

Diabetes mellitus

Christian Berne, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Tomas Fritz, Gustavsbergs vårdcentral, Gustavsberg

Inledning

Randomiserade studier har styrkt betydelsen av god glykemisk kontroll både vid typ 1- och typ 2-diabetes för att förhindra främst mikrovaskulära komplikationer. Även hjärt-kärlsjukdomar tycks kunna förhindras om än i mindre grad (1).

Vid typ 2-diabetes har den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen fått ett ökat stöd (2,3). Strikt blodtrycks kontroll minskar kardiovaskulär sjuklighet och död (4,5). Det förefaller som om mer är att vinna på lägre blodtrycksmål vid diabetes än hos andra hypertoni-patienter (6). Behandling av dyslipidemi med statiner för att förebygga hjärtkärlsjuklighet har också fått ett starkt stöd (7).

Sammantaget talar detta för en intensifierad behandling vid diabetes för att förhindra både mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Nationella riktlinjer

Nationella riktlinjer för vård och behandling vid diabetes mellitus sammanfattar aktuella behandlingsmål för diabetesvården (2009, www.socialstyrelsen.se). För att understryka patientens centrala position i vården förespråkas en individuell behandlingsplan mellan patient och vårdgivare.

Nationella Diabetesregistret

Nationella diabetesregistret (NDR), ett kvalitetsregister för all diabetesvård i Sverige, finns på www.ndr.nu. Här kan deltagande medicinkliniker, barnkliniker och primärvårdsenheter registrera data direkt on-line. Registerdata blir härmed ständigt uppdaterade. Varje registrerande enhet kan enkelt jämföra sina resultat över tiden och med riksgenomsnittet. Man bör dock vara medveten om alla felkällor som finns vid jämförelser mellan grupper av individer, t ex sociala skillnader. NDR har också visats vara ett värdefullt instrument för lokal kvalitetsuppföljning.

En sammanfattning av registerdata kan utgöra underlag för en individuell vårdöverenskommelse.

Klassifikation

Diabetes mellitus är ett tillstånd med kronisk hyperglykemi. Övervikt förekommer hos > 80% av patienter med typ 2-diabetes, medan viktfordelningen vid typ 1-diabetes inte avviker från normalbefolkningen.

Typ 1-diabetes

Vid typ 1-diabetes föreligger en autoimmun destruktion av de insulinbildande beta-cellerna. Följden blir en upphörd insulinproduktion. I barn- och ungdomsåren förekommer nästan enbart typ 1-diabetes. Insjukandet är högst i åldrarna 5–14 år. Typ 1-diabetes förekommer även hos vuxna i alla åldrar. Incidensen är densamma i 70-årsåldern som vid 30 år.

Insjuknandet hos unga är ofta akut, med 2–3 veckors polyuri, törst, trötthet, viktning och ackommodationsstörningar. Efter debuten inträder inte sällan en längre eller kortare remissionsperiod med lägre insulinbehov.

Hos vuxna kan debuten ske mer gradvis, över månader. Den endogena betacellsfunktionen kan vara bevarad under lång tid, ibland livslångt. En typ av autoimmun diabetes (LADA = latent autoimmune diabetes in adults), utvecklas under längre tid.

Antikroppar mot de langerhanska ö-celler-na (ICA = islet cell antibodies) eller beta-cellsantigenen glutaminsyradekarboxylas (GAD) och proteintyrosinfosfat (IA-2) förekommer vid debut hos 60–80% av patienterna. Kliniskt viktigt är sambandet mellan typ 1-diabetes och andra autoimmuna sjukdomar som hypo- och hypertyreos, Hashimototyroidit, celiaki, atrofisk gastrit med pernicios anemi samt, ovanligare, Addisons sjukdom och hypofysit.

Det föreligger en betydande risk för utveckling av retinopati, nefropati och neuropati. Det finns ett tydligt samband mellan P-glukos och diabetesduration och progressionen av dessa komplikationer. Så gott som samtliga patienter med typ 1-diabetes får någon form av retinopati, medan < 20% drabbas av svårare njurskador.

Utvecklingen av äderförkalkningssjukdomar (makroangiopati) sker snabbare vid typ 1-diabetes. Insjuknande och dödlighet i koronarsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom är ökade 2–3 gånger.

Typ 2-diabetes

Vid typ 2-diabetes förekommer ofta en markant nedsatt insulinkänslighet (insulinresistens) i kombination med gradvis avtagande betacellsfunktion. Insulinresistensen yttrar sig främst som minskat glukosupptag i skelettmuskulatur och ökad glukosproduktion från levern. Både hyperglykemi och förhöjda nivåer av fria fettsyror misstänks ligga bakom den progredierande förlusten av insulinsekretion vid typ 2-diabetes. Typ 2-diabetes är en polygen sjukdom och nyligen har ett 10-tal riskgener, främst kopplade till betacellernas funktion, identifierats.

Det metabola syndromet som omfattar bukfetma, hypertoni, nedsatt glukostole-

rans/typ 2-diabetes och dyslipidemi (låga HDL-kolesterol- och förhöjda triglyceridnivåer samt aterogent förändrade LDL-partiklar) predisponerar för hjärtkärlsjukdom och diabetes om den inte redan föreligger.

Rökning bidrar till försämrad perifer insulinkänslighet och förstärker även på andra sätt den kardiovaskulära översjukligheten. Cirka 2/3 av alla med typ 2-diabetes, oavsett kön, avlider i någon form av hjärtkärlsjukdom.

Mikrovaskulära komplikationer uppträder även hos patienter med typ 2-diabetes. Vanligast är retino- och makulopati, som redan vid tidpunkten för diabetesdiagnosen finns hos drygt 10%. Allvarlig nefropati är mindre vanlig än vid typ 1-diabetes, men mikroalbuminuri finns hos många patienter med typ 2-diabetes och är ofta uttryck för en kärlskada på aterosklerotisk bas. Hos äldre är perifer neuropati vanlig.

En mindre andel av patienterna med typ 2-diabetes är normalviktiga och uppvisar andra karakteristika än de överviktiga. Insulinsekretionen är mer nedsatt och den perifera insulinresistensen mindre uttalad. Insulinbehandling kan behövas redan efter kort diabetesduration. Ett flertal av dessa patienter har autoantikroppar som talar för typ 1-diabetes eller LADA.

De metaboliska störningarna vid typ 2-diabetes tenderar att progrediera med tilltagande diabetesduration. Detta medför att patienter, som primärt kunnat klara sig med kostbehandling, senare behöver tablett- eller insulinbehandling. Idag behandlas > 50% av patienter med typ 2-diabetes som haft sin diabetes > 10 år med insulin.

Andra diabetesformer

Andra diabetesformer utgör < 5% av all diabetes. Den vanligaste formen av sekundär diabetes är pankreatogen diabetes, oftast orsakad av alkoholinducerad pankreatit. Steroiddiabetes, som inte heller är ovanlig, kännetecknas i början av glukosstegring på eftermiddagar och kvällen, medan fasteglukos är normalt. En rad endokrina sjukdomar som leder till överproduktion av blodglukoshöjande hormoner, liksom en del sällsynta genetiska tillstånd, är associerade till diabetes eller nedsatt glukostolerans.

Tabell 1. Diagnostiska värden för nedsatt glukostolerans och diabetes mellitus (WHO:s expertgrupp 1999 och 2006)

	Glukoskoncentration i plasma (mmol/L)	
	Venöst	Kapillärt
Diabetes mellitus		
Fastande	≥ 7,0	≥ 7,0
2 timmar efter glukosbelastning	≥ 11,1	≥ 12,2
Nedsatt glukostolerans		
Fastande	< 7,0	< 7,0
2 timmar efter glukosbelastning	≥ 7,8 och < 11,1	≥ 8,9 och < 12,2

En speciell form av diabetes, med autosomal ärftlighet och debut före 20 års ålder, kallas för MODY (Maturity Onset Diabetes in Youth).

Graviditetsdiabetes

Under graviditet ökar normalt insulinresistensen. Vissa kvinnor kan inte kompensera detta med ökad insulinproduktion och får så kallad graviditetsdiabetes (GDM). Det är diabetes eller vanligen nedsatt glukostolerans som debuterar eller upptäcks under graviditeten. Post partum förbättras oftast glukostoleransen. Kvinnor som haft graviditetsdiabetes löper en kraftigt ökad risk att utveckla, i första hand, typ 2-diabetes. Kvinnor med invandrarbakgrund från Asien, Mellanöstern och Afrika löper flera gånger högre risk för graviditetsdiabetes än de med skandinaviskt ursprung.

Graviditetsdiabetes behandlas primärt med kostförändringar. Insulin kan ibland behövas vid otillfredsställande P-glukosnivåer, trots adekvat kostterapi. Den ökade risken för diabetes och övervikt gör att livsstilsförändringar kan rekommenderas till kvinnor som haft GDM. Se vidare i kapitlet Livsstilsbehandling och läkemedelsbehov, s 1055, samt Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, s 439.

Epidemiologi

Prevalensen av diabetes mellitus varierar betydligt mellan olika länder och är i Sverige ca 4%. Med oral glukosbelastning finner man lika många med oupptäckt diabetes. Prevalensen har varit långsamt stigande under en rad av år och varierar från

2 till 4,5% i olika delar av landet. I åldrar > 80 år når prevalensen upp mot 20%. Kvinnor och män drabbas i samma omfattning av diabetes. Medelåldern vid insjuknandet är lägre för män än för kvinnor. Typ 2 utgör 85–90% av all diabetes.

Incidensen av typ 1-diabetes i Sverige har, från att tidigare ökat, stabiliserats under 1990-talet. En förskjutning av insjuknandeåldern har skett till de yngsta barnen. I åldersgruppen 0–14 år insjuknar årligen (2008) ca 45 barn/100 000 och i hela befolkningen är incidensen ca 14 nya fall/100 000.

Sverige har, tillsammans med Finland och Sardinien, världens högsta nyinsjuknandetal för typ 1-diabetes. Prevalensen i alla åldrar uppgår till ca 0,5%.

Diagnostik

Diabetesdiagnos baseras på förhöjda P-glukosvärden i fasta eller 2 timmar efter peroral glukosbelastning, se Tabell 1. Minst 2 förhöjda värden, tagna vid olika tidpunkter, krävs för diagnos. Vid symtom och samtidigt "icke-fastande" P-glukosvärde ≥ 11,1 mmol/L kan diagnos också ställas.

