

Juli | 15

# Diabetes mellitus

Asma Bashir, læge

[www.asmabashir.com](http://www.asmabashir.com)

**PENSUM:**

[BASISBOG I MEDICIN & KIRURGI KAPITEL 13: ENDOKRINE SYGDOMME](#)

[MEDICINSK KOMPENDIUM KAPITEL 56: DIABETES MELLITUS](#)

[MEDICINSK KOMPENDIUM KAPITEL 57: HYPOGLYKÆMI](#)

[SLIDES FRA FORELÆSNINGER OG HOLDTIDER](#)

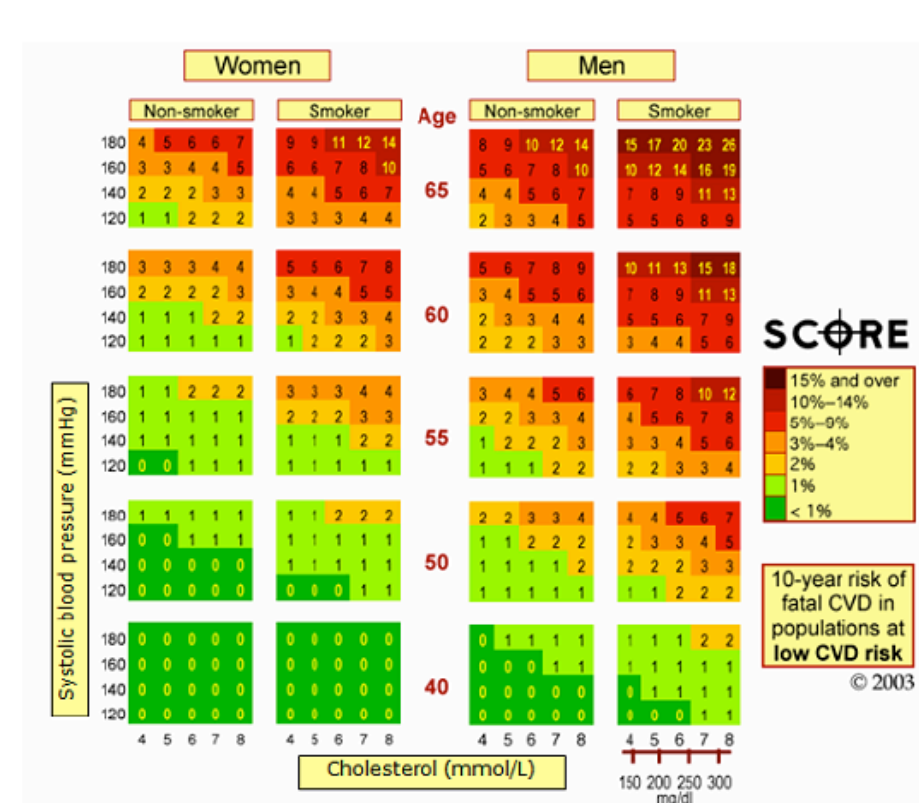
[GAMLE EKSAMENSOPGAVER](#)

## DIABETES MELLITUS

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

Der findes følgende former:

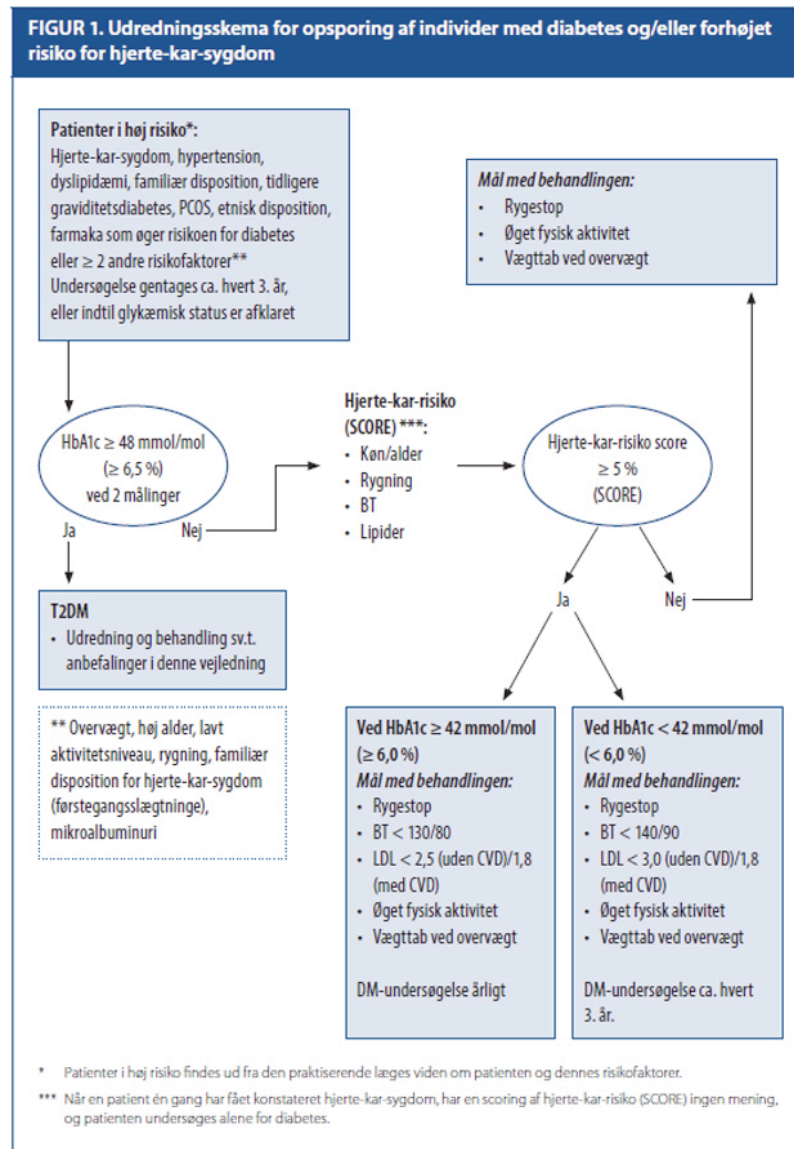
1. Diabetes type (5-10%) –  $\beta$ -celle destruktion medførende insulinafhængighed.
2. Diabetes type 2 (85%) – strækkende fra insulinresistens med relativt insulinunderskud til en overvejende sekretorisk defekt med insulinresistens.
3. MODY (maturity onset diabetes of the young) – sjælden. Arvelig (autosomal dominans, 1. Gradsslægtninge). Form for diabetes mellitus type 2 som ses hos unge
4. Diabetes ved pancreasinsufficiens.



