

Diabetes Mellitus

Af Asma Bashir, stud med

Efterår 2010

Indholdsfortegnelse

Diabetes mellitus

Hvad er insulin?

Type 1 diabetes

Type 2 diabetes

Diabetogene medicinsk stoffer

Ledsagende symptomer og sen Komplikationer

Den diabetiske fod

Hypoglykæmi

Endogen hypoglykæmi

Basisbog i Medicin & Kirurgi Kapitel 13: Endokrine sygdomme
Medicinsk Kompendium Kapitel 56: Diabetes mellitus
Medicinsk Kompendium Kapitel 57: Hypoglykæmi
SLIDES fra forelæsninger og holdtimer
Gamle eksamensopgaver

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus er et syndrom karakteriseret ved utilstrækkelig insulinsekretion, ↓ insulinfølsomhed, ↓ glukosetolerance og tendens til udvikling af universel angiopati og ledsagende organskader.

Der er 4 former for diabetes mellitus:

1. *Diabetes type 1* – β -celle destruktion medførende insulinafhængighed
 - Immunmedieret
 - Idiopatisk
2. *Diabetes type 2* – strækkende sig fra insulinresistens med relativt insulinunderskud til en overvejende sekretorisk defekt med insulinresistens
3. *Andre specifikke typer af diabetes:*
 - Genetiske β -cellefunktionsdefekter
 - Genetiske defekter i insulinvirkning
 - Eksokrine pancreassygdomme med sekundær diabetes
 - Endokrinopatier med sekundær diabetes
 - Lægemiddelinduceret eller kemisk induceret diabetes
 - Infektionssygdomme ledsaget af diabetes
 - Usædvanlige former for immunmedieret diabetes
 - Andre genetiske syndromer, som kan ledsages af diabetes
4. *Gestationel diabetes*

Hvad er insulin?

I pancreas findes omkring 1 mio. Langerhanske øer, som tilsammen vejer ca. 1 gram. Af dem er der 70 % insulinproducerende β -celler. Resten er α -celler (glukagon), δ -celler (somatostatin), ϵ -celler (ghrelin) og PP-celler (pankreatisk polypeptid).

I β -cellen spaltes præproinsulin til proinsulin, som omdannes af specifikke endopeptidaser til intermediære produkter des-31,32 proinsulin og des-64,65 proinsulin, der videre processeres til insulin og C-peptid (connecting peptide). Både insulin og C-peptid frigøres fra granula i β -cellen til interstitielrummet, hvorefter de passerer kapillærets basalmembran og endotel på vej til blodbanen.

Insulin er et polypeptidhormon, der består af 2 kæder, A og B, på hhv. 21 og 30 aminosyrer. Kæderne er kovalent forbundet sammen med 2 disulfidbroer.

Sekretionen af insulin styres via feedback mekanismer mellem β -cellen og næringsstoffer, primært glukose. Organismen sørger for at holde B-Glukose mellem 4 og 7 mmol/L både under faste og efter måltider. Når B-

Glukose stiger, ↑ glukoseoptagelsen i β-cellen vha. et transportprotein GLUT-2. Glukokinase katalyserer fosforyleringen af glukose til glukose-6-fosfat. Dannelse af ATP fører til en lukning af de ATP-regulerede kaliumkanaler, depolarisering af plasmamembranen og åbning af de spændingsafhængige calciumkanaler med Ca²⁺-influx. Dette medfører en ophobning af calcium inde i cellen, som er et signal til at intracellulære insulingranula fusionerer med plasmamembranen og frigør insulin.

Insulinsekretionen aktiveres foruden glukose også af en akut øgning af de cirkulerende koncentrationer af aminosyrer, især arginin og leucin, af frie fede syrer (FFA) og af en række hormoner f.eks. glukagon og inkretinhormoner, der dannes i tarmceller. Inkretinhormonerne er ansvarlige for regulation af størstedelen af insulinsekretionen under et måltid.

Insulinsekretionen foregår i 2 faser:

1. Fase 1 respons indtræder efter ca. 3 min, og varer omkring 10 min.
2. Fase 2 respons stiger gradvist i ca. 60 min eller indtil glukosestimulus ophører

Insulin secernerer til v. porta, og videre til leveren, hvor omkring 70 % elimineres ved første passage. Insulinkoncentrationen i portalkredsløbet er derfor mere end dobbelt så høj som i det perifere kredsløb. T_½ for insulin i plasma er kort, højst 10 min, men for C-peptid ca. 30 min. C-peptid degraderes ikke i leveren men i nyren, og da det secernerer i ækvimolære mængder i forhold til insulin, kan C-peptid mængden i perifert blod anvendes i klinikken som et mål for den faktiske secernerede mængde insulin.

