

# Diabetes mellitus<sup>1</sup>

Christian Berne, Institutionen för medicinska vetenskaper,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala  
Tomas Fritz, Sickla Hälsocenter, Nacka

## Inledning

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

Vid typ 2-diabetes har den multifaktoriella riskfaktorbehandlingen starkt stöd (3,4). Strikt blodtryckskontroll och behandling av dyslipidemi med statiner förebygger hjärt-kärlsjuklighet och död (5–8).

Sammantaget talar detta för att en intensifierad behandling vid diabetes förhindrar både mikro- och makrovaskulära komplikationer vilket tillsammans med livsstilsbehandling blivit högt prioriterade i de nya Nationella riktlinjerna för diabetesvården.

## Nationella riktlinjer

Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 sammanfattar aktuella behandlingsmål och prioriteringar för diabetesvården (9). För att understryka patientens centrala position i vården förespråkas individualisering av behandling och mål.

1. Läkemedelsverket kom 2014-06-24 ut med nya behandlingsrekommendationer "Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel" som innehåller ett avsnitt om modeller för riskskattning vid diabetes, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Socialstyrelsen kom i juni 2014 ut med preliminära Nationella riktlinjer för diabetesvård, Stöd för styrning och ledning, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

## Nationella diabetesregistret

Nationella diabetesregistret (NDR), ett kvalitetsregister för diabetesvården i Sverige, finns på [www.ndr.nu](http://www.ndr.nu). År 2012 registrerades 349 000 patienter. Här kan deltagande medicinkliniker, barnkliniker och primärvårdsenheter registrera data direkt online. Registerdata blir härmed ständigt uppdaterade. Varje registrerande enhet kan enkelt jämföra sina resultat över tiden och med riksgenomsnittet. De kvalitetsindikatorer som Socialstyrelsen valt för att utvärdera de nya riktlinjerna bygger i stor utsträckning på NDR. Man bör vara medveten om att felkällor alltid finns vid jämförelser mellan olika vårdenheter med olika åldersfördelning eller socioekonomisk miljö. NDR har visats vara ett värdefullt instrument för lokal kvalitetsuppföljning ([www.ndr.nu](http://www.ndr.nu), årsrapport 2012).

En sammanfattning av registerdata kan sedan utgöra ett bra underlag för en individuell vårdplanering tillsammans med patienten.

## Klassifikation

Diabetes mellitus är ett tillstånd med kronisk hyperglykemi. Övervikt eller fetma 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 destruktions av de insulinbildande betacellerna. Följden blir att insulinproduktionen

upphör. I barn- och ungdomsåren förekommer nästan enbart typ 1-diabetes. Insjuknandet är högst i åldrarna 5–14 år. Typ 1-diabetes förekommer även hos vuxna i alla åldrar. Incidensen är densamma i 70-års-åldern som vid 30 år.

Insjuknandet hos unga är ofta akut med 2–3 veckors polyuri, törst, trötthet, viktnedgång 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 autoimmuna diabetes in adults), utvecklas under längre tid.

Antikroppar mot betacellsantigenen glutaminsyradekarboxylas (GAD) och proteintyrosinfosfatas (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 < 10% drabbas av svårare njurskador som kräver aktiv uremivård.

Utvecklingen av ateroskleros (makroangiopati) sker snabbare vid typ 1-diabetes. Insjuknande och dödlighet i koronarsjukdom, stroke och perifer kärlsjukdom är 2–3 gånger högre, och ökar kraftigt vid nefropati.

### 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 hittills har ett drygt 40-tal riskgener, främst kopplade till betacellernas funktion, identifierats.

Det metabola syndromet som omfattar bukfetma, hypertoni, nedsatt glukostolerans/typ 2-diabetes och dyslipidemi (låga HDL-kolesterolnivåer och förhöjda triglyceridnivåer samt aterogent förändrade små täta LDL-partiklar) predisponerar för hjärt-kärlsjukdom samt diabetes om den inte redan föreligger.

Rökning bidrar till försämrad perifer insulinkänslighet och ökar även på andra sätt den kardiovaskulära översjukligheten. Cirka två tredjedelar av alla med typ 2-diabetes, oavsett kön, avlider i någon form av hjärt-kärlsjukdom.

Befolkningsstudier har visat att diabetes och metabolt syndrom har samband med flera olika cancerformer som pankreascancer, levercancer, kolorektal cancer, endometrie-cancer och bröstcancer, medan risken för prostatacancer är lägre vid diabetes.

Mikrovaskulära komplikationer uppträder också 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 pga ateroskleros. Hos äldre är perifer neuropati en vanlig komplikation.

En mindre andel av patienterna med typ 2-diabetes är normalviktiga och uppvisar andra karakteristika än de överviktiga. Insulinsekretionen är mer nedsatt och perifer insulinresistens är mindre uttalad men kan förekomma. Insulinbehandling kan behövas redan efter kort diabetesduration. Ett flertal av dessa patienter har autoantikroppar som talar för typ 1-diabetes eller LADA. Behandling med sulfonureider bör då undvikas eftersom man funnit att den egna insulinproduktionen då faller snabbare.

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

### Andra diabetesformer

Andra diabetesformer utgör mindre än 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 kvällar, medan fasteglukos är normalt. En rad endokrina sjukdomar som leder till överproduktion av blodglukoshöjande hormoner, liksom en del sällsynta genetiska tillstånd, är associerade med diabetes eller nedsatt glukostolerans.

En speciell form av monogen diabetes, med autosomal ärftlighet och debut före 20 års ålder, kallas för MODY (Maturity Onset Diabetes in Youth). Idag är 11 MODY-varianter beskrivna men huvuddelen utgörs av MODY 1–3.

### Graviditetsdiabetes

Under graviditet ökar normalt insulinresistensen. Vissa kvinnor kan inte kompensera för 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 7–8 gånger 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 livsstilsförändringar. Insulin kan ibland behövas vid otillfredsställande P-glukosnivåer, trots adekvat kostterapi. Den ökade risken för diabetes och övervikt gör att de nationella riktlinjerna prioriterar glukosscreening och livsstilsförändringar högt för kvinnor som haft GDM. Se vidare kapitlet Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, avsnittet Diabetes, s 500.

### Epidemiologi

Prevalensen av diabetes mellitus varierar betydligt mellan olika länder och är i Sverige mellan 4 och 5%. Med oral glukosbelastning finner man nästan lika många med oupptäckt diabetes. Prevalensen har varit

långsamt stigande under en rad av år och varierar från 3 till 5% i olika delar av landet, lägre i större städer och högre på landsbygden och i norra delen 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 (2009) ca 41 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 för typ 1-diabetes uppgår i alla åldrar till ca 0,5%.

