

STRESS, NEUROENDOKRIN REGLERING OCH DIABETES

Diabetes är inte bara en biologisk störning utan i hög grad ett tillstånd med påverkan, primärt eller sekundärt, av den psykosociala livssituationen. En negativt förändrad livssituation kan påverka den metabola kontrollen hos patienter med följsamhet till givna ordinationer avseende kost, motion och mediciner. Det kan också förekomma direkteffekter av stress på metabolismen via neuroendokrina reaktioner.

Åtgärder från samhällets sida är av betydelse för en minskad risk för kronisk sjukdom och dålig prognos vid diabetes.

Psykosociala faktorer har tidigare påvisats vara av betydelse för långtidsresultat i form av morbiditet och mortalitet vid diabetes, både insulinberoende diabetes [1, 2] (IDDM) och icke-insulinberoende diabetes (NIDDM). Kliniskt ser man ibland hur dålig glukosmetabol kontroll hos diabetiker kan influeras av oro och negativ livsstil. Detta kan yttra sig som varianter av s k brittle diabetes. Bidragande faktorer kan då vara dålig sjukdomsanpassning och bortträngning, provtagningsneuros, samt »white coat hyperglycaemia», ett fenomen hos patienter med normala glukosprov i hemmiljö men oftast förhöjda sådana vid besök på mottagningen [3]. Man har också i epidemiologiska studier kunnat påvisa en ökad förekomst av övervikt, och därmed diabetes, hos psykosocialt belastade och utsatta individer.

Biologiska samband mellan psykosocial stressbelastning och störd glukosmetabolism kan tänkas bero på **direkta effekter av stress:**

- påverkan av insulinantagonistiska

hormon (katekolaminer, kortisol, GH, glukagon),

- sympatikusaktivering med en förhöjning av fria fettsyror och därav följande påverkan på såväl levermetabolism som perifer insulinkänslighet och glukosupptag,
- sympatikusinhibering av beta-cellfunktion, samt

indirekta effekter av stress:

- ökat kaloriintag, övervikt, bukfetma (hyperkortisolemi),
- minskad motion, försämrad kapillarisering i skelettmuskulatur, ökad insulinresistens,
- rökning och ökat alkoholintag med sekundär metabol rubbning,
- sänkt gonadfunktion (s k defeat reaction) med rubbad hypotalamisk-hypofysär-gonadal axel och därmed sekundära metabola effekter.

Det biologiska svaret på stressbelastning bestäms av mängden, intensiteten och durationen av den aktuella stresspåverkan, känsligheten/resistensen hos individen (salutogenes) samt reparationspotentialen i biologiska system. Det är således av intresse att även kunna studera olika försvarssystem, biologiskt och psykologiskt bemästrande (coping), hos diabetiker som utsätts för stressbelastning.

Socioekonomisk bakgrund samt vårdstruktur

Psykosociala faktorer kan dessutom påverka diabetessjukdomen via patientens socioekonomiska villkor och utbildningsnivå. Därtill kommer faktorer som vårdens struktur i form av tillgänglighet och utnyttjandegrad, vilket kan variera med patientens sociala bakgrund. Detta kan sedan få effekter på graden av metabol kontroll samt på sikt uppkomsten av diabeteskomplikationer. Könsskillnader i dessa variabler för bl a diabetiker belyses i en aktuell statlig utredning om bemötande av kvinnor och män inom hälso- och sjukvården (SOU 1996:133). Där framgår att kvinnliga diabetiker ofta är mindre nöjda med den vård de får än vad manliga diabetiker är.

Man har under senare år beskrivit två

olika neuroendokrina typreaktioner vid stressbelastning, vilka kan få metabola effekter. »Defence (alarm reaction)» med sympatikusaktivering, metabol mobilisering, hemodynamisk påverkan samt hög puls. »Defeat reaction» med kortisolstegring, gonadpåverkan med sänkning av könshormon, samt hemodynamiskt ett förhöjt perifert kärlmotstånd.

Det finns även blandformer av dessa typreaktioner med varierande metabola och endokrina effekter. Man kan därvidlag försöka särskilja akuta och mer kroniska effekter på glukosmetabolismen.