Insulinets virkninger er følgende:

- ↓ B-glukose
- Hæmning af glykogenlyse og glukoneogenese
- Stimulering af glukosetransport, glukoseoxidation, glykolyse og glykogensyntese i muskelvæv
- Stimulering af lipogenesisen
- Hæmning af lipolysen, dvs. frigørelsen af FFA fra fedtcellerne
- Stimulering af proteinsyntesen
- ↑ Insulin → hypoglykæmi pga. ↓ leverens glukoseproduktion og ↑ glukoseomsætning i muskelvævet

↓ Insulin medfører:

- Nedbrydning af proteiner med frigørelse af alanin, der i leveren omdannes til glukose (glukoneogenese)
- Hyperglykæmi pga. ↑ leverens glukoseproduktion og ↓ glukoseomsætning i muskelvæv
- ↑ Lipolysen → dannelse af ketonstoffer i leveren → ved ↑ værdier ses acidose/ketoacidose

Der findes insulinreceptorer i lever, fedt- og muskelvævet. Insulinreceptoren er en tetramer og består af insulinbindende 2 α-enheder og 2 β-enheder med tyrosinkinase aktivitet. Når insulin bindes til α-enheder, autofosforyleres β-enhederne, og der sendes signaler til cellemembranen, hvilket resulterer i ↑ optagelse af ioner, aminosyrer og glukose. Insulin stimulerer glukosetransporten ind i cellen ved at rekruttere (translokere) glukosetransportproteiner (GLUT-4) fra Golgi-regionen til plasma-membranen.

Insulinets signaltransmission involverer fosforylering af kinaser og aktivering af fosfataser, som i kaskadereaktioner udløser insulinets biologiske effekter: stimulation af glykogen-, fedt- og protein-syntese, glukoseoxidation samt DNA-funktioner; hæmning af glykogen-, fedt- og proteinnedbrydning.

Type 1 diabetes

Type 1 diabetes opstår pga. destruktion af de insulinproducerende β -celler i de Langerhanske øer.

Ætiologien er ukendt, men der er højest incidens i vinterperioden samt visse ukendte eksogene faktorer er under mistanke:

- Forskellige vira
- Fødevarerkomponenter (komælkprotein)
- Kemiske forbindelser
- En genetisk disposition – \downarrow penetrans, idet kun ca. 10 % af patienterne har 1. gradsslægtninge med type 1 diabetes. Børn af kvinder og mænd med type 1 diabetes har en risiko på hhv. ca. 3 % og 6 % for at udvikle sygdommen

Diabetes type 1 er stærkt associeret med en række HLA-klasse II alleler på kromosom 6 (især visse DQ- og DR-subtyper). Disse gener findes hos ca. 95 % af patienter med diabetes type 1 men kun hos ca. 30 % af baggrundsbefolkningen.

β -celledestruktionen er betinget af såvel cellulær som humoral immunitet. Immunreaktion udløses af nogle antigener, som ikke er blevet set af immunsystemet før, og bliver derfor optaget af den dendritiske celle og transporteres til regionale pancreatiske lymfeknuder og præsenteres til CD4+ T-lymfecytter. Disse bliver aktiverede og aktiverede specifikke og non-specifikke inflammatoriske celler og forårsager en β -celledestruktion medieret af cytokiner (IL-1, TNF- α , IFN- γ), som signalerer programmeret celledød (apoptose) selektivt i β -celler.

Histologisk findes lymfocytinfiltration af de langerhanske øer.

Symptomer:

- Tørst
- Polyuri
- Vægttab
- Sult
- Træthed
- Uoplagthed
- Pyodermi
- Furunkler
- Karbunkler – især omkring legemsåbninger
- Forbigående refraktionsanomalier med sløret syn
- Dårlig trivsel – hos børn

- Forbigående metabolisk neuropati med lægkramper, smerter og paræstesier og svækkede dybe reflekser på underekstremiteterne
- Forbigående let hepatomegali (fedtinfiltration) hos børn og unge

Hvis diagnosen ikke stilles på det stadium, udvikles der pga. tilstødende acidose et mere dramatisk billede, polypnø/kussmaul respiration, kvalme og opkastninger, abdominalsmerter (akut abdomen) og bevidstheds-svækkelse.