### Diagnostik

Diabetesdiagnosen baseras på förhöjda P-glukosvärden i fasta eller 2 timmar efter peroral glukosbelastning, se Tabell 1, s 590. Minst 2 förhöjda värden, tagna vid olika tidpunkter, krävs för diagnos. Vid symtom och samtidigt "icke-fastande" P-glukosvärde  $\geq 11,1$  mmol/L kan diagnos också ställas.

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

De differentialdiagnostiska 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. Totalt 88 barn och ungdomar med typ 2-diabetes eller MODY (10) rapporterades till barndiabetesregistret 2011. För typ 1-diabetes talar normal/låg kroppsvikt, kraftig viktnedgång, påtagliga diabetessymtom och ketonuri. Ärftlighet, övervikt/bukfetma, ringa symtom, hypertoni eller blodfetskrubbning talar för typ 2-diabetes. Vid tveksamhet kan analys av autoantikroppar vara vägledande, avsnittet Typ 1-diabetes, s 587.

Graviditetsdiabetes föreligger om P-glukosvärdet 2 timmar efter intag av 75 g glukos

**Tabell 1.** Diagnostiska värden<sup>a</sup> för nedsatt glukostolerans och diabetes mellitus (WHO:s expertgrupp 2006)

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

a. WHO har föreslagit att diabetes ska kunna diagnostiseras vid  $\text{HbA}_{1c} \geq 48 \text{ mmol/mol}$ , men påpekar också att  $\text{HbA}_{1c} < 48 \text{ mmol/mol}$  inte utesluter diabetes enligt ovanstående kriterier (WHO 2011). I Sverige diskuteras införandet av  $\text{HbA}_{1c}$  som ett alternativ till P-glukos i en nära framtid (2014).

är  $\geq 10 \text{ mmol/L}$ . Socialstyrelsen arbetar för närvarande (2013) med en uppdatering av metoder för screening och diagnos av graviditetsdiabetes.

Screening (opportunistisk) för typ 2-diabetes rekommenderas för personer med riskfaktorer (bukfetma, hypertoni, dyslipidemi eller hjärt-kärlsjukdom, behandling med glukokortikoider, nära släktingar med typ 2-diabetes samt hos kvinnor som har 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  $\geq 7,4 \text{ mmol/L}$  är diagnosmöjligheterna fP-glukos, glukosbelastning och i framtiden sannolikt också hemoglobin  $\text{A}_{1c}$  ( $\text{HbA}_{1c}$ ).

## Terapi

### Behandlingsmål

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer. För en översikt över behandling vid typ 1- respektive typ 2-diabetes, se Terapirekommendationerna för respektive sjukdom på s 599 och 600. Till akuta komplikationer räknas främst ketoacidosis vid typ 1-diabetes och hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom och laktacidosis (se metforminbehandling) vid typ 2-diabetes, liksom hypoglykemi. Långsiktiga kompli-

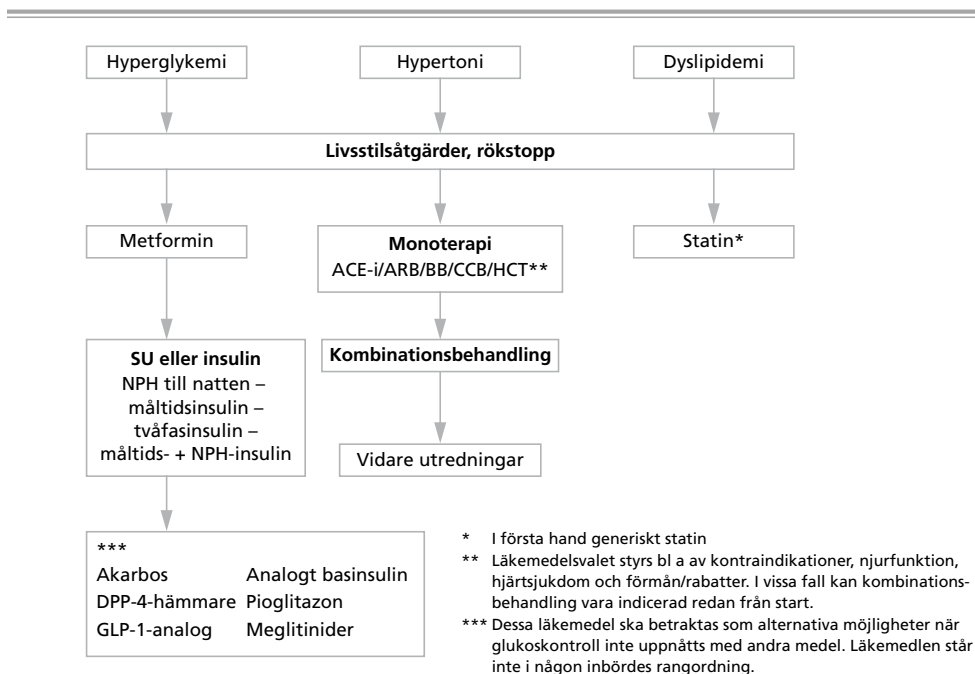
kationer är en följd av mikro- och makroangiopati.

Frihet från diabetesymtom, som 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 ska 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 ska kunna uppnås. Gruppundervisning under ledning av personer med pedagogisk utbildning har god effekt på glukoskontrollen (11).

Diabetessjukdomens kroniska karaktär gör att man arbetar med 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 en graviditet.
- Intermediära mål kan vara att förhindra organskador, såsom retinopati, neuropati i fötterna och mikroalbuminuri.
- Målen på kort sikt styr patient, läkare och diabetessjuksköterska i det dagliga arbetet och kan utgöra ett stöd i den individuella vårdplaneringen. Frånvaro av hypoglykemier samt acceptabelt P-glukos vid egenmätning,  $\text{HbA}_{1c}$ , lipider och blodtryck är grundstenar.



**Figur 1.** Typ 2-diabetes, en behandlingsalgoritm från Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes (12)

Vid typ 1-diabetes föreligger linjära relationer vid sjunkande  $HbA_{1c}$  till såväl minskad mikroangiopatiutveckling som ökad hypoglykemi-risk enligt randomiserade kontrollerade studier av intensivbehandling (1).

Mål för glukoskontroll ska alltid formuleras utifrån patientens perspektiv och kan därför variera. Mycket god glukoskontroll kan krävas i vissa skeden, medan symptomlindring kan vara huvudmålet i andra. Under remissionsfasen av typ 1-diabetes kan P-glukos ofta normaliseras.