Diagnos i vuxen ålder medför ett differentieldiagnostiskt övervägande mellan typ 1- och typ 2-diabetes. Läkarens handlande bör styras av kliniska karakteristika, graden av metabolisk rubbning och patientens ålder.

De differentieldiagnostiska problemen uppstår vanligen om patienten är äldre än 25 år. Över denna ålder dominerar typ 2-diabetes, även om typ 1 också kan förekomma. Vid lägre ålder förekommer så gott som enbart typ 1-diabetes. För typ 1 talar normal/

låg kroppsvikt, kraftig viktnedgång, påtagliga diabetessymtom och ketonuri. Ärftlighet, övervikt, ringa symtom, hypertoni eller blodfettrubbning talar för typ 2-diabetes. Vid tveksamhet kan analys av autoantikroppar vara vägledande, se s 537.

Graviditetsdiabetes föreligger om P-glukosvärdet 2 timmar efter intag av 75 g glukos är ≥ 10 mmol/L.

Screening (opportunistisk) för typ 2-diabetes rekommenderas för personer med riskfaktorer (bukfetma, hypertoni, dyslipidemi eller hjärtkärlsjukdom, behandling med glukokortikoider, nära släktingar med typ 2-diabetes samt hos kvinnor som haft graviditetsdiabetes). I dessa riskgrupper är det prediktiva värdet av screening rimligt högt. Ytterligare en riskgrupp för typ 2-diabetes är utomnordiska invandrare. Screening utförs enklast med hjälp av icke-fastande glukosbestämning 1 gång/år efter 45 års ålder. Är ett sådant värde $\geq 7,4$ mmol/L bör fasteplasmaglukos bestämmas, alternativt glukosbelastning utföras.

Terapi

Behandlingsmål

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer. Till akuta komplikationer räknas främst ketoacidosis vid typ 1-diabetes och hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom vid typ 2-diabetes, liksom hypoglykemi. Långsiktiga komplikationer är en följd av mikro- och makroangiopati.

Frihet från diabetessymtom, såsom polyuri, törst, trötthet och ackommodationsstörningar, är också ett primärt mål.

Patientutbildning i egenvård har en central roll i diabetesvården. Avsikten är att förse patienten med kunskap och trygghet i en många gånger komplicerad behandlingssituation. Patienten skall ges instrumenten för att ta kontroll över sin livssituation och sin sjukdom. För de flesta personer med diabetes behövs en förändring av livsstilen för att en optimal kontroll överhuvudtaget skall kunna uppnås. En pedagogisk metod för att uppnå detta är det s k motiverande samtalet.

Diabetessjukdomens kroniska karaktär gör att man i det praktiska arbetet måste sätta upp mål på kort, intermediär och lång sikt.

- Långsiktiga mål är att reducera uppkomsten av blindhet, terminal nefropati, amputationer och kardiovaskulär sjuklighet samt att åstadkomma ett normalt utfall av graviditet.
- Intermediära mål kan vara att förhindra organskador, såsom retinopati, mikroalbuminuri och neuropati i fötterna.
- Målen på kort sikt styr patient och läkare i det dagliga arbetet och kan vara ett stöd i den individuella vårdöverenskommelsen. Frånvaro av hypoglykemier samt acceptabla nivåer av självttestresultat, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), lipider och blodtryck är grundstenar.

Vid typ 1-diabetes föreligger, enligt prospektiva interventionsstudier med intensivbehandling, linjära relationer vid sjunkande HbA_{1c} till såväl minskad mikroangiopatiutveckling som ökad hypoglykemirisk.

De glykemiska målen för typ 1-diabetes har formulerats i nationella och internationella konsensusdokument som en kompromiss mellan risken för hypoglykemi och gynnsam effekt på komplikationsutveckling (se Tabell 2).

Mål för glykemisk kontroll skall alltid formuleras utifrån patientens perspektiv och kan därför variera under livet. Mycket god glukoskontroll kan krävas i vissa skeden, medan symtomlindring kan vara huvudmålet i andra.

Under remissionsfasen kan P-glukos ofta normaliseras. Graviditet kräver nära normalisering av HbA_{1c} för att öka chansen till gynnsamt utfall. Tillväxtfasen under tonåren karakteriseras av en tillväxthormonmedierad insulinresistens. En perfekt glukoskontroll är svår att uppnå och sätts målen för strikta är risken för misslyckande och besvikelse stor, något som kan få långsiktiga negativa konsekvenser.

Vid typ 2-diabetes ökar risken för både mikrovaskulära och makrovaskulära komplikationer med ökande P-glukos. Behand-

Tabell 2. Behandlingsmål vid kontroll av diabetes^a

	God kontroll	Gränsområde	Otillfredsställande
P-glukos ^b			
– före måltid, mmol/L	4,9–6,8	6,9–8,8	> 8,8
– efter måltid, mmol/L	6,1–8,9	9,0–11,1	> 11,1
HbA _{1c} (%) ^b – Typ 1 DM	< 6	6–7	> 7
HbA _{1c} (%) ^b – Typ 2 DM	5–6	6–7	> 7
P-LDL-kolesterol, mmol/L	< 2,5		
P-triglycerider, mmol/L	< 1,7		
P-HDL-kolesterol, mmol/L	> 1,0		
BMI (kg/m ²) för män	< 25	25–27	> 27
BMI (kg/m ²) för kvinnor	< 24	24–26	> 26

a. Förutom de metaboliska behandlingsmålen tillkommer rökavvänjning och en strikt blodtryckskontroll. Målblodtryck är < 130/80 mm Hg. Vid nefropati kan lägre nivåer vara motiverade.

b. HbA_{1c}-målen är nu i enlighet med internationella riktlinjer, förslag från Svensk Förening för Diabetologi och Läkemedelsverkets workshop om kardiovaskulär prevention 2006. När symtomfrihet (inte prevention av komplikationer) är målet, som t ex hos de mycket gamla, kan följande mål sättas: HbA_{1c} < 8%, P-glukos före och efter måltid < 10 mmol/L respektive < 13,3 mmol/L.

lingsstudier har visat minskning av mikroangiopati vid en förbättrad glukoskontroll.

Med stor sannolikhet föreligger även ett samband mellan makroangiopati och uppnådd glykemisk kontroll vid typ 2-diabetes. Risken för hjärtkärlsjukdom vid typ 2-diabetes bestäms i hög grad även av andra faktorer som dyslipidemi, blodtryck och rökning.

Glykemiska behandlingsmål vid typ 2-diabetes liknar dem vid typ 1-diabetes med viss reservation för åldersfaktorn (se Tabell 2). Åren efter debut eller efter individuell bedömning kan man sträva efter ett normaliserat HbA_{1c}. Glukoskontroll är ett av flera viktiga mål och hypoglykemirisken bör beaktas vid behandling med insulin och sulfonureider särskilt vid samtidig hjärtkärlsjukdom (8–10).

Stor vikt bör läggas vid att påverka riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom, t ex högt blodtryck, kolesterol och rökning, se kapitlen Hypertoni, s 299, Blodfettrubbningar, s 288, och Nikotinberoende, s 995. Därigenom får behandlingen en stark inriktning på multifaktoriell riskintervention (11).

Oberoende av behandlingsform stiger HbA_{1c} över tiden. Den stabila långsiktiga glykemiska nivå som kan uppnås vid typ 1-diabetes är svår att uppnå i senare skeden med nuvarande behandling av typ 2-diabetes. Orsaken är en progressiv förlust av insulinproduktionen. Detta fenomen förkla-

rar sannolikt den upptrappning av behandlingen som krävs med tiden hos de flesta patienter med typ 2-diabetes.

Diabetesprevention

Vid nedsatt glukostolerans (IGT) föreligger en ökad risk för utveckling av manifest typ 2-diabetes senare i livet. Även vid normal glukostolerans kan det föreligga en ökad risk för utveckling av typ 2-diabetes. Det gäller främst vid hereditet för typ 2-diabetes och personer med det metabola syndromet (s 538).

Aktuella forskningsresultat visar att livsstilsförändringar avseende kost- och motionsvanor kraftigt minskar risken för diabetes hos personer med IGT (12,13). Även farmakologisk diabetesprofylax har visat sig effektiv vid IGT (14). Individer med påvisad IGT bör upplysas om att vikt-nedgång (vid övervikt) och regelbunden motion minskar risken för framtida utveckling av typ 2-diabetes.

IGT utgör i sig inte en indikation för diabetesprofylax med läkemedel med undantag av om godkänd indikation för läkemedel mot fetma föreligger. Av vikt-reducerande läkemedel har enbart orlistat visats kunna förebygga diabetes (14).

Kosten vid diabetes

Basen för all diabetesbehandling är kosten. Kostrekommendationer vid diabetes skiljer

sig inte på någon avgörande punkt från svensk normalkost. Patienten bör uppmuntras att välja lämpliga livsmedel som han/hon själv föredrar. Många personer med typ 2-diabetes och övervikt har kostvanor som avviker från rekommendationerna. Socioekonomiska faktorer spelar stor roll för individens kostvanor. Det är därför en grannliga uppgift att förmedla kostråd utan att det uppfattas som moraliserande eller kränkande.

För normalviktiga behövs inga ändringar i energiintaget. Vid övervikt bör energireducerad kost eftersträvas. Fettintaget bör minskas till < 30% av energin. Resten bör utgöras av protein (10–20%) och framför allt komplexa kolhydrater. De livsmedel som innehåller gelbildande fibrer har speciellt gynnsam effekt på glukosstegringen efter måltid (frukt, bönor, linser). Sackaros bör utgöra < 10% av energiintaget och bör då ingå i huvudmålen.

Mättat fett skall utgöra < 10% av energiintaget. Fleromättat och enkelomättat fett rekommenderas i stället. Enkelomättat fett finns i bl a oliv- och rapsolja. Fisk har låg mängd mättat fett och bör ingå i kosten, medan animaliskt fett bör begränsas. Livsmedel med högt innehåll av omega-3-fettsyror, som fet fisk, kan rekommenderas. Kosttillskott av omega-3-fettsyror, upp till 3 g/dag, kan användas även om dokumentationen för gynnsamma effekter på P-lipider och kärlfunktion är begränsad. Hittills har ingen effekt på risk för hjärtkärlsjukdom kunnat påvisas.