Paraklinisk:

- ↑ B-Glukose
- ↑ Triglycerider
- ↑ FFA
- ↑ B-Ketonstof
- Glukosuri

Diagnosen stilles ved måling af venøst B-Glukose. Hos patienter med symptomer på diabetes mellitus er en tilfældig værdi > 11,0 mmol/L eller en fastende værdi > 7,0 mmol/L diagnostisk. Helst målt x 2 på 2 forskellige dage. Hvis BS er mellem 6 og 7 mmol/L, er det nødvendigt at udføre en oral glukose belastning 75 g for at stille diagnosen. Hvis BS efter 2 timer > 11 mmol/L, er diagnosen bekræftet. Hvis B-Glukose er mellem 7,8-11, er det IGT (impaired glucose intolerance)

Det undersøges for ketonstoffer og tage A-punktur hvis der er stærk reaktion for ketonstoffer (+++ eller mere). Endvidere elektrolytter, P-Kreatinin og lipider (total kolesterol, HDL, LDL og triglycerider).

Faste eller stimuleret C-peptid måles for at klassificere diabetes i type 1 eller type 2, da C-peptid er bedre end insulin til at markere de pankreatiske β-cellers evne til at producere insulin (desuden anvendes ved diagnostik af insulinomer, insulin-producerende tumorer), samt måling af ICA (islet cell antibodies) og GAD65.

Hvis faste C-peptid \leq 0,3 nmol/L, er det diagnostisk for type 1 diabetes. Hvis faste C-peptid > 0,5 nmol/L, drejer det sig om type 2 diabetes.

Desuden måling af autoantistoffer, ICA (islet cell antibodies), GAD65 og IA2 (mod tyrosine like protein), der er diagnostisk for type 1 diabetes.

Ved ubehandlet tilstand eller manglende normalisering af metabolismen udvikler flere patienter efter nogle år (5-10 år) nefropati, retinopati, neuropati og arteriosklerose (*mere om senkomplikationer senere*).

Behandlingen består i subkutan tilførsel af insulin:

- 4-gangsterapi med hurtigvirkende insulin før måltider og langsomvirkende insulin ved sengetid
- 1-2 gangs terapi med langsomvirkende insulin eller et mix-insulin før morgenmaden og før aftensmaden
- Egenomsorg – bl.a. måling af BS før hovedmåltider og ved sengetid evt. om natten kl. 03
- Ved ketoacidose (metabolisk acidose, glykosuri og hyperglykæmi) rettes behandlingen mod korrektion af hyperglykæmi, dehydrering, elektrolytforstyrrelser og i svære tilfælde korrektion af acidosen.

Langtidsvirkende insulin

Man kan ændre på insulinets egenskaber ved at substituere specifikke aminosyrer. Et princip omfatter insulin glargin, der pga. aminosyrer substitutioner i både A og B kæden, har dårlig opløselighed ved neutralt pH, hvorfor det udfælder i subcutis og frigives langsomt til blodbanen.

Et andet princip omfatter insulin detemir, der er acetyleret med C14 aminosyrer, hvorved det bindes reversibelt til S-Albumin. Det frigives kun langsomt fra S-Albumin, hvilket øger virkningsvarighed.

Behandling med disse analoger giver mindre udsivning i B-Glukose, færre tilfælde af specielt natlig hypoglykæmi, lavere faste B-Glukose og mindre vægtstigning end intermedieærtvirkende insulin, men kun beskednen forbedring i HbA_{1c}.

Ved ekstra behov for hurtigtvirkende insulin, følges insulin-skema:

B-Glukose	Insulin IE
< 4 mmol/L	Ingen insulin
4-8 mmol/L	2 IE insulin
8-12 mmol/L	4 IE insulin
12-16 mmol/L	6 IE insulin
> 16 mmol/L	8 IE insulin

Hurtigtvirkende insulin

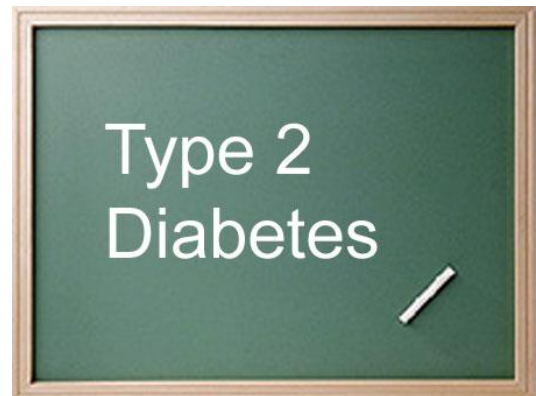
Hurtig- og korttidsvirkende insulinanaloger er fremstillet ved ombytning af aminosyrer på plads 28 og 29 eller substitution af aminosyrer på plads 28 i B-kæden, hvorved tendensen til insulinmolekylernes hexamerisation reduceres. Dette fremmer insulinanalogernes absorption fra subcutis. Medfører ingen forbedring af HbA_{1c} og giver hypoglykæmi om natten.