Hvem skal tilbydes udredning for diabetes mellitus?

- Patienter med kliniske symptomer – øget tørst, øget vandladning, utilsigtet vægttab, recidiverende infektioner.
- En gang årligt – tidligere CVD (kardiovaskulær sygdomme, CVD-risiko på >5% og HbA1c 42-46 mmol/mol, farmaka som øger risiko for diabetes mellitus (prednisolon, psykofarmaka)

- 3-års interval – CVD >5% og HbA1c <42 mmol/mol, familiær disposition, tidligere gestationel diabetes (GDM), PCOS, etnisk disposition, >2 risikofaktorer (overvægt, høj alder, lavt aktivitetsniveau, ryger, mikroalbuminuri, disposition til CVD).



## HVAD ER INSULIN?

I pancreas findes omkring 1. Mio. Langerhanske øer, som tilsammen vejer ca. 1 gram og forekommer spredt i det exokrine væv. Ø-cellerne afgrænses ufuldstændigt af et tyndt lag retikulært bindevæv, der fortsætter ind i ørerne i ganske ringe mængde. Af dem er der 70% insulinproducerende  $\beta$ -celler. Resten af  $\alpha$ -celler (glukagon, 20%),  $\delta$ -celler (somatostatin, 5-10%) og PP-celler (pankreatisk polypeptid, 1-2%).

I  $\beta$ -celler spaltes præproinsulin til proinsulin, som dannes af specifikke endopeptidaser til intermediære produkterne 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  $\beta$ -cellen til interstitielrummet, hvorefter de passerer kapillærets basalmembran og endotel på vej til blodbanen.

Insulin er et polypeptid der består af 2 kæber 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  $\beta$ -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, øges glukoseoptagelsen i  $\beta$ -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-regulerende kaliumkanaler, depolarisering af plasmamembranen og åbning af de spændingsafhængige calciumkanaler med  $\text{Ca}^{2+}$ -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 akut øgning af cirkulerende aminosyrer, specielt arginin og leucin, frie fedtsyrer (FFA) og 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 vena 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.  $T_{1/2}$  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:

- Lav B-Glukose
- Hæmning af glykogenlyse og glukoneogenese – levercellerne er altid stærkt permeable for glukose i begge retninger. Når insulin alligevel fremmer optagelse af glukose i levercellerne ved højt blodglukose, skyldes det at insulin stimulerer aktiviteten af enzymet hexokinase, der fremkalder fosforylering af glukose som første trin i dannelsen af glykogen. Herved falder den intracellulære koncentration af frit glukose, hvilket fremmer diffusionen af glukose ind i levercellen. Ved faldende blodsukker afgiver leveren igen glukose til blodet ved at nedbryde glykogen.
- Stimulering af glukosetransport – foregår gennem visse cellemembran ved faciliterede diffusion. Insulin binder sig til et receptorprotein i cellemembranen, den såkaldte insulin-receptor, og aktiverer en tyrosinkinase, der er knyttet til receptoren. Dette fremkalder bla. Autofosforylering af tyrosin i receptorens cytoplasmiske domæne, der udløser inkorporering af flere glukose-transportermolekyler i cellemembranen fra et intracellulært depot og herved øges den faciliterende diffusion af glukose ind i cellen.

- Glukoseoxidation, glykolyse og glykogensyntese i muskelvæv
- Stimulering af lipogenese – i fedtcellerne sker der omdannelse af glukose til triacylglycerol.
- Hæmning af lipolysen dvs. frigørelse af FFA fra fedtcellerne
- Stimulering af proteinsyntese
- Øget insulin medfører hypoglykæmi pga. lav glukoseproduktion i leveren og øget glukoseomsætning i muskelvævet.