Förutom begränsad användning av "lightdrycker" tillför specialtillverkade diabeteslivsmedel intet av värde. Kosten bör komponeras av det vanliga utbudet av livsmedel.

En regelbunden måltidsordning, med flera mindre måltider, ger goda förutsättningar för bra glukoskontroll. Moderna insulinregimer medger flexibilitet och utrymme för individuella önskemål när det gäller tidpunkten för måltider.

Ett bra pedagogiskt hjälpmedel i praktisk kostrådgivning är den s k tallriksmodellen. Genom att dela in tallriken i sektorer för kött, grönsaker, rotfrukter och pasta kan man enkelt, utan vägning eller kaloriberäkning, komponera en bra måltid. Apoteken säljer informationskrifter om kosten, vilka

kan vara till stöd för den muntliga rådgivningen.

För insulinbehandlade patienter är relationen mellan matintag och insulin dos viktig för att undvika både hypo- och kraftig hyperglykemi efter måltid. Ett inslag av gelbildande fibrer i kvällsmålet kan minska risken för nattlig hypoglykemi. Begränsning av koksaltintaget (< 6 g/dag) är av visst värde vid hypertoni, se Terapirekommendationerna, s 302, i kapitlet Hypertoni.

Alkoholintag kan ske enligt samma förutsättningar som hos icke-diabetiker, dvs med måttfullhet. Energiinnehållet i alkoholhaltiga drycker bör beaktas, liksom risken för hypoglykemi, betingad av att etanol hämmar leverns glukosproduktion.

Debatten är intensiv om kost med låg andel kolhydrater för viktreduktion och behandling vid typ 2-diabetes. Den vetenskapliga basen är smal och saknar långtidsresultat och studier som utvärderar effekter på hjärt-kärlsjukdom och diabeteskomplikationer. Ett begränsat antal studier har visat behandlingseffekt i ett kortare perspektiv (< 1 år) och inte funnit evidens för farlighet i hittills gjorda systematiska litteraturgenomgångar (15,16). De randomiserade, kontrollerade studierna beskriver ofta måttliga reduktioner i kolhydratandelen (till 30–45%). Utfallet vad avser HbA_{1c} och vikt skiljer sig föga från den ovan rekommenderade kosten frånsett en i medeltal ringa ökning av LDL-kolesterol som hos vissa individer kan bli stor. Systematisk kontroll av att patienten verkligen går ned i vikt, HbA_{1c}, lipider och blodtryck är viktig vid all diabetesbehandling och särskilt när nya behandlingsmetoder prövas.

Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet har positiva effekter både vid typ 1- och typ 2-diabetes. Cellernas insulinkänslighet och syreupptagning ökar liksom HDL-kolesterol. LDL-kolesterol, triglycerider och blodtryck minskar. Sist, men inte minst, bör livs kvalitetsaspekten av en god fysisk kondition framhävas.

Vid typ 1-diabetes har studier kunnat visa mindre behov av insulin, medan HbA_{1c} inte påverkats i någon nämnvärd utsträckning. Vid typ 2-diabetes, inte minst vid övervikt, hjälper motion till att sänka P-glukos och

minska vikten. Lågintensiv motion av ut-hållighetstyp har dokumenterat värde.

Otränade patienter bör öka dosen av motion gradvis. Bedömning av hjärtkärlstatus bör göras inför ordination av ökad fysisk träning. Motion bör på alla sätt uppmuntras och utgör, rätt doserad, ett viktigt led i behandlingen av all diabetes.

Fysisk aktivitet kan innebära en risk för hypoglykemi, främst vid typ 1-diabetes och insulinbehandlad typ 2-diabetes. För att förhindra hypoglykemi vid fysisk träning hos insulinbehandlade patienter kan det krävas reduktion av insulindoser och extra kolhydrattillskott både före och efter träningspasset.

Vid bristande glukoskontroll kan motion leda till stigande P-glukos och ketonkropps-bildning. Vid diabetes som debuterat i vuxen ålder tycks detta fenomen vara mest uttalat hos normalviktiga personer med insulinbrist. Plasmaglukos är då ofta kraftigt stegrat, ca 20 mmol/L, och patienten erfar vanligen akuta obehag vid fysisk ansträngning. Vid typ 2-diabetes med övervikt har lågintensiv motion oftast en sänkande effekt också vid P-glukosnivåer omkring 15–20 mmol/L. Personer med typ 2-diabetes bör alltid uppmuntras till regelbunden fysisk aktivitet om de inte har akuta diabetesymtom i samband med hyperglykemi.

Ökad perifer känslighet för insulin kan kvarstå upp till ett dygn efter ett hårt träningspass. Grundbulten i rådgivningen är patientens egna glukoskontroller, vilka tillsammans med motionens intensitet och duration styr handlandet visavi insulinbehandling och kolhydratintag. Av ovan nämnd orsak bör fysisk träning undvikas vid högt P-glukos, feber eller ketonuri. För detaljerad information om fysisk träning hänvisas till boken FYSS, som innehåller rekommendationer om lämpliga träningsformer vid olika sjukdomstillstånd – finns även på Internet (www.fyss.se).

Perorala antidiabetika

Indikationer

Perorala antidiabetika skall i första hand övervägas vid typ 2-diabetes när kost- och motionsbehandling under 2–3 månader inte medfört adekvat glukoskontroll (P-glukos

fastande $\leq 6,8$ mmol/L och värden efter måltid $\leq 8,9$ mmol/L) och när inga kontraindikationer föreligger (se Tabell 2, s 541).

Dokumentation av kliniska effekter av diabetesläkemedel

Intensivbehandling med insulin och sulfonureiden glibenklamid har dokumenterats minska risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer (17). För andra SU och meglidinider saknas motsvarande dokumentation (18). Däremot är effekterna jämförbara vad avser sänkningen av HbA_{1c} som blir 1–2% lägre, jämfört med placebo.

Vid typ 2-diabetes med övervikt har det visats att metformin minskar dödlighet och kardiovaskulär sjuklighet och är jämförbar med annan behandling med avseende på gynnsam effekt på mikrovaskulära komplikationer (19). För övriga diabetesläkemedel saknas dokumentation av långsiktigt gynnsamma effekter på diabeteskomplikationer.

Typ av preparat och verkningsmekanismer

Metformin

Metformin sänker P-glukosnivån främst genom minskad glukosnybildning i levern och förbättrat glukosupptag i muskulaturen. Metforminbehandling medför i regel ingen viktökning. Preparatet saknar P-glukos-sänkande effekt hos icke-diabetiker.

Metformin absorberas snabbt och når maximal plasmakoncentration efter ett par timmar. Den biologiska tillgängligheten är 50–60%. Medlet metaboliseras inte och är inte proteinbundet. Halveringstiden i plasma är vid normal njurfunktion ca 1,5–4,5 timmar. Vid kronisk eller akut nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulation. Durationen av den P-glukos-sänkande effekten är relativt kort, ca 6 timmar. HbA_{1c} sjunker 1–2% i placebokontrollerade studier.

Metformin är förstahandsmedel till överviktiga (BMI > 28 kg/m²) med påtaglig insulinresistens. Metformin är ett alternativt även i intervallet BMI 25–28 kg/m². Dokumentation finns för effekt på HbA_{1c}, däremot är kardiovaskulär prevention enbart dokumenterad vid högre BMI.

Behandlingen inleds med 500 mg 2 gånger/dag vid måltid. Efter 1–2 veckor kan dosen höjas till 850–1 000 mg 2 gånger/dag.

Ofta försvårar gastrointestinala besvär ytterligare doshöjning.

Kontraindikation mot metformin är nedsatt njurfunktion med risk för ackumulering av medlet, svår hjärtkärlsjukdom, lungsjukdom med risk för hypoxi samt hög ålder. Patienter med metformin bör konsultera läkare vid akut sjukdom för ställningsstagande till eventuellt avbrott i behandlingen.

Metforminbehandling bör avbrytas (samma dag) i samband med röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel (t ex urografi, angiografi), eftersom dessa kan orsaka njursvikt och fortsatt metforminbehandling medför risk för ackumulering av läkemedlet och risk för laktacidosis. Metforminbehandling bör återupptas först 48 timmar efter kontraströntgen och efter att njurfunktionen kontrollerats och befunnits vara normal.

Metforminets vanligaste biverkningar är gastrointestinala och de förekommer hos ca 20% av användarna. Anorexi, illamående, besk metallsmak, diffusa bukobehag, kräkningar och diarré är inte ovanliga. Dessa biverkningar är dosrelaterade och kan reduceras om dosökningar sker långsamt samt om metformin intas i anslutning till måltid.

Nedsatt absorption av kobalamin samt sänkta P-kobalamin- och B-folatvärden har påvisats, ibland med makrocytär anemi som följd. Man bör vara uppmärksam på denna ovanliga biverkning och vid kliniska tecken på bristtillstånd och/eller tillstånd med sänkt kobalaminabsorption, som exempelvis atrofisk gastrit, celiaki och Crohns sjukdom, genomföra en utredning.

Cirka 30% av de fall av laktacidosis (ca 1 fall/100 000 patientår) som iakttagits i Sverige under behandling med metformin har haft dödlig utgång. I samtliga fall förelåg sådana tillstånd (hög ålder, njur- eller hjärtsvikt, leversjukdom eller högt alkoholintag) som allmänt uppfattas utgöra klara kontraindikationer.

Sulfonureider (SU)

SU ökar insulinfrisättningen genom att stimulera receptorer på betacellerna. Viktökning är vanligt.

De vanligaste sulfonureiderna absorberas och metaboliseras snabbt. Metaboliterna är som regel in- eller lågaktiva. Halve-

ringstiden i plasma är för glipizid och glibenklamid (2–4 timmar); något längre för glimepirid (5–8 timmar). Durationen av den P-glukossänkande effekten är ca 24 timmar för såväl glipizid som glibenklamid och glimepirid. Glimepirid tycks i allt väsentligt likna glibenklamid.

SU används idag som monoterapi främst när metformin inte tolereras eller vid typ 2-diabetes utan övervikt, annars oftast i kombination med metformin eller insulin.