Type 2 diabetes

Der er tale om et komplekst samspil mellem en arvelig disposition (polygen arv) og en række forhold i miljøet.

De hyppigste årsager er:

- Fedme BMI > 30 kg/m²
- Rygning
- Fysisk inaktivitet
- Fosterets ernæring og eksponering – f.eks. moderens proteinfattig ernæring og tobaksrygning
- Familiær disposition – risiko omkring 40 % hos 1. gradsslægtninge.
- Alder?



Type 2 diabetes opstår pga. ↓ insulinfølsomhed, som ikke fuldt kompenseres af ↑ insulinsekretion. Den er tæt associeret med det såkaldte *syndrom X*, dvs. insulinresistens, hypertension og dyslipidæmi (↑ triglycerid, ↑ totalt kolesterol og ↓ HDL-kolesterol).

Effekten af inkretinhormonerne er meget ↓, hvilket forklarer det forsinkede insulinrespons efter et måltid. Ved diagnose af diabetes type 2 er β-cellemassen mindsket med ca. 50 % og tabet af β-celler fortsætter under sygdomsforløbet.

Amylin secernerer sammen med insulin fra β -cellen og ved type 2 diabetes omdannes amylin til polypeptidet amyloid, der ophobes i insulingranula, hvor det formodes at bidrage til udvikling af β -celledysfunktion.

Der er følgende mekanismer i gang:

- Leverens produktion af glukose let \uparrow \rightarrow hyperglykæmi under faste og efter fødestimulation
- \uparrow Lipolyse \rightarrow FFA hæmmer den insulinstimulerende glukoseomsætning i muskelvæv \rightarrow akkumulation i leveren og muskelvæv som triglycerider
- \downarrow Følsomhed for insulin i muskelvævet

Symptomer

- Tørst
- Polyuri
- Vægttab
- Træthed
- Genitalkløe
- Akkommodationsbesvær
- Hvis fodsår \rightarrow langsomt helende sår – dette bør vække mistanke om diabetes
- Hypertension
- Evt. hjertekar-sygdom

I mange tilfælde har diabetes type 2 patienter haft fast hyperglykæmi i op til 10 år, før de diagnosticeres. På det typiske diagnosetidspunkt i 50-60 års alderen kan kroppen derfor have været udsat for insulinresistens og kompensatorisk hyperinsulinæmi i 30-40 år, samt dyslipidæmi, hyperglykæmi og hypertension i 10-15 år.

Formålet med behandling:

- At skabe velbefindende og arbejdsdygtighed
- At hindre udvikling af diabetiske senkomplikationer
- At forbedre patientens livskvalitet
- At forlænge patientens levetid

De konkrete terapeutiske mål:

- B-Glukose 4-7 mmol/L
- Postprandial B-glukose $<$ 10-11 mmol/L
- HbA_{1c} $<$ 6,5-7,0 %
- Ingen hypoglykæmi (B-Glukose $<$ 3,0)
- Proteinudskillelse i urinen på 0-30 mg/24 timer (normal $<$ 30mg/24 timer)
- Ingen ketonuri
- Blodtryk 130/80 mmHg, hos yngre og hos patienter med albuminuri: 125/75 mmHg
- Faste total kolesterol $<$ 4,5 mmol/L
- Faste LDL-kolesterol $<$ 2,5 mmol/L

- Faste LDL-cholesterol < 1,8 mmol/L ved højrisiko patienter
- Faste HDL-cholesterol > 1,0 mmol/L for mænd og 1,2 for kvinder
- Faste triglycerid < 1,7 mmol/L
- BMI normal for begge køn og alder
- Talje-hofte-ratio normal for køn og alder
- Fedtfattig og grøn kost, der vedligeholder normalvægt
- Halvering af saltindtag
- Daglig motion (½-1 time)
- Rygeafvænning