Graviditet kräver nära normalisering av  $HbA_{1c}$  för att öka chansen till gynnsamt utfall. Också vid planering av graviditet bör glukoskontrollen optimeras så långt det går utan att hypoglykemi-risken blir för stor. Tillväxtfasen under tonåren karakteriseras av en tillväxthormonmedierad insulinresistens. En perfekt glukoskontroll är då 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 mikro- och makrovaskulära komplikationer med ökande P-glukos. Behandlingsstudier har visat minskning av mikroangiopati vid en förbättrad glukoskontroll.

Med stor sannolikhet föreligger även ett samband mellan makroangiopati och uppnådd glukoskontroll vid typ 2-diabetes (13). Risken för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes bestäms i hög grad också av andra faktorer som dyslipidemi, högt blodtryck och rökning.

Vid typ 2-diabetes bör målen formuleras med hänsyn tagna till ålder, förväntad återstående livslängd och samsjuklighet, t ex hjärt-kärlsjukdom eller andra diabeteskomplikationer. Åren efter debut, eller efter individuell bedömning, kan man sträva efter ett normaliserat  $HbA_{1c}$ . Glukoskontroll är ett av flera viktiga mål och hypoglykemi-risken måste alltid beaktas vid behandling med insulin och sulfonureider särskilt vid samtidig hjärt-kärlsjukdom (14–16).

Stor vikt bör läggas vid att påverka riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, t ex övervikt, fetma, högt blodtryck, kolesterol och rökning, se kapitlet Hypertoni, Tabell 1, s 366, kapitlet Blodfettssrubbnings, avsnittet Blodfettssrubbnings som riskfaktor, s 354, och kapitlet Tobaksberoende, avsnittet Strategier för minskat tobaksbruk, s 1102. Därigenom får behandlingen en stark inriktning på multifaktoriell riskintervention (17). I nyare internationella riktlinjer har målet för blodtryck satts till < 140/85 mm Hg (18) pga brist på evidens för en strikt inriktning på en lägre nivå som nu finns i de nationella riktlinjerna vilka emellertid ska revideras till 2015 (19,20).

Målet för LDL-kolesterol är < 2,5 mmol/L ([www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)).

Den multifaktoriella behandlingen sammanfattas i Figur 1, s 591.

Oberoende av behandlingsform tycks HbA<sub>1c</sub> oftast stiga över tiden. Den stabila långsiktiga glukosnivå som kan uppnås vid typ 1-diabetes är svår att uppnå vid behandling av typ 2-diabetes. Orsaken är en progressiv förlust av insulinproduktionen. Detta fenomen förklarar 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. Mellan 5 och 10% av personer med IGT får diabetes varje år. Även vid normal glukostolerans kan det föreligga en ökad risk. Det gäller främst vid hereditet för typ 2-diabetes och för personer med det metabola syndromet (s 588).

Aktuella forskningsresultat visar att livsstilsförändringar avseende kost- och motionsvanor kraftigt minskar risken för diabetes hos personer med IGT eller andra riskfaktorer (21–23). Även farmakologisk diabetesprofylax har visat sig effektiv vid IGT (24). Individer med påvisad IGT bör upplysas om att viktnedgång (vid övervikt/fetma) 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 för om godkänd indikation för läkeme-

del mot fetma föreligger, bland vilka orlistat visats kunna förebygga diabetes (24).

### Kosten vid diabetes

Basen för all diabetesbehandling är kosten. Många personer med typ 2-diabetes och övervikt/fetma har kostvanor som bidragit till viktuppgången. 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, och personens autonomi måste respekteras när förändringar i en invand livsstil ska rekommenderas. Oftast är det klokt att ta små steg i taget. Bland nya svenskar förekommer också kostmönster och livsmedel från andra kulturer. Därför behövs oftast kunniga dietister för att ge dessa råd. Eftersom en kost man följt i hela sitt liv kan vara en trygghet i en ny miljö är det viktigt att respektera de medfödda kostmönstren och rekommendera så små förändringar som möjligt utifrån dessa. Grundkomponenterna i våra invandrades kosten är ofta hälsosamma men kan behöva modifieras, inte minst energimässigt.

Socialstyrelsen har tagit fram en broschyr, Kost vid diabetes (25), baserad på en systematisk litteraturoversikt från SBU (2010) av det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationer vid diabetes (26). Till detta läggs nu en ny SBU-rapport, Mat vid fetma, som till stora delar befäster resultaten av den förra eftersom många personer med diabetes och fetma ingår i studierna [www.sbu.se](http://www.sbu.se).

Det finns vetenskapligt stöd för att olika kosten kan vara bra vid diabetes genom att ha en positiv inverkan på HbA<sub>1c</sub>, främja viktnedgång samt förbättra blodlipider. En stor randomiserad, kontrollerad studie från Spanien har visat att hjärt-kärlsjuklighet och död minskar av medelhavskosten med särskilt högt innehåll av olivolja eller nötter (27).

Det vetenskapliga underlaget öppnar upp för mer individualiserade kostråd som tar sin utgångspunkt i patientens egna önskemål samtidigt som det ger alternativ om ett kostmönster inte fungerar. Följande fyra kosten (Faktaruta 1, s 593) framhålls i Socialstyrelsens broschyr Kost vid diabe-

**Beskrivning av olika kosten****Medelhavskosten**

Även om matkulturen i länderna kring Medelhavet skiljer sig åt finns det mycket som förenar köken, t ex rikligt med frukt, baljväxter och grönt samt fisk och sparsamt med rött kött. Intaget av enkelomättade fetter från olivolja och nötter är stort. Alkohol konsumeras ofta regelbundet. Kosten innehåller bl a mindre socker, bröd, flingor, rotfrukter och ris än traditionell diabeteskost.

**Måttlig lågkolhydratkost**

Kosten utgörs av kött, fisk, skaldjur, ägg, grönsaker, baljväxter och vegetabiliska proteiner samt fett från olivolja och smör. Kosten innehåller bl a mindre socker, bröd, flingor, potatis, rotfrukter och ris än traditionell diabeteskost.

**Traditionell diabeteskost**

Traditionell diabeteskost utgår från de nordiska näringsrekommendationerna (under revision 2013–2014) som är de kosträtt som riktas till den friska befolkningen. Dessa betonas dagligt intag av 500 gram frukt och grönsaker, fisk två till tre gånger i veckan, flytande margarin eller olja till matlagningen, fullkornsvarianter av bröd, flingor, gryn, pasta och ris, mestadels nyckelhålsmärkta livsmedel och måttlig alkoholkonsumtion.

**Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index (GI)**

Traditionell diabeteskost med lågt glykemiskt index innehåller rikligt med bönor, linser, pasta, klubbfrött ris, korngryn och bulgur. Brödet innehåller hela korn och lösliga fibrer. Inslaget av grönsaker och frukt med lågt glykemiskt index (äpple, apelsin och päron) är stort. I övrigt är kosten densamma som traditionell diabeteskost.

tes, som kan laddas ned från Socialstyrelsens webbplats, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

Alla kosten bygger på att man komponerar kosten av enskilda livsmedel. Patienten bör uppmuntras att välja lämpliga livsmedel som han/hon själv föredrar, vilket bidrar till följsamheten. Det finns i SBU-rapporten vetenskapligt stöd för att vissa livsmedelsgrupper och drycker kan vara bra vid diabetes. Dessa är frukt och grönt, baljväxter, fisk, fullkorn, nötter och jordnötter, alkohol och kaffe. Förutom begränsad användning av lightdrycker tillför specialtillverkade diabeteslivsmedel intet av värde. Kosten bör komponeras av det vanliga utbudet av livsmedel.

Livsmedel som innehåller gelbildande fibrer har lågt glykemiskt index (GI) och alltså gynnsam effekt på glukosstegringen efter måltid (frukt, bönor, linser).

Livsmedel med högt innehåll av omega-3-fettsyror, t ex fet fisk, kan rekommenderas. För kosttillskott av omega-3-fettsyror har hittills ingen effekt på risk för hjärtsjukdom kunnat påvisas i omfattande metaanalyser. Nuvarande rekommendation för mättat fett är < 10% av energiintaget. Fleromättat och enkelomättat fett finns i bl a oliv- och rapsolja. När kolhydratinnehållet i de bäst studerade kosten minskas har fettandelen ökat genom högre intag av omättat fett.

Tallriksmodellen är ett bra hjälpmedel för att åskådliggöra fördelningen mellan livsmedel som är rika på kolhydrater, fett och proteiner i olika kosten. Genom att dela in tallriken i sektorer för kött, grönsaker, rotfrukter och pasta kan man enkelt, utan vägning eller kaloriberäkning, komponera en bra måltid med varierande fördelning av kolhydrater, fett och proteiner. Det finns ett stort utbud av informationskrifter och böcker om kosten, vilka kan vara till stöd för den muntliga rådgivningen.

För normalviktiga behövs inga ändringar i energiintag. Vid övervikt/fetma bör energireducerad kost eftersträvas. En regelbunden måltidsordning med flera mindre måltider ger goda förutsättningar för bra glukoskontroll.

För insulinbehandlade patienter är relationen mellan matintag och insulin dos viktig för att undvika både hypoglykemi och kraftig hyperglykemi efter måltid. Ett inslag av gelbildande fibrer i kvällsmålet kan minska risken för nattlig hypoglykemi. Moderna insulinregimer medger flexibilitet och utrymme för individuella önskemål när det gäller tidpunkten för måltider. Vid behandling med insulinpump har kolhydraträkning blivit allt vanligare. Baserad på insulinbehov och kolhydratmängden i olika livsmedel kan insulin dosen vid måltid beräknas, antingen med stöd av illustrerade broschyrer, appar eller datorprogram i pumpen. Kolhydraträkning kan med fördel användas även när insulin doseras med penna.

**Energifördelningen (angivet i energiprocent, E%) i fem av de kosters som diskuteras i kapitlet**

E% anger hur mycket av kostens totala energi (MJ) som kommer från protein, kolhydrat och fett.

**Medelhavskost:** protein 15 E%, kolhydrater 45–50 E%, fett 35–40 E%.

**Måttlig lågkolhydratkost:** protein > 20 E%, kolhydrater 30–40 E% och fett 40 E%.

**Traditionell diabeteskost:** protein 15–20 E%, kolhydrater 50–60 E% och fett 25–35 E%.

**Traditionell diabeteskost med lågt GI:** protein 15–20 E%, kolhydrater 50–60 E% och fett 25–30 E%.

**Strikt lågkolhydratkost:** protein < 30 E%, kolhydrater 10–20 E% och fett > 50 E%.

Begränsning av koksaltintaget (< 6 g/dag) är av visst dokumenterat värde vid hypertoni och för att minska risken för diabetesnefropati, se kapitlet Hypertoni, avsnittet Icke-farmakologisk hypertoni behandling, s 365.

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

Debatten är intensiv angående strikt lågkolhydratkost (LCHF eller Atkinskost) för viktreduktion och behandling vid typ 2-diabetes. Utfallet vad avser HbA<sub>1c</sub> och vikt skiljer sig bara marginellt från de ovan rekommenderade kosterna över längre tid än 6 månader. Man har inte funnit evidens för "farlighet" i hittills gjorda systematiska litteraturgenomgångar av randomiserade kontrollerade studier (28–30). I observationsstudier av kostmönster i olika populationer har lågkolhydratkost kombinerat med animaliskt fett varit förenade med högre kardiovaskulär sjuklighet och död jämfört med om fett har vegetabiliskt ursprung (31,32). Se Faktaruta 2 för energifördelningen i olika kosters.

Systematisk uppföljning av att patienten verkligen går ner i vikt, HbA<sub>1c</sub>, lipider och blodtryck liksom risken för hypoglykemi är alltid viktig, särskilt när nya kostmönster prövas. Se Kost vid diabetes – En vägledning för hälso- och sjukvården, [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se).

**Fysisk aktivitet**

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

Vid typ 1-diabetes har studier kunnat visa ett mindre behov av insulin, medan HbA<sub>1c</sub> inte påverkats i någon nämnvärd utsträckning. Vid typ 2-diabetes, inte minst vid övervikt, hjälper motion till att sänka P-glukos och minska vikten. Olika typer av motion har dokumenterat värde för att sänka HbA<sub>1c</sub> (33).

Otränade patienter bör öka dosen av motion gradvis. Bedömning av hjärt-kärlstatus 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 insulin- eller sulfonureidbehandlad typ 2-diabetes. För att förhindra hypoglykemi vid fysisk träning hos insulinbehandlade patienter kan det krävas reduktion av insulin-doser och extra kolhydrattillskott både före och efter ett träningspass.

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. P-glukos är då ofta kraftigt stegrad, ca 20 mmol/L, och patienten erfår 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 egen glukosmätning, som 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. Fysisk aktivitet på recept (FAR) är en pedagogisk modell som många tillämpar med framgång. För detaljerad information om fysisk träning hänvisas till boken FYSS, som innehåller rekommendationer om lämpliga träningsformer vid olika sjukdomstillstånd – finns även på Internet som pdf-fil ([www.fyss.se](http://www.fyss.se)).

