

Generaliserte ødemer ved insulinbehandling av nyoppdaget diabetes mellitus

Utvikling av ødemer etter oppstart av insulinbehandling er en sjelden komplikasjon og forekommer særlig når store doser insulin i forhold til kroppsvikt anvendes. Patofysiologien er uklar.

I denne artikkelen beskriver vi to jenter med nyoppdaget diabetes som begge utviklet generaliserte ødemer etter oppstart av insulinbehandling.

Pasient 1 var en 13 år gammel jente med et vekttap på 15 kg i løpet av seks måneder, polydipsi og polyuri. Hun hadde ved innleggelse ankelødemer, tørr, skallende hud, vekt 31,6 kg, blodglukose 60 mmol/l, uten ketoacidose. For å oppnå normoglykemi trengte hun insulin doser på over 2 IE/kg/døgn. Hun utviklet gradvis generaliserte ødemer med en vektøkning på 20 kg over to uker. Behandling med diuretika og efedrin hadde ingen merkbar effekt. Ødemene forsvant gradvis, og pasienten ble utskrevet etter en måned med et insulinbehov på 2 IE/kg/døgn.

Pasient 2 var en 14 år gammel jente. Hos henne debuterte sykdommen med nedsatt syn over et halvt år. Utredningen viste katarakt i begge øyne og blodglukose 20,7 mmol/l. Hun hadde normale serum-elektrolytter og ingen ketoacidose. Etter oppstart av insulinbehandling (opp til 1,5 IE/kg/døgn) utviklet hun generaliserte ødemer, med en vektøkning på 8,5 kg over ni dager. Hun fikk behandling med diuretika, uten effekt. Ødemene forsvant i løpet av en måned.

Ingen av pasientene hadde proteinuri, leversvikt eller hyperaldosteronisme. Begge fikk forbigående nevralgiske smerter i underekstremitetene.

Ett av de presenterte tilfellene av nyoppdaget diabetes og generalisert ødem understøtter sammenhengen mellom uttalt vekttap og store insulin-doser slik det blir foreslått i litteraturen. Denne sammenhengen er likevel ikke obligatorisk slik det andre presenterte tilfellet viser.

Utvikling av ødemer etter oppstart av insulinbehandling ble først beskrevet av Leifer i 1928 (1). Det finnes relativt få tilfeller omtalt

Pétur B. Júlíusson
pjul@haukeland.no

Robert Bjerknes
Oddmund Søvik
Barneklivnikken
Haukeland Sykehus
5021 Bergen

Per Helge Kvistad
Barneavdelingen
Sentralsjukehuset i Sogn og Fjordane
6800 Førde

Júlíusson PB, Bjerknes R, Søvik O, Kvistad PH.

Generalised oedema after initialised insulin treatment in newly diagnosed diabetes.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 919–20.

Background. Generalised oedema after introducing insulin therapy is an infrequent complication, usually appearing when large doses are used in underweight patients. The pathophysiology is unclear.

Materials and methods. Two patients from two different hospitals are presented by case histories. A limited literature search was performed.

Results. Patient 1. A 13-year-old girl was admitted with polyuria and polydipsia and a weight loss of 15 kg over six months. She had ankle oedema, dry scaling skin, weight 31.6 kg (2 kg below 2.5th centile), marked hyperglycaemia (60 mmol/l), and ketonuria without acidosis. After one day with insulin infusion she was treated with subcutaneous injections, reaching after a few days a dose of 2 U/kg/day. She gradually developed generalised oedema and gained 20 kg over two weeks. From day 8 after admission she was treated with furosemide and from day 16 also with ephedrine. S-albumin reached a nadir of 25 g/l. The oedema gradually disappeared. The patient was discharged after one month, weighing 42 kg, and with a daily insulin dose of 88 U. Patient 2. A 14-year-old girl presented with decreased vision over a period of six months. She felt otherwise healthy and had no weight loss. Bilateral cataract and hyperglycaemia (20.7 mmol/l) were detected. There were normal serum electrolytes and no acidosis. After administration of insulin (increased up to 1.5 U/kg/day) she gradually developed generalised oedema, gaining 8.5 kg over nine days. S-albumin fell from 36 g/l to 28 g/l. She was treated with furosemide and the oedema gradually disappeared in the course of one month. None of the patients had proteinuria, liver failure or hyperaldosteronism, but both experienced transient and unexplained muscle pain and neuralgic pain in the legs.