Non-farmakologisk behandling – reducerer insulinresistens:

- Kostregulering – spar på det animalske fedt – spis groft – spis grønt – spis fisk – spis ofte, og spis varieret. Kulhydrat 45-60 energi-%, fedt 25-35 energi-% og protein 10-20 energi-%.
- Fysisk aktivitet (½-1 time 3-4 x ugentligt)
- Rygeafvænning
- Medikamentel behandling:
 - Hvis de terapeutiske mål ikke opnås, er Metformin 1. valgsstof. Har påvist nedsættelse af mikrovaskulære og kardiovaskulære komplikationer ved type 2 diabetes.
 - 2. valgsstoffer: sulfonylurinstof eller glitazoner. Glitazoner har mange bivirkninger som f.eks. ↑ risiko for hjerteinsufficiens, væskeretention, ↓ hæmoglobin, ↑ risiko for fraktur (kvinder)
 - Hvis de terapeutiske mål fortsat ikke er opnået, så kombinationsbehandling med metformin + sulfonylurinstof
 - Evt. Metformin + insulin (*NB: behovet for insulin er ↑ end ved type 1 pga. betydelig insulinresistens*)
 - Ved hypoglykæmi (< 2,5 mmol/L) som komplikation til insulinbehandling: Korrektion af hypoglykæmi med glukoseindgift p.o. eller iv eller glukagon 1 mg im.

Diabetogene medicinsk stoffer

- *Sulfonylurinstoffer (tolbutamid, glibenclamid)* – blokerer ATP-afhængig K⁺-kanaler i β-cellernes plasmamembran. Dette fører til membran-depolarisering, hvor de spændingsafhængige Ca²⁺-kanaler åbnes og Ca²⁺-influxen øges. Dette medfører ↑ intracellulær Ca²⁺-koncentration og stimulerer insulinsekretion.

Behandlingen medfører vægtøgning på omkring 3 kg. SU skal altid tages i forbindelse med mad. Alle SU er proteinbundne og metaboliseres i leveren.

Bivirkninger: hypoglykæmi, ofte hos hukommelsessvækkede, ved alkoholmisbrug eller svær leversygdom. Risikoen for hypoglykæmi er mindst for SU som gliklazid, glipizid og glimepirid.

- *Biguanider (Metformin)* – til overvægtige. Medfører en mindsket mortalitet og færre mikro- og makrovaskulære komplikationer i forhold til sulfonylurinstoffer og insulin. Den ↑ insulinfølsomhed i det

perifere væv, stimulerer glykolysen, reducerer den endogene glukoseproduktion (glukoneogenese) i leveren (reducerer P-Glykagon niveau) samt mindsker glukoseabsorptionen fra tyndtarmen. Den giver ikke hypoglykæmi eller forårsager vægtstigning.

Bivirkninger: kvalme, (opkastninger?), ↓ appetit og løse afføringer er forbigående.

Metformin er kontraindiceret hos patienter med ↑ S-Kreatinin (risiko for udvikling af laktatacidose), hjerteinsufficiens og påvirket leverfunktion. Pga. risiko for akut nyreinsufficiens i forbindelse med anvendelse af jodholdigt røntgenkontraststof bør patienter i metforminbehandling have seponeret metformin 48 timer forud for indgift af kontraststoffet. Dermed elimineres også en risiko for laktatacidose.