## Perorala antidiabetika

### Indikationer

Perorala antidiabetika ska i första hand övervägas vid typ 2-diabetes när kost- och motionsbehandling under 1–3 månader inte medfört adekvat glukoskontroll mätt vid egenmätning (P-glukos fastande > 7 mmol/L och värden efter måltid > 9 mmol/L) eller med HbA<sub>1c</sub> som överstiger målnivån för patienten och när inga kontraindikationer föreligger (se även Faktaruta 3).

### Dokumentation av kliniska effekter av diabetesläkemedel

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 (34).

Intensivbehandling med insulin och sulfonylureiderna (SU) glibenklamid (ingår inte längre i förmånssystemet) och gliklazid (inte registrerat i Sverige) har dokumenterats minska risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer (14,35). För andra SU och meglitinider saknas motsvarande dokumentation (36). Däremot är effekterna jämförbara vad avser sänkningen av HbA<sub>1c</sub> som blir 8–20 mmol/mol lägre jämfört med placebo.

För övriga diabetesläkemedel saknas dokumentation av långsiktigt gynnsamma ef-

### Riktvärden för HbA<sub>1c</sub>-mål

Riktvärden för HbA<sub>1c</sub>-mål är 52 mmol/mol.<sup>a</sup>

Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta/risk.

### Följande faktorer kan innebära att målnivån för HbA<sub>1c</sub> bör höjas:

- frekventa, svåra hypoglykemier
- hjärt-kärlsjukdom eller svåra mikrovaskulära komplikationer
- annan svårare sjukdom
- begränsad återstående livslängd.

### Följande faktorer kan innebära att en lägre målnivå för HbA<sub>1c</sub> bör eftersträvas:

- nydiagnostiserad diabetes
- debut i lägre ålder
- låg risk för oupptäckt hjärt-kärlsjukdom.

a. När symtomfrihet (inte prevention av komplikationer) är målet, som t ex hos de mycket gamla, kan målet sättas till HbA<sub>1c</sub> < 73 mmol/mol (Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes – Information från Läkemedelsverket 2010:(21)1) och för P-glukos före och efter måltid < 10 mmol/L respektive 13 mmol/L.

fekter på diabeteskomplikationer. De stora studier som publicerats på senare år har utvärderat intensivbehandling med fokus på glukosmål, varvid patienterna oftast behandlats med kombinationer av flera diabetesläkemedel.

### 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 ger inte hypoglykemi i monoterapi.

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 1,5–4,5 timmar. Vid kronisk eller akut nedsatt njurfunktion finns risk för ackumulation. Durationen av den P-glukossänkande effekten är relativt kort, ca 6 timmar. HbA<sub>1c</sub> sjunker 8–20 mmol/mol i placebokontrollerade studier.

Metformin är förstahandsmedel till överviktiga ( $\text{BMI} > 28 \text{ kg/m}^2$ ) med påtaglig insulinresistens. Metformin är ett alternativ även i intervallet  $\text{BMI} 25\text{--}28 \text{ kg/m}^2$ . Dokumentation finns för effekt på  $\text{HbA}_{1c}$ , däremot är kardiovaskulär prevention enbart dokumenterad vid högre BMI. Kohortstudier har visat lägre cancerdödlighet vid behandling med metformin.

Behandlingen inleds med 500 mg metformin 2 gånger/dag till huvudmåltiderna. Efter 1–2 veckor kan dosen höjas till 850–1 000 mg 2 gånger/dag. Ofta försvårar gastrointestinala besvär ytterligare doshöjning. Dygnsdoser  $> 2\,000 \text{ mg}$  ger oftast endast marginell ytterligare sänkning av P-glukos, varför alternativ kombinationsbehandling kan vara att föredra.

Kontraindikationer mot metformin är nedsatt njurfunktion med risk för ackumulering av medlet, svår hjärt-kärlsjukdom, lungsjukdom med risk för hypoxi samt hög ålder. Aktuell rekommendation är att vid ett beräknat  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/minut}$ , alternativt P-kreatinivärden  $> 135 \text{ mikromol/L}$  för män och  $110 \text{ mikromol/L}$  för kvinnor bör behandlingen med metformin avbrytas. I vissa länder accepteras lägre  $\text{GFR}$  och med bra information till patienten att sluta eller dosreducera metformin vid akut sjukdom, som hög feber eller gastroenterit, skulle en lägre  $\text{GFR}$ -nivå kunna accepteras innan alternativt läkemedel eller insulinbehandling övervägs. Patienter med metformin bör konsultera läkare eller diabetessjuksköterska vid akut sjukdom för ställningstagande till eventuellt avbrott i behandlingen eller eventuellt byte till annat alternativ. Det har visat sig att laktacidosis kan utvecklas även hos patienter med normal njurfunktion om de hamnar i en risksituation som ger intorkning eller annan akut försämring av njurfunktionen. Kombinationen med NSAID, eller ACE-hämmare och ARB kan innebära att risken ökar och ställer krav på att patienten är välinformerad eller snabbt kan erhålla information från sjukvården.

Metforminbehandlingen bör avbrytas (samma dag) i samband med röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel (tex vid urografi, angiografi), eftersom dessa kan orsaka en vanligen övergående minskning av  $\text{GFR}$  och fortsatt metformin-

behandling medför risk för ackumulering av läkemedlet och risk för laktacidosis. Metforminbehandlingen bör återupptas först 48 timmar efter kontraströntgen och efter att njurfunktionen kontrollerats och befunnits vara normal.

Metformins vanligaste biverkningar är gastrointestinala som 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 dosökning 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 genomföra en utredning vid kliniska tecken på bristtillstånd och/eller tillstånd med sänkt kobalaminabsorption, som exempelvis atrofisk gastrit, celiaki och Crohns sjukdom.

Under 2000-talet har användningen av metformin mer än 5-dubblats i Sverige. Antalet rapporter om laktacidosis till Giftinformationscentralen har också ökat kraftigt. Internationella sammanställningar av laktacidosis i samband med metformin visar på en dödlighet på mellan 10 och 45%. Ofta förelåg sådana tillstånd (hög ålder, njur- eller hjärtsvikt, leversjukdom, intorkning eller högt alkoholintag) som allmänt uppfattas utgöra klara kontraindikationer.