För glibenklamid och glipizid rekommenderas att behandlingen inleds med 1,75 mg respektive 2,5 mg. Läkemedlen bör intas ca 30 minuter före (frukost) måltiden för att maximal effekt skall uppnås. Effekten av insatt behandling bör initialt följas med P-glukosbestämningar vid olika tider på dagen (före måltid och 2 timmar efter måltid). Vid behov ökas dosen med 1,75 mg respektive 2,5 mg var-varannan vecka, allt efter behandlingssvaret. Vid doser > 7 mg glibenklamid eller 10 mg glipizid bör kombinationsterapi övervägas framför ytterligare dosökning av SU. För glipizid och glimepirid rekommenderas engångsdos på morgonen framför 2-dosregim.

Kontraindikationer mot SU-preparat är graviditet samt överkänslighet mot sulfonamider. Betydande risk för hypoglykemi med sulfonureider föreligger vid nedsatt leverfunktion. En kliniskt betydelsefull interaktion kan ske med acetylsalicylsyra, som i höga doser verkar P-glukossänkande.

Alkohol ökar risken för hypoglykemi vid behandling med alla SU-preparat, liksom vid insulinbehandling.

Läkemedel som kan försvaga effekten av SU liksom av metformin och insulin och verka diabetogent, är glukokortikoider, betablockerare, tiazider i högre dos, fenytoin och gestagener.

Illamående och kräkningar är de vanligaste biverkningarna av SU. Sedan följer hudallergiska manifestationer (exantem, fotosensibilitet och urtikaria). Total biverkningsfrekvens är ca 2–3%.

Livshotande hypoglykemi kan uppträda vid behandling med SU-preparat. Orsakerna är framför allt för hög dosering i förhållande till sjukdomens svårighetsgrad eller bristande födointag. Oftast är det äldre patienter som med sin reducerade njurfunktion

kan drabbas av svår hypoglykemi. Hypoglykemin kan fortgå i flera dygn, då den beror på ackumulation av läkemedel som måste metaboliseras innan hypoglykemirisken avtar. Den kliniska bilden kan erinra om den vid stroke/TIA. Patienterna skall behandlas och noga övervakas, inläggande på sjukhus.

Metiglinider

Repaglinid och nateglinid stimulerar insulinfrisättningen på ett likartat sätt som SU, genom att stänga beta-cellens kaliumkanaler. Preparaten har utvecklats för att ha kort verkningstid och att intas till måltiderna för att då förstärka insulinfrisättningen. En fördel med detta skulle kunna vara ökad flexibilitet för patienten och mindre risk för hypoglykemier pga kortare verkningstid.

I jämförande studier är den glukossänkande effekten av dessa förhållandevis dyra läkemedel, av vilka nateglinid enbart är godkänt i kombination med metformin, jämförbar med effekten av befintliga SU (18).

Alfa-glukosidashämmare

Akarbos inhiberar tunntarmsmukosans alfa-glukosidaser som katalyserar nedbrytning av sammansatta sockerarter till absorberbara monosackarider. Akarbosintag före måltid resulterar i ett långsammare och minskat glukosupptag och lägre hyperglykemi efter måltid.

Akarbos absorberas endast i några procent och halveringstiden i plasma är då 4–10 timmar. Vid nedsatt njur- eller leverfunktion behövs som regel ingen dosreduktion av akarbos. Toxiciteten är låg.

Den glukossänkande effekten av akarbos, vid kliniskt användbara doser, är lägre än för SU och metformin, och motsvarar 0,3–0,5% HbA_{1c}. Medlet är i första hand användbart hos överviktiga patienter med typ 2-diabetes, vilka ännu inte har så uttalad P-glukosstegring. Akarbos kan vid behov kombineras med sulfonureider, metformin och insulin.

Alfa-glukosidashämmare ökar mängden av icke-absorberbara kolhydrater i kolon, där bakterier hydrolyserar dessa under samtidig gasbildning. Hos 20–30% av patienterna uppträder meteorism och flatulens och ibland även osmotiskt betingad

diarré. Dessa tarmbesvär kan minimeras genom långsam dosökning. Få patienter kan förväntas acceptera maximal dos som är 200 mg 3 gånger/dag. Akarbos har i sällsynta fall orsakat måttlig, men reversibel, aminotransferasstegring.

Tiazolidindioner eller glitazoner

Tiazolidindioner eller glitazoner är PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor) agonister, vilka förbättrar glukostolerans och insulinkänslighet. Läkemedlen rosiglitazon och pioglitazon är godkända (särskilt vid övervikt) för monoterapi om metformin inte kan ges pga biverkningar eller intolerans. Övriga godkända indikationer är kombination med metformin eller SU om inte metformin kan ges, men även trippelbehandling med SU och metformin är tillåtna kombinationer. Kombination med insulin är godkänd indikation för pioglitazon och rosiglitazon, för det senare enbart i exceptionella fall. Den hypoglykemiska effekten vid monoterapi är jämförbar med glibenklamid vid nydebuterad diabetes. Kombinationsbehandling med SU eller metformin visar en additiv P-glukossänkande effekt med en minskning av HbA_{1c} i storleksordningen 0,8–1,4% (20,21). Hos patienter som sviktar på SU eller metformin är byte till monoterapi med glitazoner otillräckligt för att sänka P-glukos. I en stor sekundärpreventiv studie har pioglitazon (22) givit en modest reduktion av kardiovaskulära effektmått.

Biverkningsbilden vid behandling med glitazoner ger anledning till försiktighet. En metaanalys har visat en ca 2-faldig ökning av risken för hjärtsvikt (23), vilket innebär att aktuell eller tidigare hjärtsvikt (NYHA I–IV) är kontraindikationer. Vätskeretention och viktuppgång, som kan bli kraftig, är en följd av PPAR γ -agonisternas effekt på njurar och fettväv. Hemodilution kan ge en viss sänkning av Hb och hematokrit. Flera studier har rapporterat en ökad frakturrisk och nyligen minskad bentäthet. Fortfarande rekommenderas mätning av ALAT före terapi och därefter regelbundet beroende på kliniskt behov och leverskada är kontraindikation. För rosiglitazon har EMEA rekommenderat att ischemisk hjärtsjukdom är kontraindikation pga misstanke om ökad risk för icke-fatal hjärtinfarkt samt att

kombination med insulin skall tillgripas i exceptionella fall. Samtidigt anser man att glitazoner fortfarande har ett gynnsamt risk/nytta-förhållande. För utvalda grupper har glitazoner fortfarande en plats men biverkningsbildningen inger alltmer oro.

Inkretinbehandling

Inkretiner av vilka de mest studerade är GIP (gastric inhibitory polypeptide även kallad glucose-dependent insulinotropic peptide) och GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1) frisätts från L-celler i ileum och förstärker det glukosstimulerade insulinsvaret vid måltid. GLP-1 bryts ned mycket snabbt, halveringstid 1–2 min, av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas), varför injektionsterapi med humant GLP-1 inte är praktiskt möjlig. För inkretinbaserad behandling har därför två alternativ utvecklats. Exenatid är en peptid, som ges subkutant 2 gånger per dygn som till 60% liknar GLP-1 och har dess effekter på insulinfrisättningen. Sitagliptin och vildagliptin ges i tablettform och hämmar DPP-4, så att effekten av endogent GLP-1 förlängs.

Förutom att förstärka den glukosstimulerade insulinfrisättningen hämmar GLP-1 glukagonfrisättning, ökar mättnadskänslan och bromsar ventrikeltömningen. Den senare effekten bidrar till en flackare glukoskurva efter måltid, men orsakar också biverkningar som illamående och kräkning särskilt vid behandling med exenatid. Hos försöksdjur stimuleras tillväxten av betacellerna, en effekt som ännu inte kunnat dokumenteras hos människor.

I en systematisk översikt av inkretinbehandling (24) var huvudfynden att HbA_{1c} sjönk jämfört med placebo, knappt 1%, och läkemedlen var inte sämre i detta avseende än metformin och SU. Behandling med exenatid gav en viktreduktion på drygt 3 kg jämfört med placebo, medan DPP-4-hämmare var viktneutrala. Exenatid hade 3 gånger ökad risk för gastrointestinala biverkningar, medan DPP-4-antagonisterna oväntat ökade risken för nasofaryngit och UVI. Risken för hypoglykemi är ringa eftersom GLP-1 upphör att stimulera insulinfrisättning vid normala P-glukosnivåer.

Godkända indikationer för dessa tre läkemedel är ännu endast kombinationsterapi

och inte monoterapi. Inkretinbehandling är ett nytt intressant men betydligt dyrare alternativ till befintlig terapi, där långtidseffekter och säkerhet på grund av kort erfarenhet fortfarande är ofullständigt kända.

Insulin

I barnåren och adolescensen är i princip all diabetes insulinkrävande. Diabetesvård hos unga sköts av eller i nära samråd med pediatriker (Barn- och ungdomsdiabetes. Vårdprogram, Studentlitteratur 2008).

Typ 1-diabetes

Patienter med typ 1-diabetes skall, från insjuknandet, behandlas med insulin. I remissionsfasen kan enstaka patienter bli insulinfria. Mycket talar för att en snabb och kraftfull normalisering av P-glukos vid debuten kan förlänga remissionsfasen.

Typ 2-diabetes

Vid uttalade diabetesymtom och höga P-glukosvärden (> 16 mmol/L) är insulinbehandling initialt indicerad vid typ 2-diabetes. Snabb återhämtning av välbefinnandet och förbättrad funktion av betacellerna sker med insulinbehandlingen. Indikationen för tidigt insulininsättande vid typ 2-diabetes stärks om patienten inte är överviktig eller om fastande och stimulerat C-peptidvärde visar < 0,3 respektive < 0,7 nmol/L efter frukoststimulering.

När typ 2-diabetes debuterar som hyperosmolärt hyperglykemiskt syndrom (HHS) krävs insulin i akutskedet, men oftast inte permanent.

Underhållsbehandling

Typ 1-diabetes

Grundprincipen för modern insulinbehandling bygger på kortverkande human- eller analoginsulin till måltid i kombination med basinsulin, som kan vara medellångverkande humaninsulin eller långverkande insulinanaloger.