- *PPAR-gammaagonister (glitazoner)* – ↑ insulinfølsomhed i fedt-, muskel og levervæv ved at aktivere den nukleære peroxisom-proliferator-aktiverende receptor- γ (PPAR- γ) og dermed deres glukoseoptagelse. Virkningsmekanismerne omfatter bl.a. en differentiering af præadipocytter til insulinfølsomme adipocytter og en omfordeling af triglyceridophobning fra bughulen til subcutis.
Glitazoner ordineres som monoterapi eller i kombination med metformin eller sulnylurinstoffer.
Bivirkninger: hjerteinsufficiens, væskeretention (vægtøgning), ↓ hæmoglobin, ↑ risiko for frakturer.
- *Meglitinider (repaglinid)* – ligner sulfonylurinstoffer med samme virkningsmekanisme. Har hurtigt indsættende virkning og kort virkningstid.
- *Dipeptidylpeptidase-IV-hæmmere (DPP-IV-hæmmere)* – Ved diabetes type 2 er GLP-1-sekretion og virkning ↓ og man behandler derfor med GLP-1 analog, *Exenatid* og *liraglutid*. Den er resistent overfor DPP-IV. Den gives som subkutane injektioner x 2 dgl. GLP-1 stimulerer GLP-1 receptor → ↑ insulinsekretion og hæmning af glukagonsekretion men kun ved ↑ BS i blodet. GLP-1 forsinker ventrikeltømningen og medvirker således til at mindske stigningen i den postprandiale glukosekoncentration. Den giver mæthedetsfølelse, forbedrer β -celle funktion. Der er ingen vægtøgning. Den er godkendt som monoterapi eller i kombination med metformin eller glitazon.
Bivirkning: kvalme
- *α -glucosidasehæmmer (acarbose)* – kompetitive hæmmere af α -glucosidase i den intestinale børstesøm. Hæmmer nedbrydning af oligo- og polysakkarider (stivelse) til glukose, hvilket fører til forsinket og mindsket optagelse af glukose og dermed mindre måltidsrelateret stigning i BS.
Bivirkninger: flatulens, diare samt borborygmi. Der ses ingen vægtøgning eller hypoglykæmi.
- *Insulin* – forhindrer hyperglykæmiske symptomer og at forebygge diabetiske senkomplikationer. Der findes 4 hovedtyper af rekombinant fremstillede humane eller analoge insulinpræparater, alle i styrken 100 IE/ml.
Bivirkninger: hypoglykæmi, lipodystrofi (fedtvævshypertrofi), sjældnere atrofi ved indgiftsstedet, allergi overfor insulin

Ledsagende symptomer og sene komplikationer

- *Hypertension* – er tæt associeret til progression af diabetisk nefropati ved type 1 diabetes, mens hypertension ved type 2 diabetes er associeret til samtidig forekomst af insulinresistens og det metaboliske syndrom.
Behandling omfatter diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptor antagonist og calcium-antagonister. Behandlingsmålet er < 130/80 mmHg og kræver ofte 2-4 forskellige antihypertensiva.
- *Dyslipidæmi* – relateret til de metaboliske ændringer, der udvikles pga. insulinresistens. ↑ P-Triglycerid er resultat af en ↑ hepatisk produktion. Den skyldes hyperinsulinæmi kombineret med et ↑ tilbud af FFA fra det viscerale fedtvæv samt hyperglykæmi. Samtidig er nedbrydning af triglycerider ↓ pga. ↓ lipoprotein lipaseaktivitet. Det er ↑ S-LDL-kolesterol og ↓ S-HDL-kolesterol. Hyperglykæmien ↑ glykosyleringen af lipoproteiner, der dermed bliver mere aterogene.
Alle patienter med diabetes type 2 bør derfor motiveres for statinbehandling medmindre der foreligger kontraindikation. Behandlingsmål er:
 - S-Total kolesterol < 4,5 mmol/L
 - S-LDL-kolesterol < 1,8 mmol/L hos højrisiko patienter
 - S-LDL-kolesterol < 2,5 mmol/L
 - S-HDL > 1,0 mmol/L for mænd
 - S-HDL > 1,2 mmol/L for kvinder
 - S-Triglycerid < 1,7 mmol/L
- *Makroangiopati* – storkarsygdom, rammer karrene i hjerne, hals, koronar og underekstremitetsarterier (dominerende hos Type 2 diabetes). Aterosklerose med intimafortykkelse og lumenforsnævring.
Ved diabetisk makroangiopati forstås cerebrovaskulær sygdom (transitorisk cerebral iskæmi (TCI) og apopleksia cerebri), iskæmisk hjertesygdom (kronisk iskæmisk hjertesygdom, akut koronart syndrom og hjertesvigt) samt perifer iskæmisk karsygdom (claudicatio intermittens).
Behandling omfatter acetylsalicylsyre, β-blokkere, ACE-hæmmere og statiner, også PCI og koronar bypass-operation. Symptomatisk behandling med diuretika ved væskeretention. ACE-hæmmere, β-blokkere og spiro-lakton har en dokumenteret livsforlængende effekt.
- *Mikroangiopati* – karskader, rammer kapillærer og arterioler, primært i retina, nyreglomeruli og perifer nerver (dominerende hos type 1 diabetes, fortykkelse af basalmembranen, oxidativt stress samt ophobning af vækstfaktorer, sorbitol og glykosyleringsprodukter og ændrede permeabilitetsforhold).
- *Nefropati* – deles i mikroalbuminuri (albuminudskillelsen mellem 30 og 300 mg/døgn (20-200 ug/min), og makroalbuminuri (albuminudskillelsen > 300 mg/døgn, 200 ug/døgn)). Personer uden nyresygdom er albuminudskillelsen mindre end 30 mg/døgn (20 ug/min).
Patienter med type 1 diabetes og nefropati har let forstørret nyrer. Mikroskopisk findes glomerulær hypertrofi, diffus og/eller nodulær glomerulosklerose, arteriole hyalinose, tubulære atrofi og ↑ interstitiel bindevævsdannelse. Patienter med type 2 diabetes med nefropati har de samme morfologiske nyreforandringer, men også aldersbetingede degenerative forandringer og hypertensive forandringer. I