#### *Sulfonureider (SU)*

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

De vanligaste sulfonureiderna absorberas och metaboliseras snabbt. Metaboliterna är som regel in- eller lågaktiva. Halveringstiden i plasma är för glipizid och glibenklamid 2–4 timmar och 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, som är andrahandsval vid typ 2-diabetes, används idag som monoterapi främst när metformin inte tolereras. Annars an-

vänds SU oftast i kombination med metformin eller insulin.

För glibenklamid, glimepirid och glipizid rekommenderas att behandlingen inleds med lägsta tablettstyrkan 1,75 mg, 1 mg respektive 2,5 mg. Läkemedlen bör intas ca 30 minuter före (frukost) måltiden för att maximal effekt ska uppnås. Effekten av insatt behandling bör initialt följas med P-glukosmätningar vid olika tider på dagen (före måltid och 1,5–2 timmar efter måltid). Vid behov ökas dosen med 1,75 mg, 1 mg respektive 2,5 mg var till varannan vecka, allt efter behandlingssvaret. Vid doser > 7 mg glibenklamid, > 4 mg glimepirid eller 10 mg glipizid bör kombinationsterapi övervägas framför ytterligare dosökning. För glipizid och glimepirid rekommenderas engångsdos på morgonen framför tvådosregim.

Kontraindikationer mot SU-preparat är graviditet samt överkänslighet mot sulfonamider. 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 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 ackumulering av läkemedel som måste metaboliseras innan hypoglykemirisken avtar. Den kliniska bilden kan erinra om den vid stroke/TIA. Patienterna ska behandlas och noga övervakas inneliggande på sjukhus. Betydande risk för hypoglykemi föreligger också vid nedsatt leverfunktion. Många gamla, med nära normalt HbA<sub>1c</sub>, som be-

handlas med SU kan utan större risk avsluta behandlingen helt.

### *Meglitinider*

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

I jämförande studier är den glukossänkande effekten av dessa läkemedel, av vilka nateglinid enbart är godkänt i kombination med metformin, jämförbar med effekten av befintliga SU (22).

### *Alfa-glukosidashämmare*

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

Akarbos absorberas endast i några procent och halveringstiden i plasma är 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 3–5 mmol/mol HbA<sub>1c</sub>. 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 SU, 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, flatulens och ibland även osmotiskt betingad diarré. Dessa tarmbesvär kan minimeras genom långsam dosökning. Få patienter kan förväntas acceptera maximal dos (200 mg 3 gånger/dag). Akarbos har i sällsynta fall orsakat måttlig, men reversibel, aminotransferasstegring.

### Tiazolidindioner (glitazoner)

Tiazolidindioner, som också kallas glitazoner, är PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor)-agonister, vilka förbättrar glukostolerans och insulinkänslighet. Pioglitazon är det enda godkända läkemedlet i klassen då rosiglitazon inte längre tillhandahålls i Europa pga befarad ökad risk för hjärt-kärlbiverkningar. Pioglitazon är godkänt som monoterapi (särskilt vid övervikt), i kombination med metformin och/eller SU samt i kombination med insulin. 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 8–14 mmol/mol (37–38). Hos patienter som sviktar på behandling med SU eller metformin är byte till monoterapi med glitazoner otillräckligt för att sänka P-glukos. I en stor sekundärpreventiv studie har pioglitazon (39) givit en modest reduktion av kardiovaskulära effektmått.

Biverkningsbilden vid behandling med glitazoner ger anledning till försiktighet. En metaanalys har visat en ca tvåfaldig ökning av risken för hjärtsvikt (40), vilket innebär att aktuell eller tidigare hjärtsvikt (NYHA I–IV) är kontraindikationer. Vätskeretention och viktuppgång, som kan bli kraftig, är en följd av PPAR $\gamma$ -agonisternas effekt på njurar och fettvävnad. Hemodilution kan ge en viss sänkning av B-Hb och hematokrit. Flera studier har rapporterat en ökad frakturrisk och nyligen även minskad bentäthet. EMA har 2012 utfärdat en varning för en något ökad risk för blåscancer vid behandling med pioglitazon och säkerhetsåtgärder för att hantera denna risk. Det innebär en rekommendation om ytterligare skärpning av indikationerna för dess användning. Fortfarande rekommenderas mätning av S-ALAT före terapi och därefter regelbundet beroende på kliniskt behov, och leverskada är kontraindikation. För utvalda grupper har glitazoner fortfarande en plats men biverkningsbilden inger alltmer oro.

### Inkretinbehandling

Inkretiner, av vilka de mest studerade är GIP (gastric inhibitory polypeptide även

kallad glucose-dependent insulintropic peptide) och GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1), frisätts från L-celler i tunntarm och kolon och förstärker det glukosstimulerade insulinsvaret vid måltid. GLP-1 bryts ned mycket snabbt, halveringstid 1–2 minuter, av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas), varför injektionsterapi med humant GLP-1 inte är praktiskt möjlig. För inkretinbaseerad behandling har därför två alternativ utvecklats. Det ena är de DPP-4-resistenta GLP-1-analogerna exenatid, liraglutid och lixisenatid. Exenatid är en peptid, som ges subkutant 2 gånger/dygn och som till 60% liknar GLP-1 och har dess effekter på insulinfrisättningen. Exenatid finns nu också i en depåberedning som ges 1 gång/vecka och som bygger på att exenatid bundits till nedbrytningsbara laktid-/glykolidpolymerer, i likhet med oktreotid-LAR. Effekterna på HbA $_{1c}$  är bättre än vid injektioner av exenatid 2 gånger/dag.

Liraglutid har 97% homologi med humant GLP-1 och en halveringstid som medger dosering 1 gång/dygn. Förlängd verkan för liraglutid åstadkoms med samma princip som för insulin detemir, nämligen koppling till en fettsyra som binder till cirkulerande albumin.

Lixisenatid är ytterligare en GLP-1-analog, som tas 1 gång/dag i samband med en måltid. I jämförande studier är HbA $_{1c}$ -sänkningen liknande den som för exenatid och liraglutid. Glukosstegring efter måltid är mindre sannolik pga en starkare bromsning av ventrikeltömningen.

Sitagliptin, vildagliptin och saxagliptin ges i tablettform och hämmar DPP-4 så att effekten av endogent GLP-1 förlängs.

Förutom att förstärka den glukosstimulerade insulinfrisättningen hämmar GLP-1 glukagonfrisättningen, 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 GLP-1-analoger. Bromsning av ventrikeltömningen gör att dessa preparat inte är lämpliga vid autonom neuropati i mag-tarmkanalen. Hos försöksdjur stimuleras tillväxten av betacellerna, en effekt som ännu inte kunnat dokumenteras hos människa.