Vanligen ges insulinregimen med kortverkande insulin före frukost, lunch och middag samt medellångverkande insulin eller en långverkande insulinanalog till natten (21.00–23.00) eller vid behov vid ytterligare tillfällen. Den långverkande insu-

Terapirekommendationer – Diabetes mellitus, typ 1			
	Tillstånd	Insulinsort	Administrationsform
Vid debut	Ketoacidosis ^a	Kortverkande	Intermittenta intramuskulära injektioner eller intravenös insulininfusion
	Hyperglykemi utan ketoacidosis ^b	Kortverkande	Multipla subkutana injektioner
Underhållsbehandling	Grundprincip	Måltidsinsulin + basinsulin	<ul style="list-style-type: none"> • Kortverkande humaninsulin + medellångverkande nattinsulin • Kortverkande insulinanalog + medellångverkande dag- (frukost eller lunch) och nattinsulin • Kortverkande insulinanalog + insulin glargin/insulin detemir (1–2 gånger/dag)
Tillfällig behandling	Hyperglykemi +/-ketos Akuta tillstånd (feber, infektion, kirurgi, hjärtinfarkt)	Kortverkande	Generellt ökade doser vid ordinarie dostillfällen ^b Intravenös infusion (enstaka dygn)

a. Barn skall skötas av barndiabetolog.

b. Försök undvika många extradoser av kortverkande vid dessa tillstånd. Satsa långsiktigt på bättre glukoskontroll.

linanologen glargin har dokumentation för injektion även före frukost och till middagsmålet. Ibland kan antalet doser kortverkande insulin behöva ökas när intervallet mellan måltiderna är långt eller måltidsinsulindoserna är små. Injektioner av kortverkande insulin före mellanmålet på eftermiddagen eller på kvällen och förmiddagen kan behövas.

Kortverkande insulinanaloger, insulin lispro, insulin aspart eller insulin glulisin, har ett direkt anslag (0–15 minuter), vilket eliminerar den väntan mellan injektion och måltid som oftast är nödvändig med kortverkande humaninsulin (30–45 minuter). Dessa insulinanaloger har inte samma dosberoende kinetik som kortverkande humaninsulin. Studier talar för att lägre P-glukos uppnås efter måltid samt möjligen för en något lägre risk för hypoglykemi vid jämförbar glukoskontroll (25).

Insulinregimer med kortverkande insulinanaloger före måltid kräver en högre andel basinsulin (av totaldosen insulin). Ofta räcker det inte att ge medellångverkande insulin enbart till natten, utan det krävs en dos medellångverkande insulin även på morgonen och/eller till lunchen för att eliminera risken att blodets insulinhalt blir för låg mellan måltiderna under dagen. Ett alternativ till detta förfaringssätt är att öka antalet doser av den kortverkande insulin-

anologen, exempelvis före mellanmålen på förmiddag och eftermiddag eller att använda långverkande insulinanalog. Patienter med ventrikeltömningsproblem har rapporterat hypoglykemi under pågående måltid. Vid postprandiell hypoglykemi kan den kortverkande insulinanologen ges efter måltid.

För att få snabb absorption ges kortverkande insulin i det subkutana fettet på buken – långverkande insulinsorter ges glutealt eller i låret.

Vanligen är insulindosen 0,5–0,7 E/kg kroppsvikt/dygn. Doser > 1 E/kg kroppsvikt talar för insulinresistens. I praktiken finns inga fasta regler för insulindoseringen utan självkontroll av P-glukos och individens behov avgör. Vanligen utgörs 30–40% av dygnsdosen av basinsulin. Oftast krävs den högsta dosen kortverkande insulin till frukost och den lägsta till lunch.

Humaninsulin har en dosberoende kinetik, dvs anslagstid och duration beror på dosen. I praktiken innebär det att seruminsulinhalten kan bli för låg efter små doser kortverkande humaninsulin, t ex under sen eftermiddag. Detta kan innebära viss risk för ”urspårat” sockerläge, inte minst vid akuta sjukdomar.

Behandling med insulinpump

Drygt 5 000 patienter behandlas med subkutan insulininfusion med hjälp av insulin-

pump. Det kräver en välutbildad och motiverad patient, som noggrant följer P-glukos med egna mätningar och vid höga värden testar urin eller blod för ketoner. Pumpen avger insulin med en valbar basal hastighet som kan varieras under dygnet. Drygt halva insulininfusionen brukar behövas som basal insulininfusion, medan resten ges före måltider. Många gånger uppnås stabilare P-glukosnivåer och färre hypoglykemier med pump. HbA_{1c} har visats bli något lägre än vid intermittenta injektioner. Eftersom insulindepån i underhuden är mycket liten är säkerhetsmarginalerna små mot hyperglykemi och ketos, vilket kräver uppmärksamhet från patientens sida. Frekvent glukostestning, samt vid hyperglykemi och akut sjukdom, testning av ketoner i urin eller blod, kan eliminera risken för ketoacidosis. God hygien och regelbundna byten (varannan till var 3:e dag) av stickställen kan eliminera risken för lokala infektioner, som ökar vid kvarliggande infusionskatter. Det finns dokumentation för att kortverkande insulinanaloger ger minst lika god glykemisk kontroll som humaninsulin när de används i insulinpump.

Pumpar, katetrar och batterier är kostnadsfria för patienter som bedöms må bättre av pumpbehandling.

Typ 2-diabetes

Indikation för insulinbehandling vid typ 2-diabetes föreligger främst vid otillfredsställande glukoskontroll (Tabell 2, s 541) med kost- och tablettbehandling, s k sekundär terapivikt.

Insulinbehandling kan anses som relativt kontraindicerad vid alkoholmissbruk och svåra psykosociala problem. Vid uttalad fetma (BMI > 35 kg/m²) kan insulin prövas, men behandlingssvårigheterna är stora oavsett terapi för dessa patienter. Om insulinbehandling på kraftigt överviktiga diabetespatienter inte har förbättrat den metaboliska kontrollen inom ett halvår, bör man återgå till tidigare terapi och intensifiera behandlingen av övervikten. Exenatid med sin viktreducerande förmåga kan här vara ett alternativ. Se kapitlet Övervikt och fetma, s 165.

Innan insulinbehandling inleds bör man överväga om det finns faktorer som kan för-

Faktorer att begrunda innan insulinbehandling sätts in vid typ 2-diabetes

- Hur följs rekommendationerna vad avser kost, motion och tablettbehandling?
- Har patienten insulinbrist? Finns anledning att göra C-peptidbestämning?
- Finns autoantikroppar?
- Finns faktorer som leder till ökad insulinresistens?
 - akut eller kronisk infektion
 - stress
 - obehandlad dyslipidemi
 - annan endokrin sjukdom
 - medicinering

klara terapivikten och om de är åtgärdbara på annat sätt än med insulin (se Faktaruta 1).

När insulinbehandling sätts in vid typ 2-diabetes bör såväl läkare som patient ta god tid på sig. Det är lämpligt att patienten tränas i självtestning av P-glukos under några veckor innan insulinbehandlingen påbörjas. Pågående SU-behandling kan antingen sättas ut eller minskas medan metformin kan behållas.

Insulininställningen kan påbörjas med medellångverkande insulin, 0,1–0,2 E/kg kroppsvikt på kvällen, nära sänggåendet. Ökning med 2–4 E åt gången kan sedan ske med ledning av det fastande P-glukosvärdet. Dosökning 1–2 gånger i veckan kan styras av patientens självtester, som redovisas (per telefon eller vid besök) till läkare eller sjuksköterska. Insulindosen ökas så tills stabila fasteglukosvärden på 5–7 mmol/L uppnås. Ytterligare behandling dagtid kan bli aktuell, då som tillägg av tabletter eller insulin. Uppnått HbA_{1c} bör vara styrande.

En lägre frekvens av hypoglykemier vid användning av insulin glargin och insulin detemir vid typ 2-diabetes är främst dokumenterad vid lågt HbA_{1c}. Frekventa hypoglykemier kan då motivera användning av de betydligt dyrare långverkande insulinanalogerna (26).

För en del patienter blir tvåfasinsulin det primära valet. Dessa patienter har oftast påtagliga glukostegringar efter måltid, främst efter frukost. I dessa situationer ges

Terapirekommendationer – Diabetes mellitus, typ 2

	Tillstånd	Behandlingsform	Administrationsform
Initial be- handling	Nyupptäckt typ 2-diabetes med mild-måttlig hyperglykemi	Kost, motion, viktreduktion Metformin	
	Betydande hyperglykemi med symtom	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS)	Kortverkande insulin	Intravenös infusion alternativt frekvent intramuskulär injektion (se s 551)
Undehålls- behandling	Vid normalvikt eller ringa övervikt	Sulfonureider Metformin	Peroralt före frukost, eventuellt 2-dos (före frukost och middag)
	Övervikt/fetma	Metformin	Peroralt i 2-dos (frukost, middag, se s 543)
	Låg kroppsvikt	Kortverkande + medellångverkande insulin	Subkutan, 4-dos (före måltider + eftermiddag eller kväll)
	Otillfredsställande behandling med SU eller metformin	Glitazon i kombination med SU till patienter som inte tolererar metformin eller har kontraindikationer. Glitazon i kombination med metformin till överviktiga. Inkretinbaserad behandling.	Peroralt i 1–2-dos
	Sekundär tablettsvikt	Medellångverkande insulin (eventuellt i kombination med SU eller metformin)	Subkutan, 1-dos till sen kväll (ca 21.00–22.00, se s 548)
		2-fas insulin	Subkutan, 2-dos som regel morgon och eftermiddag/kväll
	Kombinationsbehandling	Individuell dosering (se s 550)	
Tillfällig behandling	Hyperglykemi med eller utan ketos, t ex vid infektioner, trauma, eventuellt vid större kirurgiska ingrepp	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Om längre tidsperiod	2-fas insulin	Subkutan, 2-dos (morgon och eftermiddag)

en morgondos före frukosten och en dos före middagen eller ibland före ett sent kvällsmellanmål. Oftast används insulinkombinationer med 25–30% kortverkande och 70–75% medellångverkande insulin. Fördelningen mellan morgon- och kvälldos brukar vara omkring 60:40.

Andra insulinregimer förekommer också. Tillägg av enbart kortverkande insulin i samband med dagens måltider, främst lunch, blir av och till nödvändigt. I stället för att inleda insulinbehandlingen med medellångverkande insulin kvällstid, som i det första exemplet, kan endos före frukost prövas. Studier har inte övertygande visat

att någon modell är överlägsen, annat än att kombination med metformin ger lägre viktökning än övriga insulinregimer. Här finns utrymme för lyhördhet gentemot patientens behov och önskemål.

