi. Insulinresistens hos personer med metabolisk syndrom synes oftest at udvikle sig sekundært til abdominal fedme, hvilket viser sig ved øget abdominalomfang. Abdominal fedme synes at udvikle sig som følge af en livsstil med øget kalorieindtag og nedsat fysisk aktivitet, men mange har også en genetisk disposition. Insulinresistens medfører en kompensatorisk hyperinsulinisme, som også medvirker til udvikling af det fulminante syndrom – glukoseintolerans/T2D, arteriel hypertension og dyslipidæmi, men også en proinflammatorisk tilstand med øget plasminogenaktivatorhæmmer-1, hvilket øger trombosetendensen.

**FIGUR 3** Det metaboliske syndroms patofysiologi (forfatterens model). Abdominalfedme og/eller genetiske faktorer fører til insulinresistens og kompenserende hyperinsulinisme, som kan medvirke til udvikling af glukoseintolerans/type 2-diabetes, arteriel hypertension og dyslipidæmi. Disse metaboliske forstyrrelser disponerer sammen med en øget plasminogenaktivatorhæmmer-1-aktivitet til kardiovaskulær sygdom som f.eks. blodprop i hjertet og hjerteinsufficiens, men også polycystisk ovarie-syndrom.



Alle komponenter kan føre til arteriosklerose, som igen er baggrunden for, at patienterne med metabolisk syndrom udvikler kardiovaskulær sygdom, især koronarsklerose og hjerteinsufficiens. Dyslipidæmien og hyperinsulinismen synes at være hovedårsagerne til, at patienterne med metabolisk syndrom også ofte udvikler steatosis hepatis, der kan udvikle sig til nonalkoholisk steatohepatitis og levercirrose. Insulinresistens er også blevet tillagt en betydning for udvikling af Alzheimers sygdom og for, at mange kvinder udvikler polycystisk ovarie-syndrom. Sidstnævnte skyldes en øgning af androgenproduktionen hos kvinder.

Essentiel hypertension er også en del af det metaboliske syndrom og skyldes, at endotelcellerne bliver insulinresistente og derfor ikke dilateres af insulin. Dette medfører øget perifer modstand [17], men hyperinsulinismen har også en medvirkning, idet den øger tilbage-reabsorptionen af vand og salt i nyrerne, som



ikke er insulinresistente, og det øger væskevolumen [18].

## BEHANDLING AF INSULINRESISTENS

Som nævnt ovenfor kan insulinresistens medvirke til en række alvorlige kliniske sygdomme. Det er derfor vigtigt at diagnosticere og behandle insulinresistens tidligt. Behandlingen af insulinresistens sker bedst ved livsstilsændringer, som mindsker graden af abdominalfedt. Her er kalorierestriktion og øget fysisk aktivitet afgørende, hvilket *Beck-Nielsen et al* viste gennem en simpel kalorierestriktion hos patienter med T2D [19].

Der er adskillige specifikke diætinterventioner, som viser, at alle komponenterne i metabolisk syndrom kan forbedres ved den rette intervention. I den sammenhæng synes middelhavsdiæten at være mest effektiv og let at administrere [20]. Denne diæt baserer sig primært på vegetabiliske produkter og umættet fedt.

For nylig har *Taylor* vist, at en formaliseret lav kaloriediæt (omkring 800 kcal/dag) kan forårsage remission af T2D hos halvdelen af patienterne på et år. Dette kunne forklares ved at reducere graden af ektopisk fedtaflejring i specielt lever og pancreas, som resulterede i en normalisering af insulinresistensen i leveren [21]. En lignende effekt har man set ved kalorierestriktion gennem bariatrisk kirurgi [22].

Er ovennævnte interventioner ikke tilstrækkelige, kan medicinsk behandling af insulinresistens komme på tale. Metformin reducerer graden af insulinresistens og er førstevalg hos diabetikere og hos kvinder med polycystisk ovarie-syndrom [23].

Det oplagte valg til forbedring af insulinfølsomheden er glitazoner, som øger fedtdeponeringen i fedtceller og dermed reducerer graden af ektopisk fedtaflejring. De foreliggende præparater på markedet med de indholdsstoffer kan have bivirkninger i form af hjerteinsufficiens og anvendes i dag hovedsageligt til behandling af fedtlever [24].

Dette er en statusartikel og ikke en formaliseret retningslinje for fremtidig behandling. Når det så er sagt, er det interessant, at nationale retningslinjer for behandling af T2D netop anbefaler at påbegynde behandlingen med livsstilsintervention og opfølgning med metformin, der som beskrevet ovenfor reducerer graden af insulinresistens [25].

## Forebyggelse

Det metaboliske syndrom betegnes også »velfærdssyndromet« og er da også almindeligt i lande med stor velfærd og en livsstil karakteriseret ved nedsat fysisk aktivitet og øget kalorieindtag, men vokser også i udbredelse i udviklingslande. Man bør derfor forsøge at forebygge insulinresistens gennem livsstilsændringer som nævnt ovenfor.