Det finns belägg för hur katekolaminer via infusion eller reflektorisk aktivering kan inducera insulinresistens i skelettmuskulatur samt öka lipolys och höja nivåerna av fria fettsyror [4]. Detta leder till hyperglykemi. En översikt om hur insulinkänslighet kan variera hos IDDM och NIDDM vid experimentell sympatikusaktivering finns i Erik Mobergs avhandling (1994). Där ingår ett försök med akut mental stress (Colour word test) som kunde inducera insulinresistens och hyperglykemi hos IDDM-patienter [5]. En annan studie kunde dock inte finna samband mellan psykologiska personlighetsvariabler, »hostility», och självrapporterad stress samt insulinkänslighet [6], varför dessa frågor inte är helt klarlagda ännu. Kronisk psykosocial stress uppvisade dock ett samband med högre HbA_{1c}-nivåer hos insulinbehandlade patienter med dålig följsamhet [7], varför tidsaspekten kan vara betydelsefull.

Man får dock inte alltid se förväntade patienteffekter. Sålunda sågs ingen inverkan på glukosmetabol kontroll hos IDDM, trots effekter på insulinantagonistiska hormon, vid korttidsförsök med laboratoriestress [8]. Man tror att stress påverkar blodflödet vid injektionsstället för insulin och att detta sedan har en möjlig betydelse för glukossvaret under stressbelastning [9, 10]. Fler studier behövs därför inom detta område.

Personlighetens betydelse

Hypoglykemi kan, liksom hyperglykemi, vara associerad med stressbelast-

Författare

PETER NILSSON

docent, distriktsläkare, institutionen för samhällsmedicinska vetenskaper, Lunds universitet.

ning, och man har påvisat samband mellan korttids laboratoriestress och hypoglykemi hos vissa patienter. Detta kan bero på att man ser varierande glukosvar på stress hos sk typ A- eller typ B-individer, beskrivet främst hos IDDM [11]. Typ A-personer är ofta på »högvarv» i sina liv med dålig stresstolerans samt ökad fientlighet mot sin omgivning, framför allt i trängda situationer. Detta leder vanligen till hyperglykemi vid belastning medan en motsatt tendens ses hos typ B-individer [11].

Sedan länge har man känt till akuta sk vitrockseffekter på blodtrycket, dvs när en läkare mäter blodtrycket på en patient och får högre värden än när en sjuksköterska mäter. Detta fenomen kan ha relevans även i diabetessammanhang. I en populationsstudie av glukostolerans hos befolkningen på Tanzanias landsbygd [12] fann man således att sympatikusaktivering kunde förklara en initialt hög prevalens av nedsatt glukostolerans. Vid ombelastning efter en vecka reducerades prevalensen med 76 procent, och dessa patienter blev åter normalt glukostoleranta, ett exempel på »white coat hyperglycaemia» [3, 12].

Ett annat problem är att neurotisering och oro sekundärt till diabetessjuk-

domen kan leda till problem med överdriven provtagning och svårigheter med insulininjektioner [13, 14]. Detta kan påverka livskvaliteten negativt och det finns studier som påvisat att patienter med rigorös diabeteskontroll mår sämre [15], även om detta motsägs av andra studier [16]. Man kan tänka sig att människor med olika personlighetsprofiler reagerar olika på en kronisk sjukdom som diabetes, och att tvångsmässiga och dependenta drag finns överrepresenterade bland personer med mycket långt driven metabol kontroll.

En studie från USA har visat att följsamhet till ordination samt omfattning av egenkontroll hos IDDM-patienter inte står i något självklart positivt förhållande till graden av metabol kontroll [17]. Här kan sannolikt olika personlighets- och stressfaktorer spela en viktig roll för resultat på lång sikt.

Omfattande rökning kan utveckla NIDDM

Rökning är ett beteende som ofta sammankopplas med psykosocial stressbelastning. Hyperglykemi kan ses om en patient har rökt eller utsatts för stress före ett oralt glukostoleranstest varför detta under sådana omständighe-

Stress leder ofta till minskad motion, rökning och ökat alkoholintag. Den psykosociala livssituationen är alltså en viktig faktor vid diabetes.

ter bör göras om för en säkrare diagnos. Omfattande rökning är också en faktor som på sikt är associerad till en bestående försämring av glukostolerans och rent av utveckling mot NIDDM [18-20]. Detta kan tänkas bero antingen på neuroendokrina effekter av rökning, med sympatikusaktivering och hyperkortisolemi, eller på association mellan rökning och vissa personlighetsvariabler samt negativ livsstil hos rökare, t ex dålig fysisk kondition och ohälsosam kost.