Insulinbehandling vid terapivikt hos typ 2-diabetiker kan med fördel initieras i öppen vård. Förutsättningarna för ett gott resultat är att det inom vårdenheten finns läkare med intresse och kunskap inom diabetesområdet samt utbildad diabetessjuksköterska. Tillgängligheten av kunnig personal är väsentlig vid insulininställning och patienten måste lätt kunna nå läkare eller sköterska för att få svar på frågor.

Kombinationsbehandling

Hos patienter med kvarvarande endogen insulinproduktion medför kombination av SU-preparat med insulin att lägre P-glukosnivåer uppnås än vid enbart insulinbehandling. Detta är en följd av att SU-preparaten stimulerar frisättning av endogen insulin. Behovet av exogent tillfört insulin kan således bli något lägre, men den glykemiska kontrollen är ofta svår att förbättra trots kombinationsterapi och behandlingskostnaden blir högre.

Kombination av metformin och insulin är teoretiskt tilltalande vid typ 2-diabetes med insulinresistens. Dokumentation för en gynnsam effekt, framför allt i form av lägre viktökning, finns. En metformindos upp till 2 g/dag, fördelad på 2 eller 3 dosstillfällen, kombineras med medellångverkande insulin i initial dos 0,1 E/kg kroppsvikt, som med fördel ges sent på kvällen. Insulindosen kan successivt ökas med ledning av fasteplasmaglukos.

Akuta komplikationer

Hypoglykemi

Ett viktigt mål för diabetesvården är att undvika hypoglykemi. Frekventa hypoglykemier sänker patientens livskvalitet. Upprepade och djupa hypoglykemier kan ge permanenta hjärnskador och även leda till dödsfall, orsakade av hjärtarytmier eller trafikolyckor.

Långvarig diabetes och alltför pressade glukosvärden leder till svårigheter för patienten att i tid uppfatta varningstecken på en hotande hypoglykemi. Genom självkontroll av P-glukos och försök att identifiera andra än de klassiska hypoglykemisymtomen, kan förmågan förbättras att i tid motverka hypoglykemiattacker. Med dagens ambitiösa glukosmål tycks det vara svårt att bryta sambandet mellan god glykemisk kontroll och frekventa hypoglykemier.

Information för att förebygga hypoglykemi bör ur trafiksynpunkt åtföljas utfärdandet av körkortsintyg vid diabetes.

Man bör alltid försöka fastställa orsaken till svår hypoglykemi, i synnerhet vid upprepning. Regimförändringar kan krävas. Hormonella eller andra medicinska rubbningar kan ligga bakom. Hypotyreoos, binjure-

Behandling av hypoglykemi

- Vaken patient rekommenderas 2 dl mjölk och en smörgås, 3 sockerbitar, 1 dl juice eller lättlösliga druvsockertabletter.
- Ej vaken patient bör av sjukvårdspersonal få glukos (300 mg/ml) intravenöst i volymen 30–50 ml eller mer, tills P-glukos normaliserats eller patienten vaknat. Det är önskvärt att ambulanspersonal tränas att ge detta omedelbart när en patient påträffats och diagnosen bedömts vara klar.
- Alternativt kan 0,5–1 mg glukagon injiceras subkutant på lårets framsida eller intramuskulärt. Detta kan utföras av ej tränad sjukvårdspersonal och är även avsett för patientens närstående, som bör ha fått goda instruktioner i förfarandet.

barks- eller hypofysinsufficiens, celiaki och njursvikt är några exempel. Läkemedel kan någon gång ha del i uppkomsten av hypoglykemi (acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, betablockerare).

Behandling av hypoglykemi, se Faktaruta 2.

Ketoacidosis

Självkontroll av P-glukos, kompletterad med bestämning av ketoner i urin med testremsor, bör ingå i preventionen av ketoacidosis vid typ 1-diabetes. Vid tillstånd med feber, gastroenterit eller annan akut sjukdom (t ex hjärtinfarkt) bör urinen testas för ketoner, som stöd för ökning av insulindosen. Speciellt vid utdraget sjukdomsförlopp kan svår acidosis föreligga, trots måttlig P-glukosstegring.

Ketoacidosis är idag ovanligt, vilket kan fördröja diagnostik och behandling. Plasmaglukosanalys, alltid kompletterad med ketonuri(emi)test, bör därför vara rutin vid omhändertagande av akut sjuka patienter med typ 1-diabetes.

Hos barn är det inte helt ovanligt att diabetesjukdomen debuterar med ketoacidosis som kräver intensivvård. Förutom de klassiska debutsymtomen kan symtom som kräkningar och buksmärter vara de dominerande. I frånvaro av diarréer och feber bör ketoacidosis vara en differentzialdiagnos vid de senare symtomen och man bör då frå-

ga efter symtom som törst, viktnedgång och tunga blöjor/stora urinmängder. Barn med ketoacidosis eller misstänkt sådan bör akut remitteras till klinik med barndiabetolog för behandling. Man ger inte laddningsdos av insulin utan startar med vätsketerapi och insulininfusion (0,1 E/kg kroppsvikt/timme för barn > 5 år och hälften för de som är yngre).

Efter korrekt diagnos, hos vuxna, baserad på P-glukos, ketos och artärgasanalys, bör behandling omedelbart inledas. Det är viktigt att omgående få stopp på ketonbildningen genom att ge insulin, ersätta en ofta mycket betydande brist på vätska och elektrolyter samt att diagnostisera utlösande faktorer.

Vårdenheter, som primärt tar hand om akuta diabetestillstånd, bör ha utarbetat behandlingsriktlinjer som omgående kan tillämpas.

När diagnosen är klar ges 12 E kortverkande insulin intravenöst, som laddningsdos. Sedan ges antingen kontinuerlig infusion av insulin, ca 6 E/timme, eller intermittenta intramuskulära injektioner (6–8 E), initialt varje timme, senare varannan timme beroende på P-glukosnivå och acidograd.

Isoton (9 mg/ml) natriumkloridlösning eller Ringer-acetat är basen för vätskesubstitutionen och bör tillföras med hög takt. Vätskebrist på 6–8 L kan förekomma.

Vätskebristen står i proportion till tiden under vilken ketoacidosen utvecklats och aktuella bidragande vätskeförluster (polyuri, feber, hyperventilation, kräkningar, diarré). Infusionshastigheten bör styras av en bedömning av dessa faktorer. Hög ålder och hjärtsvikt kan kräva försiktighet vid uppvätskning.

Om andnings- eller cirkulationskollaps hotar, till följd av djup acidosis (pH < 7,0), kan acidosisbehandling med natriumbikarbonat eller Tribonat vara motiverad. Den bör dock endast ges som partiell kompensering under de första 30–60 minuterna av behandlingen. Den viktigaste acidosisbekämpningen sker med insulininfusion och volymsubstitution.

Vid P-glukos ≤ 15 mmol/L ges glukosinfusion (50 mg/ml) för att förhindra hypoglykemi och alltför snabba osmotiska förändringar, som i sällsynta fall kan ge cerebralt

ödem. Detta är ovanligt hos vuxna, men ett allvarligt hot hos små barn vid ketoacidosis.

Ofta föreligger stora kaliumförluster som, liksom vätskebrist, hör samman med hur ketoacidosen utvecklats. Kaliumförluster på 300–600 mmol kan förekomma. Lätt hyperkalemi kan förekomma pga acidosis och njurfunktionsnedsättning. Kaliumsubstitution bör snarast startas när P-kalium är ≤ 5 mmol/L. I början ges 20–40 mmol/timme, senare i något långsammare takt. Peroral kaliumsubstitution ges när patienten börjat försörja sig själv.

Hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom (HHS)

HHS drabbar vanligen äldre patienter med typ 2-diabetes och kännetecknas av högt P-glukos (> 30 mmol/L) och hyperosmolalitet med ofta högt P-natrium och betydande hemokoncentration. Tillståndet kräver intensivövervakning och kan kompliceras av akuta vaskulära katastrofer.

Behandlingen består av uppvätskning i kombination med ibland ganska blygsamma insulin doser och styrs av samma principer som vid ketoacidosisbehandling.

Insulinbehandling vid operation

För att skapa bästa förutsättningar för sår-läkning, låg infektionsrisk och för att undvika hypoglykemi, är P-glukosvärden på 9–13 mmol/L ett lämpligt mål före, under och omedelbart efter operation. Plasmaglukos bör mätas med 1–4 timmars intervall, beroende på operationens storlek och patientens diabetes. Vid typ 1-diabetes gäller frekvent kontroll, vid typ 2-diabetes glesare intervall.

Sulfonureider kan utsättas operationsdagens morgon och postoperativt ersättas med tillfällig insulinbehandling eller återinsättas. Metformin bör inte ges i anslutning till större operationer.

Vid större ingrepp kan insulininfusion vara att föredra, antingen blandat med glukos och kalium (GIK), eller som separata infusioner av glukos (50–100 mg/ml) och insulin. GIK-lösning är 500 ml glukoslösning (100 mg/ml) + 16 E insulin + 10 mmol kaliumklorid.

Riktlinjer för glukostestning

Patienter med typ 1-diabetes	
Patienter med insulinpump	<ul style="list-style-type: none"> • Minst morgon och kväll samt i situationer med ändrad livsföring. Varannan vecka glukosprofil med upprepade mätningar under ett dygn.
Behandling med flerdosinsulin	<ul style="list-style-type: none"> • Glukosprofiler som vid pumpbehandling samt extra mätningar vid behov.
Nyupptäckt diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • 4–6 mätningar/dygn före och efter måltid. Stort behov av lärande och att tryggt kunna experimentera med nya levnadsvanor.
Graviditet och planering av graviditet	<ul style="list-style-type: none"> • 4–6 gånger/dygn före och efter måltid hela graviditeten för optimal glukoskontroll.
Idrott	<ul style="list-style-type: none"> • Testning före och efter fysisk aktivitet för anpassning av insulin dos och kolhydratintag. Vid långvarig fysisk aktivitet utförs testning varje timme för att styra tillförsel av extra kolhydrater.
Barn	<ul style="list-style-type: none"> • P-glukos morgon och kväll för alla barn. Återkommande glukosprofiler för att ändra grundinställningen av insulin. Därutöver föreligger stort behov av extrabestämningar vid ändringar i livsföring. 2–6 mätningar/dygn.
Patienter med typ 2-diabetes	
Kost- och tablett-behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Glukoskontroll utgör grunden för val av bästa behandling. Vid debut av typ 2-diabetes ger kontroller möjlighet för patienten att förstå hur kost och motion påverkar glukosnivån. Risken för hypoglykemi är låg, varför absolut behov av egenkontroll inte föreligger.
Insulinbehandling eller insulin- och tablettbehandling i kombination	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlingen innebär risk för hypoglykemi och därmed ett behov av regelbunden egenkontroll 1–6 gånger/dygn. Även behov av extrakontroller vid nedan nämnda situationer.
Situationer med behov av tätare glukosmätningar	<ul style="list-style-type: none"> • Tillstötande sjukdom, framför allt infektioner • Resor, särskilt över tidszoner • Ökad fysisk aktivitet • Ändrade arbetstider/skiftarbete • Alkoholintag • Framförande av motorfordon

Egenkontroll

Egenkontroll av P-glukos är en förutsättning för att på ett säkert sätt uppnå god glukoskontroll med minskad risk för hypoglykemier. Vid typ 1-diabetes har studier visat ett positivt samband mellan egenkontroll och lägre HbA_{1c}. Hos barn förändras insulinbehovet fortlöpande, särskilt under puberteten. Barns fysiska aktivitet varierar mer spontant, liksom matintaget, vilket ökar risken för hypoglykemi och styrker frekvent testning av detta skäl. Vid typ 2-diabetes saknas dokumentation för ett sådant samband från randomiserade, kontrollerade studier (27).