Interpretations. One of the cases with newly diagnosed diabetes and generalised oedema presented here, supports suggestions in the literature of an association between marked weight loss and large insulin doses. However, as shown by the other case presented, this association is not obligate.

i litteraturen, og det er hovedsakelig rapportert voksne pasienter (2–7), men også barn (8, 9). Ødemene utvikles særlig når pasienten gis store doser insulin i forhold til kroppsvikt. Dette gjelder for eksempel pasienter med nyoppdaget diabetes eller etter økning av dosen ved kjent diabetes men også ved underernæring (4, 9). Kronisk overbehandling med insulin kan også føre til ødemutvikling (10). Ødemene er forbigående og kommer sjelden tilbake, men de kan være uttalt – med hjertesvikt, ascites og pleuravæske (9). De forekommer hovedsakelig ved type 1-diabetes, men er også beskrevet ved insulinbehandlet type 2-diabetes (5).

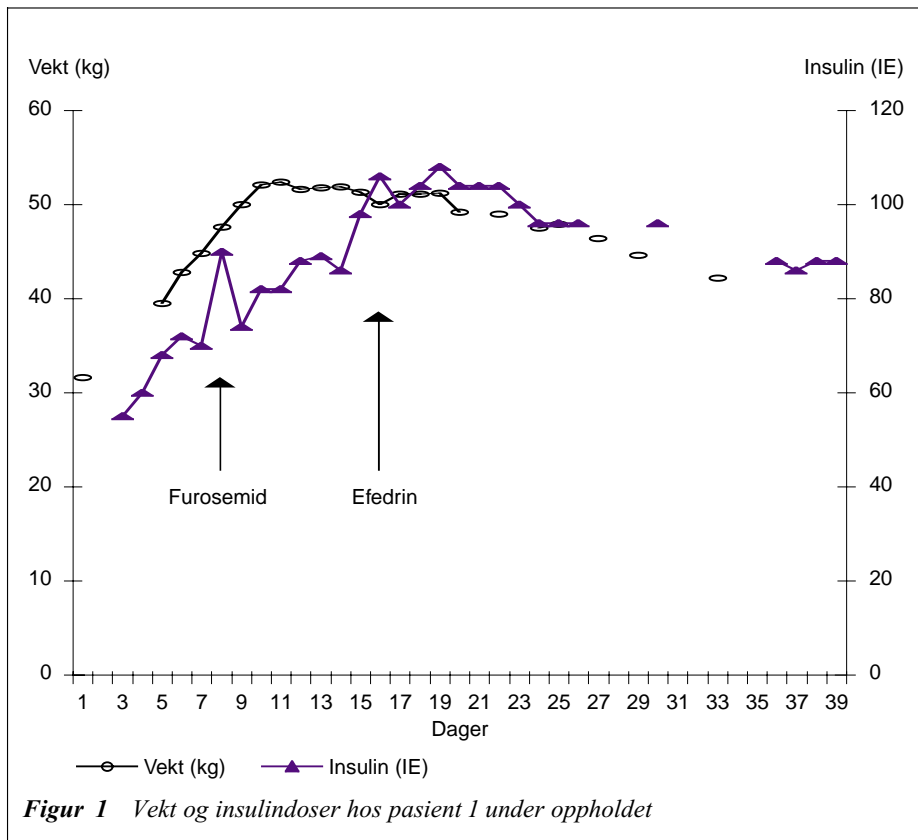
Vi beskriver her to jenter på 13 og 14 år med nyoppdaget diabetes. Begge utviklet ødemer etter oppstart av insulinbehandling.

Pasient 1. En 13 år gammel jente ble innlagt med polyuri, polydipsi og et vekttap på 15 kg i løpet av seks måneder. Den påfallende avmagringen hadde vakt mistanke om spiseforstyrrelse og diabetesdiagnosen var ikke stilt. Ved innleggelsen hadde hun ankelødemer, huden var tørr og skjellende, vekten 31,6 kg (2 kg under 2,5-percentilen), høyden 153 cm og kjønnsutviklingen svarte til stadium B2 og P2 i Tanners tabell for kjønnsmodning. Laboratorieprøver viste følgende resultater: blodglukose 60 mmol/l, s-natrium 123 mmol/l, s-kalium 4,1 mmol/l, s-osmolalitet 321 mosmol/kg, s-albumin 42 g/l og prealbumin 0,15 g/l (0,18–0,40 g/l). Hun hadde ketonuri, men ikke metabolsk acidose. Det forelå ikke proteinuri, tegn til leversvikt eller hyperaldosteronisme.