de tidligere stadier af begyndende diabetisk nyresygdom er GFR normal eller let ↑, ved de senere stadier med ubehandlet nefropati ses ↓ GFR med ca. 10 ml/min/år.

Diabetespatienter med mikroalbuminuri, uanset blodtryksniveau, skal sættes i behandling med ACE-hæmmere eller angiotensin II-receptor antagonist for at udskyde udviklingen af klinisk nefropati. Oftest suppleres med diuretika, calcium-antagonister og selektive β-blokkere.

Det er også vigtigt med rygestop, halvering af saltindtag og reduktion af kostens indhold af protein. Ved P-Creatinin > 200 eller Creatininclearance < 40 ml/min bør patienter henvises til nefrologisk vurdering og evt. behandling for nyresygdommen og ledsagende nefrogen anæmi.

- *Retinopati* - Mindre blødninger i retina. Hos yngre kan udvikles der mere alvorlige proliferative retinopati med bløde, uskarpe eksudater (skyldes iskæmi), proliferation af kar, der kan give anledning til større præretinale blødninger, blødninger ind i corpus vitreum, bindevævsdannelse og retinaløsning. Hos patienter med type 2 diabetes ses foruden simplex retinopati makulædem ofte ledsaget af hårde gule fedtholdige eksudater omkring fovea, der kan give centralt synstab.
- *Neuropati* – deles i de progressive neuropatier (perifer sensomotoriske polyneuropati og autonom neuropati), de reversible neuropatier (mononeuritter og akut diffus smerteneuropati) og trykpareser.
 - *Perifer sensomotoriske polyneuropati* – degeneration af axoner og segmentvis demyelinisering. Årsagen formentligt ↑ oxidativt stress, ↑ non-enzymatisk glykosylering, ophobning af sorbitol og ↓ Na-K-ATPase-aktivitet og dermed abnormiteter i axonets aktionspotentialer, gangliernes proteinsyntese og til sidst funktionstab
Symptomer: smertefulde paræstesier og dysæstesier i strømpeområdet. ↓ eller helt ophævet temperatur og følesans.
Objektiv: ↓ følesans, ↓ vibrationssans, ↓ temperatursans, tab af Achilles- og patellarreflekser samt ↓ nerveledningshastighed
 - *Autonom diabetisk neuropati* – lokaliseret i det sympatiske og det parasympatiske nervesystem.
Symptomer:
 - Gastrointestinale – diabetisk enteropati og gastroparese med motilitetsforstyrrelser i tynd- og tyktarm og en dilateret, slap ventrikel med forsinket ventrikeltømning medførende kvalme og øvre dyspepsi. Hyppige natlige diareer og i værste tilfælde fækal inkontinens
 - Seksualfunktion – erektil dysfunktion hos 50 % af mænd i aldersgruppe 30-60 år
 - Urinveje – cystopati med kompromitteret detrusorfunktion og ↑ residualvolumen. UVI
 - Cirkulatorisk – ortostatisk hypotension, svimmelhed ved stillingsskift, sjældent synkope.
Kardiovaskulære neuropati med abnormt rytme
 - Mononeuritter med parese af 3, 4 og 6 hjernenerver og akut diffus smerteneuropati
 - Trykparese

Behandlingen er symptombehandling med smertestillende i form af opiater, tricykliske antidepressiva, antiepileptika som gabapentin, carbamazepin eller oxcarbamazepin.

Den diabetiske fod

Den diabetiske fod er karakteriseret ved:

1. Sensomotorisk polyneuropati
2. Aterosklerose
3. Degenerative forandringer af fodens bindevæv og knogler
4. ↓ Immunkompetencer med ↑ infektionstendens
5. ↓ Sårheling

Disse patienter har ↑ risiko for at udvikle alvorligt fodsår, der kan ved alvorlig infektion kompliceres med plantaabsces eller gangræn.