Lav insulin medfører:

- Nedbrydning af proteiner med frigørelse af alanin, der i leveren omdannes til glukose (glukoneogenese)
- Hyperglykæmi pga. øget leverens glukoseproduktion og lav glukoseomsætning i muskelvæv
- Øget lipolyse medfører ketondannelse i leveren (acidose/ketoacidose).

## DIABETES MELLITUS TYPE 1

Diabetes mellitus type 1 (DM1) opstår pga. destruktion af de insulinproducerende  $\beta$ -celler i de langerhanske øer. Ætiologien er ukendt, men der er højst incidens i vinterperioden samt visse ukendte eksogene faktorer er under mistanke:

- Forskellige vira
- Fødevarekomponenter (komælk protein)
- Kemiske forbindelser
- Genetisk disposition – lav penetrans, idet kun ca. 10% af patienterne har 1. Gradsslægtninge med DM1. Børn af kvinder og mænd med DM1 har risiko på hhv. ca. 3% og 6% for at udvikle sygdommen.

DM2 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 DM1 men kun hos ca. 30% af baggrundsbefolkningen.

B-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-lymfocytter. Disse bliver aktiverede og aktiverende specifikke og non-specifikke inflammatoriske celler og forårsager en  $\beta$ -celledestruktion medieret af cytokiner (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), som signalerer programmeret celledød (apoptose) selektivt i  $\beta$ -celler. Histologisk findes lymfocytinfiltration af de langerhanske øer.

Symptomer:

- Tidlig symptomdebut
- Tørst
- Polyuri
- Vægttab

- 
- Sult
  - Træthed
  - Uoplagthed
  - Pyodermi
  - Furunkler
  - Karbunkler – især omkring legemsåbninger
  - Forbigående refraktionsanomalier med sløret syn
  - Dårlig trivsel – hos børn
  - Forbigående metaboliske neuropati med lægkrampe, 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, polyknø/kussmaul respiration, kvalme og opkastninger, abdominalsmerter (akut abdomen) og bevidsthedssvækkelse.

#### Paraklinik:

- Høj B-Glukose
- Høj triglycerider
- Høj FFA
- Høj B-Ketonstof
- Glykosuri

Diagnosen stilles ved måling ved 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 i 2 forskellige dage. Hvis B-Glukose er mellem 6 og 7 mmol/l, er det nødvendigt at udføre en oral glukose belastning 75g for at stille diagnosen. Hvis B-Glukose efter 2 timer er  $>11$  mmol/l, er diagnosen bekræftet. Hvis B-Glukose er mellem 7.8 og 11 mmol/l, er det IGT (impaired glucose intolerance).

Der undersøges for ketonstoffer. Endvidere undersøges elektrolytter, P-kreatinin og lipider (total kolesterol, HDL, LDL og triglycerider).

Faste eller stimuleret C-peptid måles for at klassificeres diabetes diabetes Type 1 eller type 2, da C-peptid er bedre end insulin til at markere de pankreatiske  $\beta$ -cellers evne til at producere insulin (desuden anvendes ved diagnostisk af insulinomer, insulin-producerende tumorer), samt måling af ICA (islet cell antibodies) og GAD65. Hvis faste C-peptid er  $<0.3$  nmmol/l, er det diagnostisk for type 1. Hvis faste C-peptid  $>0.5$  nmol/L, drejer det sig om type 2.

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

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

Behandlingen består i subkutan tilførsel af insulin:

- 4-gangsterapi med hurtigvirkende insulin før måltider og langsomvirkende insulin ved sengetid.
- 1-2 gange terapi med langsomvirkende insulin eller et mix-insulin før morgenmad og før aftensmad
- egenomsorg – måling af B-Glukose før hovedmåltider og ved sengetid evt. om natten kl. 03.
- Ved ketoacidose (metabolisk acidose, glukosuri 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 substituerer 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-Albimun hvilket øger virkningsvarighed. Behandling med disse analoger giver mindre udsvingning i B-Glukose, færre tilfælde af specielt natlig hypoglykæmi, lavere faste B-Glukose og mindre vægtstigning end intermedieærtvirkende insulin, men kun beskednen forbedring i HbA1c.

Ved behov for hurtigvirkende insulin følges insulin-skema:

B-Glukose	Insulin IE
<4 mmol/l	Ingen insulin
< 4-8 mmol/l	2 IE insulin
8-10 mmol/l	4 IE insulin
10-12 mmol/l	6 IE insulin
12-16 mmol/l	8 IE insulin
> 16 mmol/l	10 IE insulin

#### Hurtigvirkende 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 HbA1c og giver hypoglykæmi om natten.

## DIABETES MELLITUS TYPE 2

Der er tale om en kronisk metabolisk sygdom:

- Hyperglykæmi med forstyrrelser i kulhydrat-, lipid- og proteinmetabolismen
- Insulinresistens og relative insulinmangel
- Sygdom i det kardiovaskulære sygdom

De hyppigste årsager:

- Fedme BMI >30 kg/m<sup>2</sup>
- Rygning

- 
- Fysisk inaktivitet
  - Fosterets ernæring og eksponering f.eks. moderens proteinfattig ernæring og tobaksrygning
  - Familiær disposition – risiko omkring 40% hos 1. gradsslægtninge
  - Alder?