Initialt fikk hun intravenøs væskebehandling med NaCl 9 g/l (70 ml/t) og insulin (0,05 IE/kg/t), men etter 12 timer gikk man over til subkutan insulinbehandling og peroral væske. Hun hadde fri tilgang til mat, og insulin dosene måtte gradvis økes til maksimum 108 IE på dag 19 (fig 1). Hun utviklet etter hvert generaliserte ødemer og økte 20 kg i vekt i løpet av to uker. S-albuminnivået sank til bunnverdien, 25 g/l, etter en uke og ble deretter gradvis normalisert. S-natriumnivået var normalt fra dag 2. Fra åttende dag ble hun behandlet med furosemid 120 mg/dag, redusert til 60 mg/døgn fra 15. dag. Fra 16. dag ble hun behandlet med efedrin 10 mg tre ganger daglig per os. Disse medisinene hadde ikke merkbar effekt. Røntgen thorax tatt to uker etter innleggelse viste lett grad av pleuravæske. EKG var normalt. Ødemene forsvant gradvis, og pasienten ble utskrevet etter en måned. Hun veide da 42 kg og trengte 88 IE insulin daglig.

Fra andre uke etter innleggelsen var pasienten i økende grad plaget av smerter i nakken og lumbalområdet samt nevralgiske smerter i underekstremitetene. Nevrologisk undersøkelse var normal. Hun fikk fysioterapi og smertestillende medikamenter. To måneder etter utskrivning var disse symptomene borte.

Pasient 2. En tidligere frisk 14 år gammel jente som hadde hatt nedsatt syn i et halvt år. Øyeundersøkelse viste bilateral katarakt, og ytterligere utredning viste hyperglykemi (20,7 mmol/l) uten



Figur 1 Vekt og insulin doser hos pasient 1 under oppholdet

tegn til dehydrering, acidose eller vektuttap. Hennes serum-elektrolyttverdier var normale. Hun var 154 cm høy, veide 39,3 kg (10–25-percentilen) og kjønnsutviklingen svarte til Tanner-stadium B2 og P2. Etter oppstart av insulinbehandling utviklet hun gradvis generaliserte ødemer, med en vektøkning på 8,5 kg over ni dager. Maksimal døgndose av insulin var 90 IE. S-albuminnivået gikk ned fra 36 g/l til 28 g/l. Hun fikk behandling med furosemid fra niende dag etter innleggelsen. Ødemene forsvant gradvis i løpet av en måned. Det forelå ikke proteinuri, leversvikt eller hyperaldosteronisme.

En måned etter innleggelsen fikk hun intense brennende følelser i begge underekstremitetene med hyperestesi. Det var ingen objektive nevrologiske funn. Hun ble behandlet med karbamazepin og antidepressiver med noe effekt. En måned senere var smertene forsvunnet.

Diskusjon

Patogenesen ved generaliserte ødemer etter oppstart av insulinbehandling er omdiskutert. Det har vært foreslått at insulin reduserer nyreutskillingen av natrium (11, 12) og øker vaskulær permeabilitet (13). DeFronzo og medarbeidere (11) viste at reduksjon i natriumutskillingen skyldtes økt natriumopptak i de distale nefroner. Det har også vært rapportert at intravenøs insulin fører til reduksjon av intravaskulært albumin og plasmavolum (7, 13). I rottestudier har man påvist økning i vaskulær permeabilitet (14), og reversibel proteinuri har vært beskrevet etter eksessiv insulinadministrering (7).

Behandlingen har bestått av diuretika, saltrestriksjon og efedrin. Diuretika har ikke vist seg å være effektive (5, 7). Efedrin har hatt effekt hos noen pasienter, og den antatte

mekanismen er pressoreffekt på de afferente glomerulære arteriolene som fører til reduksjon i reninproduksjonen (5).