**Terapirekommendationer – Typ 1-diabetes**

	<b>Tillstånd</b>	<b>Insulinsort</b>	<b>Administrationsform</b>
<b>Vid debut</b>	Ketoacidosis <sup>a</sup>	Kortverkande	Intravenös insulininfusion alternativt intermittenta intramuskulära injektioner
	Hyperglykemi utan ketoacidosis <sup>b</sup>	Kortverkande	Multipla subkutana injektioner
<b>Underhålls-behandling</b>	Grundprincip	Måltidsinsulin + basinsulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kortverkande insulinanalog + insulin glargin/insulin detemir (1–2 gånger/dag) (vanligaste alternativet idag)</li> <li>• Kortverkande insulinanalog + medellångverkande basinsulin vid frukost eller lunch samt till natten</li> <li>• Kortverkande humaninsulin + medellångverkande basinsulin (1–2 gånger/dag)</li> </ul>
<b>Tillfällig behandling</b>	Hyperglykemi +/- ketos Akuta tillstånd (feber, infektion, kirurgi, hjärtinfarkt)	Kortverkande	Generellt ökade doser vid ordinarie dostillfällen <sup>b</sup> Intravenös infusion (enstaka dygn)

a. Barn ska skötas av barndiabetolog.

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

I flera systematiska översikter av inkretinbehandling (41–43) var huvudfynden att HbA<sub>1c</sub> sjönk jämfört med placebo, 6–7 mmol/mol, vilket är något mindre än effekten av metformin. GLP-analogerna ger både förbättrad glukoskontroll och viktreduktion på ca 3 kg och för vissa patienter betydligt mer, medan DPP-4-hämmarna är viktneutrale. Vid direkt jämförelse är HbA<sub>1c</sub>-sänkningen något större med GLP-1-analoger jämfört med DPP-4-hämmare. GLP-1-analogerna har gastrointestinala biverkningar, främst illamående och kräkningar, som tenderar att mildras med tiden. Risken för hypoglykemi är ringa eftersom GLP-1 upphör att stimulera insulinfrisättningen vid normala P-glukosnivåer.

För både GLP-analoger och DPP-4-hämmare finns en spontanrapportering om fall av pankreatit vilket bör uppmärksammas särskilt om patienten rapporterar miss-tänkta symtom. I djurstudier av GLP-1-analoger finns signaler om tyreoidacancer, särskilt den sällsynta medullära formen. Regulatoriska myndigheter följer nu aktivt dessa risker med preparaten.

Godkända indikationer för de olika inkretinläkemedlen varierar men de är i huvudsak godkända för kombinationsterapi med

metformin, SU och glitazoner. Även trippelkombinationer med metformin och SU eller glitazonpreparat är godkänd indikation för vissa. Sitagliptin och vildagliptin är även godkända som monoterapi. Inkretinbehandling är ett nytt och betydligt dyrare alternativ till befintlig terapi, där effekter och säkerhet över längre tid är ofullständigt kända. Av detta skäl kan de fortfarande betraktas som tredjehandsalternativ.

*Dapagliflozin – inhibitor av**natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2)*

Dapagliflozin ökar glukosutsöndringen i urinen genom att hämma glukosreabsorptionen i njurarna. Läkemedlet angriper inte någon grundläggande patogenetisk defekt vid diabetes utan minskar blodglukos, och dränerar det energitillskott som glukos bidrar med, genom att åstadkomma en relativt kraftig glukosuri.

Glukosreabsorptionen i njurarna regleras av natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT2) som är lokaliserad i proximala tubuli och där svarar för mer än 90% av glukosreabsorptionen. SGLT1 står för resten av glukosreabsorptionen i distala delen av tubuli och är för övrigt den glukotransportör som är star-

## Terapirekommendationer – Typ 2-diabetes

	Tillstånd	Behandlingsform	Administrationsform
<b>Initial behandling</b>	Nyupptäckt typ 2-diabetes med mild till måttlig hyperglykemi	Kost, motion, viktreduktion Metformin	
	Betydande hyperglykemi med symtom	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS)	Kortverkande insulin	Intravenös infusion alternativt frekventa intramuskulära injektioner
<b>Underhållsbehandling</b>	Vid normalvikt eller ringa övervikt	Metformin Sulfonureider	Peroralt före frukost, eventuellt 2-dos (före frukost och middag)
	Övervikt/fetma	Metformin	Peroralt i 2-dos (frukost, middag, se s 595)
	Låg kroppsvikt	Kortverkande + medellångverkande insulin	Subkutan, 4-dos (före måltider + eftermiddag eller kväll)
	Otillfredsställande behandling med SU eller metformin	Inkretinbaserad behandling. GLP-1-agonister vid fetma. Pioglitazon i kombination med SU till patienter som inte tolererar metformin eller vid kontraindikationer.	Peroralt i 1–2-dos
	Sekundär tablettsvikt	Medellångverkande insulin (eventuellt i kombination med SU eller metformin)	Subkutan, 1-dos till sen kväll (21.00–22.00, se s 602)
		Tvåfasinsulin	Subkutan, 2-dos som regel morgon och eftermiddag/kväll
		Kombinationsbehandling	Individuell dosering (se s 603)
<b>Tillfällig behandling</b>	Hyperglykemi med eller utan ketos, t ex vid infektioner, trauma, eventuellt vid större kirurgiska ingrepp, kortisonbehandling	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Om längre tidsperiod	Tvåfasinsulin	Subkutan, 2-dos (morgon och eftermiddag)

kast uttryckt i tarmens mukosa. SGLT2 drivs energimässigt av Na-K-ATPas.

I kliniska studier förbättrar dapagliflozin glukoskontrollen i monoterapi och i kombination med de flesta glukossänkande läkemedel inklusive insulin, och är godkänt som monoterapi vid kontraindikation för metformin och i övrigt i kombination med andra diabetesläkemedel, men är förmånsberättigat enbart i kombination med metformin. Den glukossänkande effekten är jämförbar med glipizid och metformin. En viss effekt på vikt och systoliskt blodtryck framkommer i en systematisk litteraturoversikt (44). Bibehållen effekt upp till 2 år är dokumen-

terad. För äldre > 75 år är dokumentationen otillräcklig. Vid intorkning, hypotension och elektrolytrubbningar kan den polyuriska effekten utgöra en säkerhetsrisk. Effekten uteblir vid sänkt njurfunktion (GFR < 60 ml/minut).