Diabetes type 2 opstår pga. nedsat insulinfølsomhed, som ikke fuldt kompenseres af høj insulinsekretion. Den er tæt associeret med det såkaldte *syndrom X* dvs. insulinresistens, hypertension og dyslipidæmi (høj triglycerid, høj totalt kolesterol og lav HDL kolesterol).

Effekten af inkretinhormonerne er meget lav

, hvilket forklarer det forsinkede insulinrespons efter et måltid. Ved diagnose af diabetes type 2 er  $\beta$ -cellemassen mindsket med ca. 50% og tabet af  $\beta$ -celler fortsætter under sygdomsforløbet.

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

Følgende mekanismer sættes i gang:

- Leverens produktion af glukose let forhøjet – medfører hyperglykæmi under faste og efter fødestimulation
- Øget lipolyse medførende FFA, der hæmmer den insulinstimulerende glukoseomsætning i muskelvæv, som igen medfører akkumulation i leveren og muskelvæv som triglycerider.
- Nedsat følsomhed for insulin i muskelvævet.

Symptomer:

- Tørst
- Polyuri
- Vægttab
- Træthed
- Genitalkløe
- Akkomodationsbesvær
- Evt. fodsår – langsomt helende sår
- Hypertension
- Evt. hjertekarsygdom

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



Diagnosen stilles ved:

- HbA1c >48 nmol/mol (6.5%) – skal altid bekræftes ved en ny måling (kan ikke anvendes ved alkoholisme, jern- og B12-mangel, nylig transfusion, nyreinsufficiens, hæmoglobinopati, visse hæmatologiske sygdomme). Fordele er følgende:
  - Faste er unødvendig
  - Godt mål for kronisk hyperglykæmi (afspejler B-Glukose over 8-12 uger)
  - Association til CVD er bedre for HbA1c end FPG (faste plasma glucose)
  - Stigning i HbA1c på 5 nmol/mol – risiko for død stiger med 25%.
- FPG <7.0 mmol/l eller ikke-fastende B-Glukose >11.1 mmol/l. Diagnosen skal verificeres ved kontrolmåling. Benyttes når HbA1c ikke kan bruges.

Såfremt HbA1c falder til <48 nmol/mol ved non-farmakologisk eller farmakologisk behandling har patienten fortsat diabetes mellitus type 2.

Yderligere undersøgelser:

- Højde + vægt til udregning til BMI
- Talje/hofte ratio: normalt mænd <0.9, kvinder <0.8
- BT
- Tegn på arteriosklerose
- EKG
- Fødder: puls, sår, trykpunkter, deformiteter, sensibilitet, stemmegaffel, monofilament
- Biokemi: HbA1c, kolesterol, kreatinin, albumin/kreatinin-ratio
- U-stix
- Øjne

Formål med behandling:

- At øge livskvaliteten ved at skabe velbefindenhed og arbejdsdygtighed.
- At fjerne eller lindre symptomer.
- At forhindre eller udskyde udviklingen af senkomplikationer.
- At forlænge patients levetid.

De konkrete terapeutiske mål:

- B-Glukose 4-7 mmol/l
- Postprandial B-Glukose <10-11 mmol/l
- HbA1c <6.5-7.0%
- Ingen hypoglykæmi (B-Glukose <3.0)
- Proteinudskillelse i urinen på 0.30 mg/24 timer (normal <30 mg/24 timer)
- Ingen ketouri
- BT 130/80 mmHg, hos yngre eller hos patienter med albuminuri 125/75 mmHg
- Faste total kolesterol <4.5 mmol/l

- Faste LDL-kolesterol <2.5 mmol/l
- Faste LDL-kolesterol <1.8 mmol/l ved højrisiko patienter
- Faste HDL-kolesterol >1.0 mmol/l for mænd og 1.2 for kvinder
- Faste triglycerid <1.7 mmol/l
- BMI normal for begge køn og alder

Non-farmakologisk behandling – reducerer insulinresistens:

- Fedtfattig og grøn kost, der vedligeholder normalvægt
- Halvering af saltindtag
- Daglig motion (1/2-1 time 3.4 x ugentligt)
- Rygeafvænniing

Behandling:

Antiglykæmisk behandling:

- Hvis de terapeutiske mål ikke opnås ved non-farmakologisk behandling:
  - 1. valg: Metformin.
    - Har påvist nedsættelse af mikrovaskulære og kardiovaskulære komplikationer ved diabetes mellitus type 2.
    - Hvis det tåles gives det til alle med type 2.
    - Anbefales ved debut og senest 3 måneder efter diagnosticering
    - Gives også selvom HbA1c normaliseres ved livsstilsændringer
    - Gives også ved anden antidiabetisk behandling
    - Start med 500 mg x 1, herefter trap op ca. hver 2.4 uge til max 1 g x 2 afhængig af bivirkninger
    - Kan øges til 1 g x 3 men bivirkningerne øges og effekten er sparsom
    - Kontraindikation: eGFR <30
    - Forsigtighed ved eGFR 30-60
    - Bør pauseres ved risiko for akut nyresvigt, gastroenteritis, dehydratio, infektionssygdomme osv.
    - Bivirkninger – gastrointestinale gener, smagsforstyrrelser, påvirkning af lever og nyrefunktion, nedsat absorption af B12-vitamin, laktacidose.
  - 2. valgs: Sulfonylurinstof eller Glitazoner.
    - Glitazoner har mange bivirkninger som f.eks. øget risiko for hjerteinsufficiens, væskeretention, lav hæmoglobin, høj risiko for fraktur
- Hvis de terapeutiske mål fortsat ikke er opnået:
  - Kombinationsbehandling med Metformin + Sulfonylurinstof
  - Evt. Metformin + Insulin (behov for insulin er øget 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.