Regelbundna kontroller och tolkning av P-glukosvärden kan skapa ökad säkerhet och motivation hos patienten.

Äldre patienter kan oftast lätt lära sig att behärska tekniken. Plasmaglukoskontroller hos äldre är överlägset kontroller av

uringlukos, eftersom njurtröskeln för glukos är förhöjd. Äldre och handikappade inom omsorg och äldreomsorg bör få assistans att genomföra regelbunden glukoskontroll.

Testning för ketonuri (vid typ 1-diabetes) skall läras ut för att nyttjas vid akut sjukdom, feber, högt P-glukos eller dåligt allmäntillstånd. Vissa patientkategorier, som pumpbehandlade och barn med diabetes, kan ha nytta av de betydligt dyrare testerna för ketoner (betahydroxybutyrat) i blod.

De hjälpmedel som finns för självkontroll av P-glukos har som regel god kvalitet överlag och lokal förskrivningstradition eller upphandling bör vara vägledande vid förskrivningen.

Glukosmätare kostar från 0–150 kr och bekostas av patienten. Testremssorna ingår i läkemedelsförmånen och utfärdas av läkare eller behörig sjuksköterska. År 2005 förskrevs glukostester till en kostnad av mer

än 700 miljoner kr i Sverige, vilket ställer krav på att kostnadseffektiviteten beaktas vid ordination av glukostestning. Testresultaten bör "användas" och inte vara ett passivt registrerande av data. På s 552 finns riktlinjer för glukostestning.

Laboratoriekontroll

En strävan bör vara att patienten regelbundet registrerar P-glukosnoteringar och hypoglykemier. Laboratoriekontrollen kan då inskränkas till HbA_{1c}, som återspeglar glykemisk kontroll under de senaste 6–8 veckorna. En tillfällig ökning av P-glukos höjer HbA_{1c} snabbare än den tid det tar för återgång till den habituella nivån. All analys av HbA_{1c}, även patientnära metoder, bör vara föremål för kvalitetssäkring inom EQUALLIS.

Vid typ 1-diabetes rekommenderas HbA_{1c}-bestämning 3–4 gånger/år och vid typ 2-diabetes 2 gånger/år. Fasteplasmaglukos korrelerar oftast relativt väl med HbA_{1c} vid typ 2-diabetes.

Insulintyper

Fysikaliskt-kemiska egenskaper, duration, blandbarhet och hållbarhet

I den kortverkande insulinanalogen, insulin lispro, har ordningsföljden mellan två aminosyror kastats om, medan man i den kortverkande insulinanalogen B28(Asp) har bytt ut en aminosyra mot asparbinsyra (insulin aspart). Aminosyresekvensen hos insulin glulisin skiljer sig från humaninsulin i två positioner i B-kedjan – Asn ersätts av Lys i position 3 och Lys ersätts av Glu i position 29. Dessa åtgärder medför snabbare absorption och därigenom snabbare, men kortvarigare biologisk effekt. Farmakodynamiskt har dessa tre kortverkande analoger likartad effekt (se Tabell 3, s 554).

Humaninsulin framställs biosyntetiskt med rekombinant DNA-teknik. Utveckling av insulinbindande antikroppar kan förekomma, men detta har sällan någon klinisk betydelse.

Kortverkande insulin är en klar lösning med neutralt pH som tillhandahålls i flaskor, i förfyllda ampuller till insulinpennor för flergångsbruk eller i engångspennor av plast.

Kortverkande insulin är ett akut- eller måltidsinsulin och kan ges intravenöst, intramuskulärt eller subkutant.

Medellångverkande humaninsulin är en suspension av kristaller, i vilka insulin bildar komplex med protamin (NPH). Det innebär att flaska eller ampull måste vändas ett antal gånger före injektionen, för att insulinkoncentrationen skall bli jämn. Insulinsuspensioner kan endast injiceras subkutant. Medellångverkande insulin av NPH-typ finns i samma typer av förpackningar som kortverkande insulin. Idag har alla tillverkare inte längre ett fullt sortiment av pennor och ampuller för humaninsuliner varför val av injektionshjälpmedel kan innebära byte av tillverkare.

Insulin glargin är en långverkande insulinanalog med en duration på upp till 24 timmar. Med substitution av en och tilllägg av två aminosyror höjs insulinets isoelektriska punkt så att det faller ut vid kroppens pH, för att sedan långsamt och utan tydliga koncentrationstoppar absorberas i blodet. Insulin glargin har blivit ett alternativ till NPH-insulin, främst vid typ 1-diabetes och upplevs av många patienter ge en stabilare glukoskontroll. Jämförande studier mot NPH-insulin har visat något lägre fasteglukos och lägre frekvens av hypoglykemier under natten och samma eller marginellt lägre HbA_{1c}. En viss reduktion av insulindosen rekommenderas vid byte från medellångverkande humaninsulin. Den individuella variationen är betydande när det gäller behovet av dosändring vid byte till insulin glargin. Steady state-nivån uppnås efter 2–4 dygn vid dosering 1 gång/dygn.

Det senaste tillskottet av långverkande insulinanaloger är insulin detemir. Genom att koppla en fettsyra till insulinmolekylen åstadkoms en förlängd effekt genom bindning till albumin, som långsamt släpper insulinmolekylen fri. Insulin detemir har längre verkan än NPH, men kortare än insulin glargin. Biotillgängligheten är 60% varför doserna måste anpassas därefter.

Kombinationer av kortverkande humaninsulin eller insulinanaloger och NPH (tvåfasinsulin) finns för patienter hos vilka kraven på justering av dosen är mindre, t ex hos äldre med typ 2-diabetes. Av insulininnehållet utgörs 25–50% av kortverkande insulin.

Tabell 3. Insulinpreparat (aktuell per den 1 januari 2009)

Insuliner – Indelning	Insät- tande effekt (tim)	Max effekt (tim)	Dura- tion (tim)	Injektionspenna
Insulinpreparat för injektion med spruta eller penna				
Kortverkande insulinanaloger				
Humalog (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	2–5	HumaPen Luxura, Humalog Pen, Humalog KwikPen, HumaPen MEMOIR, HumaPen Luxura HD (1/2 E), Autopen
NovoRapid (insulin aspart)	ca 0,25	1–3	3–5	NovoPen 4, NovoPen Junior, NovoRapid FlexPen
Apidra (insulin glulisin)	ca 0,25	1–3	3–5	OptiPen Pro 1 och 2, Autopen 24, OptiSet, SoloStar
Kortverkande insulin (insulin humant)				
Actrapid ^a	0,5	1,5–4	5–7	NovoPen 4, NovoPen Junior
Humulin Regular	0,5	1–3	5–7	HumaPen Luxura, Autopen
Insuman Rapid	0,5	1–4	7–9	OptiPen Pro 1 och 2, Autopen 24, Insuman Rapid OptiSet
Medellångverkande 1-fas (insulin humant)				
Humulin NPH	0,5–1	2–8	24	HumaPen Luxura, Humulin NPH Pen, Autopen
Insulatard	1,5	4–12	24	FlexPen, NovoPen 4, NovoPen Junior
Insuman Basal	1	3–4	11–20	OptiPen Pro 1 och 2, Autopen 24, Insuman Basal OptiSet
Medellångverkande 2-fas				
Humalog Mix 25 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	HumaPen Luxura, Humalog Mix 25 Pen, Humalog Mix 25 KwikPen, Autopen
Humalog Mix 50 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	HumaPen Luxura, Humalog Mix 50 Pen, Humalog Mix 50 KwikPen, Autopen
Humulin Mix 30/70 (insulin humant)	0,5	2–8	24	HumaPen Luxura, Autopen
Insuman Comb 25 (insulin humant)	0,5	2–4	12–19	OptiPen Pro 1 och 2 Insuman Comb 25 OptiSet
NovoMix 30 (insulin aspart)	0,25	1–4	24	FlexPen, NovoPen 4, NovoPen Junior
Långverkande				
Lantus (insulin glargin)	2–3	ingen tydlig peak	24	Autopen 24, OptiPen Pro 1, OptiPen Pro 2, OptiSet, SoloStar
Levemir (insulin detemir)	1,5	3–16	24	FlexPen, NovoPen 4, NovoPen Junior
Preparat för kontinuerlig insulinbehandling (insulinpump)^a				
Insuman Infusat (insulin humant)	0,5	1–2	5–8	–

a. Actrapid finns även för kontinuerlig tillförsel. Kortverkande insulinanaloger är också dokumenterade för tillförsel i insulinpump.

Kortverkande humaninsulin börjar verka efter ca 30 minuter, när maximal effekt efter 1–3 timmar och verkar under 5–8 timmar. Effekten av kortverkande insulinana-

loger börjar 0–30 minuter efter injektion, när maximal effekt efter 0,5–1,2 timmar och har en duration på 2–5 timmar. NPH-insulin börjar verka efter 1–2 timmar, när

maximum efter 4–12 timmar och kan verka upp till 24 timmar.