Kroniska effekter av stress och diabetes

Kronisk stressbelastning kan sannolikt också påverka risk för och vidare förlopp av diabetessjukdomen. Ibland kan det dock vara svårt att särskilja primära från sekundära effekter. För att belysa detta har man bl a studerat psykosocial situation hos barn med IDDM (N=89) och jämfört med friska kontrollbarn (N=53) avseende psykosocial anpassning och subjektivt välbefinnande. Initialt var barn med IDDM mer de-

primerade, mer dependenta och mer tillbakadragna än kontrollerna. Ett år efter diagnos fann man ingen skillnad mellan grupperna vad gäller psykosocial anpassning, medan IDDM-barn efter två år upplevde dubbelt så mycket depression och anpassningsproblem som jämnåriga kontroller [21].

Stress under de två första levnadsåren ökar risken att senare, efter flera år, insjukna i IDDM enligt en aktuell svensk fall-kontrollstudie [22]. Man undersökte retrospektivt 67 fall med IDDM-insjuknande mellan 0 och 14 år samt 61 matchade friska kontroller. I en stegvis multipel regressionsanalys fann man att negativa livshändelser under de två första levnadsåren ökade risken att få IDDM och att såväl premorbida beteendeproblem hos barnet som förekomst av en hierarkisk, dysfunktionell familjestruktur ytterligare förstärkte denna risk.

Fetal påverkan och risk för NIDDM

Det verkar således som om tidiga livserfarenheter, biologiska och psykologiska, kan betyda något för långtidrisken i flera sjukdomar, däribland diabetes. Ett annat exempel på långtidseffekter och diabetesrisk är samband mellan negativ påverkan under graviditet, till följd av bl a malnutrition och beta-cellstress, med en intrauterin tillväxthämning och senare i livet ökad risk att utveckla NIDDM [23, 24]. Härvidlag har man även diskuterat möjliga effekter av en störning på glukokortikoidregleringen i den fetoplacentära enheten [25]. Huruvida detta kan påverkas av stress effekter på modern under graviditet är inte klarlagt.

Prematurt åldrande

Diabetes, liksom rökning och aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom, är modeller för ett påskyndat biologiskt åldrande i kroppens olika vävnader. Detta har sedan en betydelse för komplikationer och tidig mortalitet. Vid diabetes ökar glykeringsgraden på grund av intermittent hyperglykemi med därav följande tendens till tvärbinding av olika proteiner samt bildandet av så kallade advanced glycosylation end (AGE) products, vilket påverkar struktur i både bindväv och vävnader i olika organsystem till bl a nedsatt elasticitet [26]. Denna process, fastän mindre uttalad, anses även ingå som en komponent i ett normalfysiologiskt åldrande. Det betyder att diabetes sjukdomen kan ses som ett uttryck för påskyndat biologiskt åldrande, något som man terapeutiskt även försöker närma sig med farmakologiska behandlingsmöjligheter skilda från traditionell antidiabetisk behandling [27].

Kronisk psykosocial stressbelast-

ning har på ett motsvarande sätt ansetts kunna påskynda ett tidigt åldrande, sannolikt genom inverkan på metabola system [28]. Man har under senare tid sålunda diskuterat samband mellan stresspåverkan och effekter på metabolismen via den hypotalamiska-hypofysära-adrenala-gonadala axeln med bl a sviktande gonadfunktion som följd [29]. I en studie av medelålders danska män fann man sålunda att individer med psykosociala problem uppvisade olika biologiska avvikelser motsvarande ett tidigt manligt åldrande, jämfört med individer utan denna belastning. Fynden var oberoende av exponering för alkohol och tobak [30].

Diabetes och social klass

Tidigare studier har kunnat påvisa att det föreligger ett samband mellan social klass, diabetes och distribution av olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom [31, 32]. Sådana sociala klassrelaterade faktorer kan även vara av betydelse för långtidsprognosen vid IDDM [2]. Egna registerstudier vid Institutionen för samhällsmedicinska vetenskaper, Lund, har påvisat en association mellan diabetes, kön och social klass så att diabetiska kvinnor med låg utbildning har en förhöjd mortalitet jämfört med män i liknade situation [33]. Detta visar att epidemiologiska fynd på makronivå avseende sjukdom och social stress kan vara relevanta för förståelsen av prognosen vid diabetes.