Behandlingen består af langvarig aflastning (seng og kørestol), intensiv sårpleje, nænsom revision og langvarig systemisk antibiotisk behandling (penicillinastabile penicilliner, quinoloner).

Amputationshyppighed er < 1 % ved neuropatiske fodsår, ved den iskæmisk fodsår er det ↑ især hvis den distale blodtryk < 20-30 mmHg.

Hypoglykæmi

↓ Blodsukker.

Årsager:

- Eksogen hypoglykæmi – insulin induceret hypoglykæmi
- Alkohol – skyldes hæmning af glukosenydannelse i leveren
- Salicylater – hæmmer glukoneogenesisen og stimulerer glukoseomsætningen i perifert væv
- ↓ Indtag af kulhydrater
- Fysisk aktivitet

Et B-glukosefald til omkring 3 mmol/L ledsages af frigørelse af en række hormoner, først og fremmest glukagon, herefter adrenalin, noradrenalin, pancreatisk polypeptid og til sidst kortisol og væksthormon.

De autonome symptomer:

- Blegthed
- Rysten
- Sved
- Svaghedsfornemmelse
- Palpitationer
- Sult
- Ængstelse
- Indre uro

Klinisk:

- Takykardi
- ↓ Systolisk blodtryk + ↑ diastolisk blodtryk
- ↓ Kernetemperatur
- ↑ Muskeltonus

De neuroglykopeniske symptomer:

- Træthed
- Irritation
- Koncentrationssvækkelse
- Hovedpine
- Psykiske afvigelser (mærkelig opførsel)
- Synsforstyrrelser
- Forbigående sensoriske og motoriske forstyrrelser
- Tonisk – kloniske kramper
- Konfusion til bevidstløshed
- Neurologiske udfald – hemiparese, hemiplegi, sprogforstyrrelser stigende til im- og ekspresiv afasi

Ved neuropsykologiske testning er der påvist reversibel kognitiv dysfunktion ved B-Glukose omkring 3 mmol/L. Der er forlænget reaktionstid og reduktion i korttidshukommelse, opmærksomhed og overblik. Ved B-glukose omkring 2 mmol/L ses EEG-forandringer.

Behandling består i:

- Patienter uden sløret sensorium behandles med kulhydrat p.o.
- Bevidsthedspåvirkede behandles med injektion af 1 mg glukagon, subkutant eller intramuskulært. Såfremt der ikke er effekt efter 5 -10 min, er det sandsynligt at leverens glykogendepot er udtømt. Behandlingen er glukose 20 % 100 ml iv.

Endogen hypoglykæmi

↑ Insulinkoncentration i blodet

Årsager:

- *Idiopatisk reaktiv hypoglykæmi* – skyldes muligvis et for kraftigt adrenalinrespons på faldende B-glukose.
- *Insulinom* - en sjælden insulinproducerende tumor i β -cellerne i Langerhanske øer. Tumorerne er oftest solitære, sjældnere multiple adenomer. Hyppigere hos kvinder og forekommer i alle aldre. Symptomerne kan udløses eller forværres af kraftig motion, alkohol, og proteinrig/kulhydratfattig kost. Der er hypoglykæmi samtidig med ↑ cirkulerende insulin, C-peptid- og proinsulin. Behandlingen er operativt fjernelse af tumoren. Hvis ej muligt, behandles med somatostatin-analog der hæmmer insulinsekretionen. Supplerende symptomatisk behandling er prednison, væksthormon, K^+ -kanal-åbner diazoxid og/eller streptozotocin, β -celletoksisk nitrosamin.

-
- *Nesidioblastosis* – en sjælden, kongenit form for hypoglykæmi. Skyldes mutationer i gener som koder for to proteiner, der udgør den ATP-følsomme K⁺-kanal i β-celler. Mutationerne resulterer i ↑ insulinsekretion, og biokemisk er der ↑ cirkulerende koncentrationer af insulin, proinsulin og C-peptid. Behandlingen er partiel pancreatektomi eller behandling med somatostatin-analog.
 - *Autoimmun hypoglykæmi* – antistoffer mod insulin. Hyppigst hos patienter med en anden autoimmun lidelse.
Behandlingen er immunsuppressiva.
 - *Andre sygdomme:*
 - Leversvigt
 - Nyreinsufficiens
 - Hjereteinsufficiens
 - Følger efter mave- eller tyndtarmskirurgiske indgreb
 - Underernæring.
-