I Fass är tyvärr inte informationen om verkningsdurationen samordnad, men i praktiken kan man räkna med att insulin av samma typ har samma effekt och duration, oberoende av tillverkare (se Tabell 3). De vida intervallen som anges beror dels på insulinets dosberoende kinetik, dels på en betydande dag-till-dagvariation i insulinabsorptionen.

Insulin är mycket hållbart, men bör inte exponeras för stark sol och värme eller temperaturer $< 0^{\circ}\text{C}$, då effekten kan avta. Försök har visat att insulinlösningar och suspensioner är stabila i 30 månader i kylskåpstemperatur. Cirka 10% nedgång i aktivitet sågs efter ca 1,5 år i rumstemperatur.

Patienterna bör rekommenderas att förvara insulinförrådet i kylskåp. Den penna eller insulinflaska man för tillfället använder kan dock förvaras i rumstemperatur. Insulinflaskor bör inte användas längre tid än 4 veckor, pga risken för bakteriekontamination vid upprepade stick genom gummimembranen.

I praktiken inträffar ytterst sällan infektioner på injektionsstället. Undantaget är vid kvarliggande nål, som vid behandling med insulinpump. Då motiverar bl a infektionsrisken byte av nål och injektionsställe varannan till var 3:e dag.

Lokala reaktioner

Lokal insulinöverkänslighet kan ibland förekomma, övergående i samband med start av insulinbehandling. Insulinallergi av IgE-typ och med urtikaria är mycket ovanligt.

Lipohypertrofi, dvs fettkuddar till följd av insulins stimulerande effekt på fettvävstillväxt, kan vara ett problem. Det kan undvikas om injektionsställena varieras. Långsammare insulinabsorption i fettkuddarna kan ge fördröjd effekt av kortverkande insulin. Lipohypotrofi är mycket ovanligt idag eftersom bara högrenat insulin används.

Injektionsteknik

Vanligen injiceras kortverkande insulin i underhudsfettet på buken och basinsulin högt glutealt eller på låret. Man utnyttjar den snabbare absorptions hastigheten i buken för att få insulinets verkan att sammanfalla med glukosstegringen efter måltid.

Uppföljning

- Kontrollintervall enligt vårdprogram/individbehov, minst årligen
- Livsstil – Fysisk aktivitet, matvanor, rökning och viktutveckling
- Individuell probleminventering, hypoglykemier, behandlingsplan
- Livskvalitet, information, råd och motivation
- Glukoskontroll (HbA_{1c}) inkluderande egna glukoskontroller
- Ögonbottenundersökning, efter behov minst vartannat år
- Kontroll av mikro-/makroalbuminuri, P-kreatinin och P-lipider årligen
- Blodtryck och fotundersökning (monofilament) vid varje besök, minst årligen
- Symtom eller tecken på kardiovaskulär sjukdom (EKG när indicerat)

Vid injektion i buk och lår bör alltid ett hudveck lyftas upp, eftersom många (speciellt yngre män) har ett så tunt underhudsfettlager att insulinet lätt hamnar intramuskulärt. Intramuskulär injektion ger snabbare insulinabsorption med risk för hypoglykemi och alltför kort duration.

Vid injektion i ”stussens” övre del kan injektionen ges vinkelrätt mot huden, eftersom underhudsfettets tjocklek är tillräckligt för att inte riskera intramuskulär injektion.

Hjälpmiddel för injektioner och egenkontroll

Insulinpennor, kanyler och sprutor för engångsbruk är kostnadsfria hjälpmedel liksom vissa desinfektionsmaterial. För glukostestning är dock handtvätt med tvål och vatten tillfyllest. Praxis är dessutom att allt färre patienter använder desinfektion av injektionsstället. Detta har inte höjt risken för lokala infektioner, som i praktiken är i det närmaste obefintlig. Förteckningar över vilka hjälpmedel som är kostnadsfria kan erhållas via apotek.

Synskadade kan oftast använda idag förekommande insulinpennor.

Glukosmätare med ”röst”, som anger glukosvärde, kan efter ansökan erhållas som handikapphjälpmedel.

Kvarliggande Insuflon-nål, som byts regelbundet, är för vissa patienter en värdefull hjälp och kan erhållas kostnadsfritt.

Diabeteskontroller

De regelbundna läkar- eller diabetesjuk-sköterskekontrollerna vid diabetes skall omfatta en individuell rådgivning och utbildning i egenvård, anpassad till patientens behov, förutsättningar och erfarenheter. En stor del av diabetesutbildningen kan med fördel meddelas i grupper om 6–8 deltagare. Diabetesskola vid typ 1-diabetes har en lång tradition.

Inom primärvården börjar nu liknande verksamhet för personer med typ 2-diabetes att växa fram. Det är angeläget att i första hand utforma sådan strukturerad undervisning för personer med nyupptäckt typ 2-diabetes. Undervisningen bör omfatta ett flertal undervisningstillfällen där basal kunskap om diabetes och dess behandling meddelas. Utformningen av gruppundervisning får ske utifrån lokala förutsättningar och bör förmedlas av personer med pedagogisk utbildning.

Målsättning med behandlingen bör utgå ifrån rekommendationerna i terapiavsnitten men formuleras i samråd med patienten.

Referenser

1. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J.* 2006;152:27–38.
2. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
3. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580–91.
4. Anonymous. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317:703–13.

5. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005;165:1410–9.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755–62.
7. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117–25.
8. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–72.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–59.
11. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28:88–136.
12. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–50.
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
14. Gillies CI, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334:299.
15. Bravata DM, Sanders L, Huang J, Krumholz HM, Olkin I, Gardner CD. Efficacy and safety of low-

- carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA*. 2003;289:1837–50.
16. Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:91–100.
17. Anonymous. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:837–53.
18. Black C, Donnelly P, Mcintyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD004654.
19. Anonymous. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352:854–65.
20. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006063.
21. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD006060.
22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279–89.
23. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2007;370:1129–36.
24. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194–206.
25. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003287.
26. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005613.

27. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD005060.

Preparat¹

Insuliner/analoger (100 E/ml)

Snabbverkande

Humaninsulin (snabbverkande)

Actrapid Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5x3 ml

Humulin Regular Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5x3 ml

Insuman Infusat sanofi-aventis, cylinderampull 5x3,15 ml

Insuman Rapid sanofi-aventis, cylinderampull 4x3 ml

Insuman Rapid OptiSet sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 4x3 ml

Insulin aspart (snabbverkande)

NovoRapid Novo Nordisk, injektionsflaska 10 ml

NovoRapid FlexPen Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5x3 ml

NovoRapid Innolet Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5x3 ml

NovoRapid Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5x3 ml

Insulin lispro (snabbverkande)

Humalog Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5x3 ml

Humalog KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5x3 ml

Humalog Pen Lilly, förfylld injektionspenna 5x3 ml

Insulin glulisin (snabbverkande)

Apidra sanofi-aventis, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5x3 ml

Medellångverkande med snabb effekt

Humaninsulin (medellångverkande med snabbt insättande effekt)

Humulin Mix 30/70 Lilly, cylinderampull 5x3 ml

Insuman Comb 25 sanofi-aventis, cylinderampull 4x3 ml

Insuman Comb 25 OptiSet sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 4x3 ml

Insulin aspart (medellångverkande)

NovoMix 30 FlexPen Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5x3 ml

NovoMix 30 Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5x3 ml

Insulin lispro (medellångverkande)

Humalog Mix25 Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5x3 ml

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

Humalog Mix25 KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5x3 ml
Humalog Mix25 Pen Lilly, förfylld injektionspenna 5x3 ml
Humalog Mix50 Lilly, cylinderampull 5x3 ml
Humalog Mix50 KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5x3 ml
Humalog Mix50 Pen Lilly, förfylld injektionspenna 5x3 ml

Medellångverkande

Humaninsulin (medellångverkande)

Humulin NPH Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5x3 ml
Humulin NPH Pen Lilly, insulinpenna 5x3 ml
Insulatard FlexPen Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5x3 ml
Insulatard Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5x3 ml
Insuman Basal sanofi-aventis, cylinderampull 4x3 ml
Insuman Basal OptiSet sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 4x3 ml

Långverkande

Insulin glargin

Lantus sanofi-aventis, cylinderampull 5x3 ml (OptiClik, OptiPen), förfylld injektionspenna (OptiSet) 5x3 ml, injektionsflaska 10 ml

Insulin detemir

Levemir Novo Nordisk, cylinderampull 5x3 ml, förfylld injektionspenna 5x3 ml

Perorala diabetesmedel

Alfa-glukosidashämmare

Akarbos

Glucobay Bayer HealthCare, tabletter 50 mg, 100 mg

Biguanidderivat

Metformin

Glucophage Merck, tabletter 500 mg, 850 mg, 1 000 mg
Metformin Flera fabrikat, tabletter 500 mg, 850 mg

Sulfonureider

Glibenklamid

Daonil sanofi-aventis, tabletter 1,75 mg, 3,5 mg
Glibenklamid Recip Recip, tabletter 1,75 mg, 3,5 mg

Glimepirid

Amaryl sanofi-aventis, tabletter 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg
Glimepirid Flera fabrikat, tabletter 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Glipizid

Mindiab Pfizer, tabletter 2,5 mg, 5 mg

Tiazolidindioner (glitazoner)

Rosiglitazon

Avandia GlaxoSmithKline, tabletter 4 mg, 8 mg

Pioglitazon

Actos Lilly, tabletter 15 mg, 30 mg, 45 mg

Övriga perorala diabetesmedel

Nateglinid

Starlix Novartis, tabletter 60 mg, 120 mg, 180 mg

Repaglinid

NovoNorm Novo Nordisk, tabletter 0,5 mg, 1 mg, 2 mg

Sitagliptin

Januvia MSD, tabletter 100 mg

Vildagliptin

Galvus Novartis, tabletter 50 mg

Kombinationspreparat

Rosiglitazon + glimepirid

Avaglim GlaxoSmithKline, tabletter 4 mg/4 mg, 8 mg/4 mg

Rosiglitazon + metformin

Avandamet GlaxoSmithKline, tabletter 1 mg/500 mg, 2 mg/500 mg

Sitagliptin + metformin

Janumet MSD, tabletter 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg

Vildagliptin + metformin

Eucreas Novartis, tabletter 50 mg/850 mg, 50 mg/1 000 mg

Övriga diabetesmedel

Exenatid

BYETTA Lilly, förfylld injektionspenna 5 mikrog/dos, 10 mikrog/dos