Sammanfattning

Epidemiologiska fynd talar för betydelsen av psykosociala faktorer för långtidsresultat och mortalitet vid diabetessjukdom. Det föreligger även flera studier som experimentellt eller kliniskt kan påvisa samband mellan psykosocial stress och metabol påverkan hos diabetiker. En dålig acceptans av diabetes sjukdom försämrar också följsamheten med behandlingen hos vissa patienter med psykosociala problem. Diabetesvården måste därför ha ett gott psykosocialt omhändertagande av diabetikern och dennes familj som målsättning. Detta inkluderar råd om livsstil och stresshantering.

Samhälleliga åtgärder är sannolikt av stor betydelse för att minska risken för kronisk sjukdom och en dålig prognos vid diabetes. Ökande hälsoklyftor i befolkningen, enligt publicerade folkhälsorapporter, och försämrade ekonomiska villkor för diabetiker kan tänkas få skadliga medicinska följder för denna patientgrupp och bör därför påtalas och motarbetas.

Referenser

1. Davies WK, Hess GE, Hiss RG. Psycho-

social correlates of survival in diabetes. *Diabetes Care* 1988; 11: 538-45.

2. Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH for the EURODIAB IDDM Complications Study Group. The relationship between socio-economic status and diabetes control and complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 423-30.
3. Campbell LV, Ashwell SM, Borkman M, Chisholm DJ. White coat hyperglycaemia: disparity between diabetes clinic and home blood glucose concentrations. *BMJ* 1992; 305: 1194-6.
4. Brandi LS, Santoro D, Natali A, Altomonte F, Baldi S, Frascerra S et al. Insulin resistance and stress: sites mechanisms. *Clin Sci* 1993; 85: 525-35.
5. Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U. Acute mental stress impairs insulin sensitivity in IDDM patients. *Diabetologia* 1994; 37: 247-51.
6. Phillip P, Facchini FS. Self-perceived stress, hostility, and insulin resistance: lack of association. *Diabetes Care* 1995; 18: 1198.
7. Peyrot MF, McMurry JF. Stress buffering and metabolic control. The role of coping styles. *Diabetes Care* 1992; 15: 842-6.
8. Kemmer FH, Bisping R, Steingruber HJ, Baar H, Hardtmann F, Schlagheke R et al. Psychological stress and metabolic control in patients with type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 314: 1078-84.
9. Fernqvist-Forbes E, Linde B. Insulin absorption, glucose homeostasis, and lipolysis in IDDM during mental stress. *Diabetes Care* 1991; 14: 1006-11.
10. Greenhalgh PM, Jones JR, Jackson CA, Smith CCT, Yudkin JS. Changes in injection-site blood flow and plasma free insulin concentrations in response to stress in type I diabetic patients. *Diabet Med* 1992; 9: 20-9.
11. Stabler B, Morris MA, Litton J, Feinglos MN, Surwit RS. Differential glycemic response to stress in type A and type B individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1986; 9: 550-1.
12. Swai ABM, McLarty DG, Kitange HM, Killima PM, Masuki G, Mtinangi BI et al. Study in Tanzania of impaired glucose tolerance. Methodological myth? *Diabetes* 1991; 40: 516-20.
13. Beer SF, Lawson C, Watkins PJ. Neurosis induced by home monitoring of blood glucose concentrations. *BMJ* 1989; 298: 362.
14. Thernlund GM, Dahlqvist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjöblad S et al. Psychosocial stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care* 1995; 18: 1323-9.
15. Nilsson P. Premature ageing – the link between psychosocial risk factors and disease? *Med Hypotheses* 1996; 47: 39-42.
16. Björntorp P. Neuroendocrine ageing. *J Intern Med* 1995; 238: 401-4.
17. Nilsson P, Møller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. *J Intern Med* 1995; 237: 479-86.
18. Robinsson N, Edouard L, Diehl A, Fuller JH. Social class and risk factors for vascular disease in diabetes. *Diabetes Metabolism* 1984; 10: 245-9.
19. Connolly WM, Kesson CM. Socioeconomic status and clustering of cardiovascular disease risk factors in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 419-22.

En fullständig referenslista kan erhållas från Peter Nilsson, Institutionen för samhällsmedicinska vetenskaper, Helgeandsgatan 16, 223 54 Lund.