Det har vist sig, at insulinresistens er reversibelt, så der er ingen undskyldning for ikke at tage fænomenet alvorligt [17, 23]. En god indikator for graden af insulinresistens er livvidden, som kan anvendes til screening for insulinresistens. Det er simpelt og billigt, hvorfor målebåndet bør ligge ved siden af blodtrykkapparatet på lægens bord.

## KONKLUSION

Selvom det er 85 år siden, at begrebet insulinresistens først blev beskrevet, er der stadig meget, vi mangler at forstå, men dets patofysiologiske betydning for udviklingen af en række alvorlige sygdomme er åbenbar og bør udnyttes i den daglige klinik til glæde for vore patienter.



**Korrespondance** *Henning Beck-Nielsen*. E-mail: beck-nielsen@dadlnet.dk

**Antaget** 13. september 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 17. oktober 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Taksigelse** *Kristine Melgaard Michailidis*, Steno Diabetes Center Odense, for gennemlæsning

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V07220439

## SUMMARY

### Insulin resistance

Henning Beck-Nielsen

Ugeskr Læger 2022;184:V07220439

Insulin resistance is an essential metabolic phenomenon that plays an important part in the pathophysiological development of a number of common diseases, such as obesity, type 2 diabetes, arterial hypertension, polycystic ovary syndrome, Alzheimer's disease, fatty liver disease, and several types of cancer. It is therefore important for the clinician to understand the nature of insulin resistance. The purpose of this article is to provide a status of today's knowledge on the subject that applies to diagnosis and treatment of patients with insulin resistance in the daily clinic.

## REFERENCER

1. Kahn CR. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*. 1978;27(12 Suppl 2):1893-902.
2. Stidsen JV, Henriksen JE, Olsen MH et al. Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: a clinical classification tool. *Diabetes Meta Res Rev*. 2018;34(5):e3005.
3. Staehr P, Hother-Nielsen O, Levin K et al. Assessment of hepatic insulin action in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2001;50(6):1363-70.
4. Hill NR, Levy JC, Matthews DR. Expansion of the homeostasis model assessment of beta cell function and insulin resistance to enable clinical trial outcome modeling through the interactive adjustment of physiology and treatment effects: iHOMA2. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2324-30.
5. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-369.
6. Wod M, Yderstræde KB, Halekoh U et al. Metabolic risk profiles in diabetes stratified according to age at onset, islet autoimmunity and fasting C-peptide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;134:62-71.
7. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1594-8.
8. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
9. Freychet P, Roth J, Neville Jr DM. Insulin receptors in the liver: specific binding of (125 I) insulin to the plasma membrane and its relation to insulin bioactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(8):1833-7.
10. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Bagger JP, Sorensen NS. The insulin receptor in normal and obese persons. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1976;83(3):565-75.
11. Kahn CR. 100 Years of progress in understanding insulin, its mechanism of action, and its roles in disease and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2021;52:101318.
12. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(2):139-43.
13. Mingrone G, Henriksen FL, Greco AV et al. Triglyceride-induced diabetes associated with familial lipoprotein lipase

- deficiency. *Diabetes*. 1999;48(6):1258-63.
14. Beck-Nielsen H. *The metabolic syndrome: pharmacology and clinical aspects*. Springer Link, 2013.
  15. Jurkovičová J, Hirosová K, Vondrová D et al. The prevalence of insulin resistance and the associated risk factors in a sample of 14-18-year-old Slovak adolescents. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):909.
  16. Olatunbosun ST. What are the IDF diagnostic criteria for metabolic syndrome?, 2020. <https://www.medscape.com/answers/122501-191547/what-are-the-idf-diagnostic-criteria-for-metabolic-syndrome> (15. mar 2022).
  17. Jia G, Sowers JR. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease. *Hypertension*. 2021;78(5):1197-1205.
  18. Skøtt P, Hother Nielsen O, Bruun NE et al. Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia*. 1989;32(9):694-9.
  19. Beck-Nielsen H, Pedersen O, Lindskov HO. Normalization of the insulin sensitivity and the cellular insulin binding during treatment of obese diabetics for one year. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1979;90(1):103-12.
  20. Papakonstantinou E, Oikonomou C, Nychas G, Dimitriadis GD. Effects of diet, lifestyle, chrononutrition and alternative dietary interventions on postprandial glycemia and insulin resistance. *Nutrients*. 2022;14(4):823.
  21. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):726-736.
  22. Wolfe BM, Kvach E, Eckel RH. Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circ Res*. 2016;118(11):1844-55.
  23. Misso ML, Teede HJ. Metformin in women with PCOS, cons. *Endocrine*. 2015;48(2):428-33.
  24. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2297-307.
  25. Hansen KB, Kristensen JK, Balasubramaniam K et al. *Type 2 Diabetes, 2011 (rev. 2021)*. <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-melitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/> (15. mar 2022).