Algoritme for behandling af hyperglykæmi ved Type 2 Diabetes Mellitus



Antikolesterolemisk behandling:

- Næsten alle bør have statin
- Jo højere LDL-kolesterol jo større behandlingseffekt
- Målet LDL < 2.5 mmol/l
- Hos hjøriskopatient (mikroalbuminuri, CVD eller flere risikofaktorer), LDL <1.8 mmol/l
- Præparater:
  - Simvastatin – hæmmer kolesterolsyntesen og øger dannelsen af LDL-receptorer
  - Zator (atorvastatin)
  - Crestor (rosuvastatin)
  - Evt. tillæg af ezetrol – hæmmer den intestinale absorption af kolesterol
- Bivirkninger – leverpåvirkning, søvnproblemer, dyspepsia, hovedpine, myalgier, rhabdomyolyse

Antihypertensive behandling:

- Præparater:
  - 1. valgstof pga. nyrebeskyttende effekt
    - ACE-hæmmer: Corodil 5-40 mg, Ramipril 5-10 mg (obs. nyretal)
    - AT-II: Losartan 50-100 mg
  - Tiazid (ved nefropati skiftes til loop-diureticum) – Centyl m KCl 1,25-2,5 mg
  - Calciumantagist – Amlodipin 5-10 mg

- Beta-blokker (spec. Ved tidligere AMI eller AFLI) – Metoprolol 50-200 mg
- Spironolakton

Antitrombotisk behandling:

- Magnyl 75 mg x 1
- Der er ikke evidens for at give magnyl til alle diabetikere
- Gives til højrisiko patienter (mikroalbuminuri eller risikofaktorer som hypertension, rygning, overvægt og arvelig disposition til CVD)

## DIABETOGENE MEDICINSKE STOFFER TIL DIABETES MELLITUS TYPE 2

- Metformin (Biguanider) – til overvægtige. Medfører en mindsket mortalitet og færre mikro- og makrovaskulære komplikationer i forhold til sulfonylurinstoffer og insulin. Den øget 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.  
Metformin er kontraindiceret hos patienter med høj 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 pauseret metformin 48 timer forud for indgift af kontraststoffet. Dermed elimineres også en risiko for laktatacidose.  
Bivirkninger – kvalme, opkastninger, nedsat appetit og løse afføringer (forbigående).
- Sulfonylurinstoffer (Tolbutamid, Glibenclamid) –  $\beta$ -cellestimulerende. Blokerer ATP-afhængige  $K^+$ -kanaler i  $\beta$ -cellernes plasmamembran. Dette fører til membran-depolarisering hvor de spændingsafhængige  $Ca^{2+}$ -kanaler åbnes og  $Ca^{2+}$ -influxen øges. Dette medfører øget intracellulær  $Ca^{2+}$ -koncentration og stimulerer insulinsekretion. Sulfonylurinstoffer skal altid tages i forbindelse med mad. Alle sulfonylurinstoffer er proteinbundne og metaboliseres i leveren.  
Bivirkninger – vægtøgning og øget risiko for hypoglykæmi. Bør ikke benyttes ved alkoholisme, eneboende ældre, erhvervchauffører, stilladsarbejdere, piloter og ved nedsat nyrefunktion.  
Risiko for hypoglykæmi er mindre ved gliklazid, glipizid og glimepirid.
- PPAR-gammaagonister (Glitazoner) – øget insulinfølsomhed i fedt-, muskel og levervæv ved at aktivere den nukleære peroxisom-proliferator-aktiverende receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 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 sulfonylurinstoffer.  
Bivirkninger – hjerteinsufficiens, væskeretention (vægtøgning), lav hæmoglobin, øget risiko for frakturer.
- Meglitinider (repaglinid) – ligner sulfonylurinstoffer med samme virkningsmekanisme. Har hurtigt indsættende virkning og kort virkningstid.

- Dipeptidylpeptidase-IV-hæmmere (DPP-IV-hæmmere, Januvia) – ved diabetes type 2 er GLP-1-sekretion og virkning lav, og man behandler derfor med GLP-1 analog. Den gives som subkutane injektioner x 2 dgl. GLP-1 stimulerer GLP-1 receptor som medfører øget insulinsekretion og hæmning af glukagonsekretion men kun ved øget B-Glukose i blodet. GLP-1 forsinket ventrikeltømningen og medvirker således til at mindske stigningen i den postprandiale glukosekoncentration. Den giver mæthedsfølelse, forbedrer  $\beta$ -cellefunktion. Der er ingen vægtøgning. Den er godkendt som monoterapi eller i kombination med Metformin eller Glitazon.  
 Bivirkning: kvalme.
- Alfa-glucosidasehæmmer (Acarbose) – kompetitive hæmmere af alfa-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 B-Glukose.  
 Bivirkninger: flatulens, diare samt borboryngmi. Der ses ingen vægtøgning eller hypoglykæmi.