Pasient 1 fikk ødemer etter oppstart av behandling med insulin i relativt høye doser (over 2 IE/kg/døgn) noe som tydet på insulinresistens. Vurdert i ettertid er det mulig at insulin dosen kunne vært redusert med begrenset matinntak. Pasienten representerer en uvanlig presentasjon av diabetes med påfallende vektuttap over måneder uten ketoacidoseutvikling. Pasientens avmagring og underernæring har sannsynligvis økt tendensen til ødemutvikling, og klinisk er det likhetstrekk med de underernærte afrikanske pasientene beskrevet av Haddock og Shaper (4, 9). S-albuminnivået var marginalt lavt ved innleggelsen, til tross for dehydrering, men falt til 25 g/l etter oppstart av insulinbehandling. Muligens gjenspeiler dette fall i s-albuminnivået kapillærlekkasje. Selv om pasient 2 ikke hadde vektuttap før innleggelsen, var albuminverdien noe lav (36 g/l). Dette kan tyde på underernæring, men også her falt s-albuminnivået etter oppstart av insulinbehandling. Vi kunne ikke påvise hyperaldosteronisme hos våre pasienter, heller ikke så vi effekt av efedrin hos pasient 1. Vi observerte ingen effekt av furosemid.

En assosiasjon mellom nevralgiske smerter og insulinødem har vært beskrevet hos japanske pasienter med mitokondriell diabetes (15, 16). Våre pasienter viste ingen tegn til mitokondriell diabetes, verken anamnestic eller klinisk. Vi kjenner ikke til noen sammenheng mellom katarakt og insulinødem.

Rasjonell forebygging og terapi av generaliserte ødemer etter oppstart av insulinbehandling krever bedre kjennskap til patofysiologien.

Litteratur

1. Leifer A. A case of insulin edema. JAMA 1928; 90: 610–1.
2. Bleach NR, Dunn PJ, Khalafalla ME, McConkey B. Insulin edema. BMJ 1979; 2: 177–8.
3. Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin edema. Postgrad Med J 1986; 62: 665–8.
4. Haddock DRW. Diabetes mellitus and its complications in Dar es Salaam. East Afr Med J 1964; 41: 145–55.
5. Hopkins DFC, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. Diabetes Care 1993; 16: 1026–8.
6. Marthedal NJ, Larsen KE, Haugsted P. Insulin-induced edema. Ugeskr Læger 1982; 144: 244.
7. Wheatley T, Edwards OM. Insulin edema and its clinical significance: metabolic studies in three cases. Diabetic Medicin 1985; 2: 400–4.
8. Lwo FS, Lee YJ. Insulin edema in a diabetic child. J Formos Med Assoc 1995; 94: 509–11.
9. Shaper AG. The insulin-edema syndrome in African diabetic subjects. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine 1966; 60: 519–25.
10. Rosenbloom AL, Giordano BP. Chronic overtreatment with insulin in children and adolescents. Am J Dis Child 1977; 131: 881–5.
11. DeFronzo RA, Cooke R, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. J Clin Invest 1975; 55: 845–55.
12. Saudek CD, Boulter PR, Knopp RH, Arky RA. Sodium retention accompanying insulin treatment of diabetes. Diabetes 1974; 23: 240–6.
13. Gundersen HJG, Christensen NJ. Intravenous insulin causing loss of intravascular water and albumin and increased adrenergic nervous activity in diabetes. Diabetes 1977; 26: 551–7.
14. Garcia-Leme J, Böhm GM, Migliorini RH, De Souza MZA. Possible participation of insulin in the control of vascular permeability. Eur J Pharmacol 1974; 29: 298–306.
15. Suzuki Y, Kadowaki H, Taniyama M, Kadowaki T, Katagiri H, Oka Y et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) mutation; case reports. Diabetes Res Clin Pract 1995; 29: 137–42.
16. Suzuki Y, Kadowaki H, Katagiri H, Suematsu M, Atsumi Y, Hosokawa K et al. Posttreatment neuropathy in diabetics with mitochondrial tRNA^{Leu} mutation. Diabetes Care 1994; 17: 777–8.

Bokomtaler

980 Wiggen G
Quando corpus morietur...

950 Berger J, Mohr J
A fortunate man