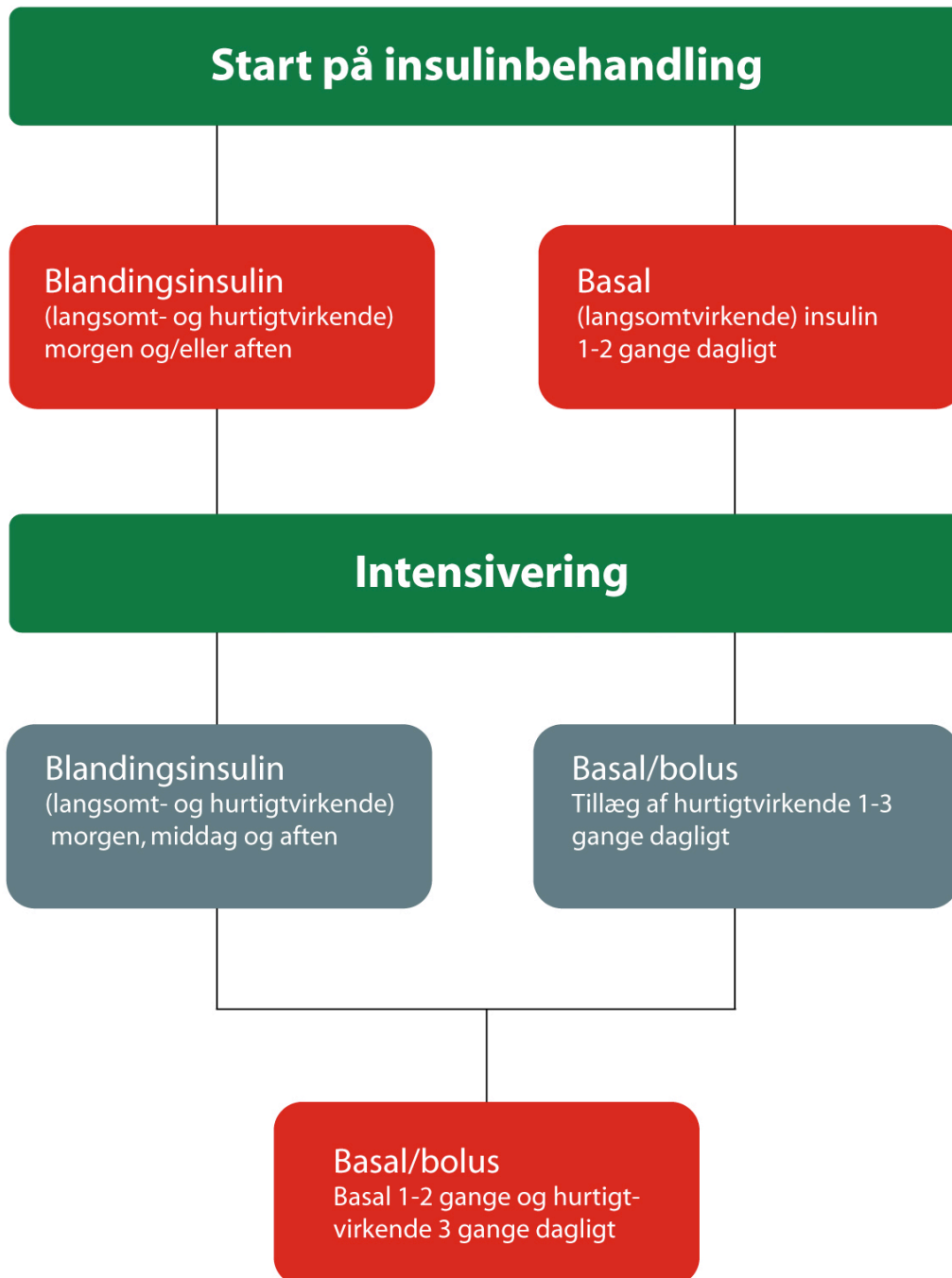
	<u>Metformin</u>	DPP-4	SU (+repaglinid)	GLP-1	Insulin	<u>Pioglitazon</u>	<u>Acarbose</u>
Effekt på glukose niveau	+++	++	+++*	+++	++++	+++	++
Reduktion af mortalitet og <u>kardiovaskulær risiko</u>	ja	Data afventes	nej	Data afventes	nej	Mulig effekt	Mulig effekt
Effekt på risikofaktorer	Lidt på <u>lipider</u>	?	nej	Blodtryk	nej	Blodtryk og <u>lipider</u>	Blodtryk og <u>lipider</u>
Vægt	neutral	neutral	op	ned	op	op	ned
Risiko for <u>hypoglykæmi</u>	nej	nej	ja	nej	ja	nej	nej
Andre hyppige <u>bivirkninger</u>	<u>Gastrointestinale</u>	nej	nej	<u>Gastrointestinale</u>	nej	Fordoblet <u>frakturrisiko</u> <u>Væske-retention</u>	<u>Gastrointestinale</u>
Pris for maksimal <u>døgndosis</u>	lav	høj	Lav**	Høj til meget høj	Moderat til høj	høj	moderat

- Insulin – forhindrer hyperglykæmiske symptomer og at forebygge diabetiske senkomplikationer. Der findes 5 hovedtyper af rekombinant fremstillede humane eller analoge insulinpræparater, alle i styrken 100 IE/ml.
  - Human insulin

- Analog insulin
- Korttidsvirkende (actrapid, novorapid)
- Langtidsvirkende (insulatard, lantus)
- Blandingsinsulin (Mixtard 30, novomix)

Bivirkninger – hypoglykæmi, lipodystrofi (fedtvævshypertrofi), sjældnere atrofi ved indgiftsstedet, allergi overfor insulin.

### Algoritmer for insulinbehandling af Type-2-Diabetes



---

## SENKOMPLIKATIONER OG BEHANDLING

- Hypertension – er tæt associeret med progression af diabetes nefropati ved diabetes mellitus type 1, mens hypertension ved type 2 er associeret med samtidig forekomst af insulinresistent og det metaboliske syndrom.  
Behandlingen omfatter diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin-II-receptor antagonistler og calciumantagonister. Behandlingsmålet er <130/80 mmHg og kræver ofte 2-4 forskellige antihypertensiva.
- Dyslipidæmi – relateret til de metaboliske ændringer, der udvikler pga. insulinresistens. Høj P-Triglycerid er resultat af en øget hepatisk produktion. Den skyldes hyperinsulinæmi kombineret med et højt tilbud af FFA fra det viscerale fedtvæv samt hyperglykæmi. Samtidig er nedbrydning af triglycerider lav pga. lav lipoprotein lipaseaktivitet. Det er øget P-LDL-kolesterol og lav P-HDL-kolesterol. Hyperglykæmien øger glykosyleringen af lipoproteiner, der dermed bliver mere atherogene.  
Alle patienter med diabetes mellitus type 2 bør derfor motiveres til statinbehandling medmindre der foreligger en kontraindikation. Behandlingsmålet er:
  - Total P-Kolesterol <4.5 mmol/l
  - P-LDL < 2.5 mmol/l, < 1.8 mmol/l hos højrisiko patienter
  - P-HDL >1.0 mmol/l hos mænd, >1.2 mmol/l hos kvinder
  - P- Triglycerid <1.7 mmol/l
- Makroangiopati – storkarsygdom, rammer karrene i hjerne, hals, koronar og underekstremitetsarterier (dominerende hos type 2). Arteriosklerose 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).  
Behandlingen omfatter acetylsalicylsyre, β-blokkere, ACE-hæmmere og statiner. PCI og koronar bypass operation. Symptomatisk behandling med diuretika ved væskeretention. ACE-hæmmere, β-blokkere og spinolakton har en dokumenteret livsforlængende effekt.
- Mikroangiopati – karskader, rammer kapillærer og arterioler, primært i retina, nyreglomeruli og perifer nerver (dominerende ved type 1).
- Nefropati – deles i mikroalbuminuri (albuminudskillelsen mellem 30 og 300 mg/døgn (20-200 ug/min), og makroalbuminuri (albuminudskillelsen >300 mg/døgn, 200 ug/døgn)). Hos personer uden nyresygdom er albuminudskillelsen mindre end 30 mg/døgn (20 ug/min).  
Patienter med type 1 og nefropati let forstørrede nyrer. Mikroskopisk findes glomerulær hypertrofi, diffus og/eller nodulær glomerulosklerose, arteriole hyalinose, tubulære atrofi og øget interstitiel bindevævsdannelse. Patienter med type 2 og 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 forhøjet. Ved de senere stadier med ubehandlet nefropati ses lav GFR med ca. 10 ml/min/år.

Patienter med mikroalbuminuri, uanset BT 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  $\beta$ -blokkere.

- 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 vitrium, bindevævsdannelse og retinaløsning. Hos patienter med type 2 ses foruden simplex retinopati makulødem 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 øget oxidativt stress, øget non-enzymatisk glykosylering, ophobning af sorbitol og lav Na-K-ATPase-aktivitet og dermed abnormiteter i axonets aktionspotentialer, gangliernes proteinsyntese og til sidst funktionstab.  
Symptomer – smertefulde paræstesier og dysæstesier i strømpeområdet. Lav eller helt ophævet temperatur og følesans.  
Objektivt – nedsat følesans, nedsat vibrationssans, nedsat temperatursans, tab af achilles- og patellarreflekser samt nedsat nerveledningshastighed.
    - Autonom diabetisk neuropati – lokaliseret i det sympatiske og det parasymptiske 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 diarree og i værste tilfælde fækal inkontinens.
      - Seksuel funktion – erektil dysfunktion hos 50% af mænd i aldersgruppe 30-60 år
      - Urinveje – cystopati med kompromitteret detrusorfunktion og øget residualvolumen.  
Urinvejsinfektioner
      - Cirkulatorisk – ortostatisk hypotension, svimmelhed, akut diffus smerteneuropati
      - Trykparese
- Behandlingen er symptombehandling med smertestillende i form af opiat, tricykliske antidepressiva, antiepileptika som gabapentin, carbamazepin eller oxcarbamazepin.
- Den diabetiske fod – karakteriseret ved sensomotoriske polyneuropati, degenerative forandringer af fodens bindevæv og knogler, lav immunforsvar med øget infektionstendens og dårlig sårheling. Patienter med diabetisk fodsår har øget risiko for at udvikle alvorlige fodsår der kan kompliceres med plantaabsces eller gangræn medførende amputation.



Behandlingen består af langvarig aflastning (seng eller kørestol), intensiv sårpleje, nænsom revision og langvarig systematisk antibiotisk behandling (penicillinase-stabile penicilliner, quinoloner). Amputationshyppighed er <1% ved neuropatiske fodsår, ved den iskæmiske fodsår er det øget især hvis den distale BT <20-30 mmHg.

## **HYPOGLYKÆMI**

Lav blodsukker.

Årsager:

- Eksogen hypoglykæmi – insulin induceret hypoglykæmi
- Alkohol – skyldes hæmning af glukosenydannelse i leveren
- Salicylater – hæmmer glukoneogenesen og stimulerer glukoseomsætningen i perifert væv
- Nedsat indtagelse 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.

Det autonome symptomer:

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

Klinik:

- Takykardi
- Lav systolisk BT + høj diastolisk BT
- Lav kernetemperatur
- Øget muskeltonus

De neuroglykopeniske symptomer:

- Træthed
- Irritation
- Koncentrationssvækkelse
- Hovedpine

- 
- Psykiske afvigelser (mærkelig opførsel)
  - Synsforstyrrelser
  - Forbigående sensoriske og motoriske forstyrrelser
  - Tonisk – kloniske krampes
  - Konfusion til bevidstløshed
  - Neurologiske udfald – hemiparese, hemiplegi, sprogforstyrrelser stigende til im- og ekspressiv 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:

- Patienter uden sløret bevidsthed 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 leveren glykogen depot er udtømt. Behandlingen er glukose 20% 100 ml iv.

## ENDOGEN HYPOGLYKÆMI

Øget insulinkoncentration i blodet.

Årsager:

- Idiopatisk reaktiv hypoglykæmi – skyldes muligvis et for kraftigt adrenalinrespons på faldende B-Glukose.
- Insulinom – en sjælden insulinproducerende tumor i  $\beta$ -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 proteinrig/kulhydratfattig kost. Der er hypoglykæmi samtidig med øget 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,  $\beta$ -celletoksisk nitrosamin.
- Nesidioblastosis – en sjælden, kongenit form for hypoglykæmi. Skyldes mutationer i gener som koder for 2 proteiner, der udgør den ATP-følsomme  $K^+$ -kanal i  $\beta$ -celler. Mutationerne resulterer i øget insulinsekretion, og biokemisk er der øget 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.

---

## LADA

Tilstanden tolkes ofte som diabetes mellitus type 2 men er fænotypisk diabetes mellitus type 1.

Definitivt er der tilstedeværelse af GAD antistoffer (cirkulerende autoantistoffer mod  $\beta$ -celleantigener) C-peptid  $<0,6$  picomol/L tyder på LADA eller diabetes mellitus type 1.

Tilstanden udvikles langsommere. Hvis 2 af 5 følgende kriterier er opfyldt har patienten med 99% sandsynlighed LADA:

- Alder  $<50\%$
- Forekomst af akutte hyperglykæmiske symptomer
- BMI  $<25$
- Autoimmune sygdom i anamnesen
- Familiær disposition til diabetes

Tilstanden kan udelukkes hvis ingen af følgende 3 kriterier er opfyldte:

- HbA1c  $\geq 86$  mmol/mol og/eller FPG  $\geq 15$  mmol/l.
- BMI  $<25$
- 10% vægttab indenfor de sidste 3 måneder

Behandlingen er livsstilsråd og orale antidiabetika hjælper initialt men insulinbehandling bliver hurtigt nødvendigt.

## GESTATIONEL DIABETES (GDM)

Gestationel diabetes opstår i 2-3% af alle graviditeter. 40% udvikler diabetes mellitus indenfor 10 år. Der er ligeledes tredoblet risiko for at udvikle metabolisk syndrom.

Screening for GDM:

- Ved glukosuri på vilkårligt tidspunkt i graviditeten
- Ved tidligere GDM screenes i uge 14-20 + 27-30
- Ved  $\geq 2$  af følgende screenes i uge 14-20 + 27-30 og ved 1 af følgende screenes udelukkende i uge 27-30:
  - BMI  $>27$  kg/m<sup>2</sup>
  - Familiær disposition
  - Tidligere født barn på  $>4500$  g.

Diagnosen GDM:

- 2 timers OGTT med BS  $\geq 9.0$  mmol/l
- Ved positive test da henvis til obstetrisk afdeling
- Husk controller HbA1c ved 8-ugers undersøgelsen