I genomförda kliniska studier finns en övervikt för cancer i urinblåsa och bröst, en obalans som kommer att följas upp av EMA. I likhet med övriga nya läkemedel bör effekten på HbA<sub>1c</sub> utvärderas efter 3–6 månaders användning och preparatet utsätts om ingen kliniskt relevant HbA<sub>1c</sub>-sänkning (3–5 mmol/mol) uppnåtts.

## Insulin

I barnaåren 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). Akuta tillstånd hos barn med diabetes ska alltid hanteras vid barnklinik eller i nära samråd om transportvägarna är långa.

Patienter med typ 1-diabetes ska 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 diabetessymtom 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  $< 0,3$  fastande respektive  $< 0,7$  nmol/L efter frukoststimulering.

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

### Underhållsbehandling

#### Typ 1-diabetes

Grundprincipen för modern insulinbehandling bygger på kortverkande analog- eller humaninsulin till måltid i kombination med basinsulin, som kan vara medellångverkande humaninsulin eller långverkande insulinanaloger. Idag ges 97% av kortverkande måltidsinsulin i form av insulinanaloger. Vanligast är att basinsulin ges som långverkande insulinalog eller med insulinpump.

Vanligen ges insulinregimen med kortverkande insulin före frukost, lunch och middag samt medellångverkande NPH-insulin eller de långverkande insulinanalogerna glargin och detemir till natten (21.00–23.00), eller vid behov vid ytterligare tillfällen. Den långverkande insulinanalogen glargin har dokumentation även när det gäller för injektion

före frukost och till middagsmålet. Ibland kan antalet doser kortverkande insulin behöva ökas när intervallet mellan måltiderna är långt eller måltidsinsulindoserna är små. Många patienter väljer injektioner av kortverkande insulin före mellanmålen på eftermiddagen eller kvällen.

Kortverkande insulinanaloger, insulin lispro, insulin aspart och insulin glulisin, har ett direkt anslag (0–15 minuter) (45). Patienter med ventrikeltömningsproblem har rapporterat hypoglykemi under pågående måltid. Vid en sådan tidig postprandieell hypoglykemi kan den kortverkande insulinanalogen ges efter måltid.

Insulinregimer med kortverkande insulinanaloger före måltid kräver en högre andel basinsulin (av totaldosens insulin). Ofta räcker det inte med att ge medellångverkande NPH-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 är att öka antalet doser av den kortverkande insulinanalogen, exempelvis före mellanmålen på förmiddag och eftermiddag eller att använda en långverkande insulinanalog, vilket idag är mycket vanligt vid typ 1-diabetes.

För att få snabb absorption ges kortverkande insulin i det subkutana fettet på buken – långverkande insulin sorter 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 egenmätning av P-glukos och individens behov avgör. Vanligen utgörs över hälften av dygnsdosen av basinsulin. Oftast krävs den högsta dosen kortverkande insulin till frukost och den lägsta till lunch.

#### Behandling med insulinpump

Mellan 15 och 20% av patienter med typ 1-diabetes behandlas med subkutan insulininfusion med hjälp av insulinpump. Det kräver en välutbildad och motiverad patient, som på ett systematiskt sätt mäter P-glukos och vid höga värden testar urin eller blod för ketoner. Pumpen avger insulin med en inställbar basal hastighet som kan variera

ras under dygnet. Drygt halva insulindosen brukar behövas som basal insulininfusion, medan resten ges före måltider. Många gånger uppnås stabilare P-glukosnivåer och färre hypoglykemier med pump. Därför har de Nationella riktlinjerna givit relativt hög prioritet till att använda insulinpump till patienter med svängande blodglukos och frekventa hypoglykemier. HbA<sub>1c</sub> 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 infusionskateter. Kortverkande insulinanaloger används i insulinpumpar.

Pumpar, katetrar och batterier är kostnadsfria för patienter som bedöms må bättre av pumpbehandling. För närvarande pågår diskussioner om vem som ska finansiera dessa hjälpmedel eftersom TLV har beslutat att insulinpumpar inte ska ingå i läkemedelsförmånen.

### Typ 2-diabetes

Indikation för insulinbehandling vid typ 2-diabetes föreligger främst när målen för glukoskontroll inte uppfylls med livsstils- och tablettbehandling, s k sekundär terapivikt (se Faktaruta 3, s 595).

Insulinbehandling kan anses som relativt kontraindicerad vid alkoholmissbruk och svåra psykosociala problem. Vid uttalad fetma (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>) kan insulin provas, 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 eller liraglutid med sin viktreducerande förmåga kan här vara ett alternativ. Vid fetma > 40 kg/m<sup>2</sup>, och i vissa fall även vid lägre värden, kan viktreducerande kirurgi vara aktuell eftersom effekten på diabetes och andra risk-

### 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 insulin-resistens?
  - akut eller kronisk infektion
  - stress
  - obehandlad dyslipidemi
  - annan endokrin sjukdom
  - medicinering

faktorer är mycket gynnsam. Se kapitlet Övervikt och fetma, avsnittet Kirurgisk behandling, s 209.

Innan insulinbehandling inleds bör man överväga om det finns faktorer som kan förklara terapivikten och om de är åtgärdbara på annat sätt än med insulin (se Faktaruta 4).

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 egenmätning 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 egenmätning, som redovisas (per telefon eller vid besök) till diabetes-sjuksköterska eller läkare. Insulindosen ökas tills stabila fasteglukosvärden på 5–7 mmol/L uppnås. Ytterligare behandling dagtid kan bli aktuell, då som tillägg av tabletter eller insulin. Uppnått HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>. Frekventa hypoglykemier särskilt nattetid kan motivera användning av de betydligt dyrare långverkande insulinanalogerna (46).



**Tabell 2.** Att tänka extra på vad gäller barn och ungdomar med typ 1-diabetes<sup>a</sup>

<b>Generellt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Barn och ungdomar är ständigt i utveckling: fysiskt, psykiskt, socialt och emotionellt. Det påverkar bl a deras inställning till sin sjukdom, deras ansvarstagande för sin sjukdom, föräldrarnas roll och insulindosens storlek. Vid akut sjukdom förändras dessutom alla dessa faktorer.</li> <li>Akut sjukdom, fysisk och psykisk stress samt puberteten ökar insulinbehovet.</li> <li>Sträva efter normalt blodglukos! Ge extra insulindoser vid behov.</li> <li>Viktigt att poängtera att de aldrig ska vara utan insulin. Basinsulinet ska täcka hela dygnet och måltidsinsulin behövs vid alla stora måltider och de flesta mellanmål (oberoende av tidpunkten).</li> <li>Lite drygt 40% barn och ungdomar har insulinpump (Swediabkinds årsrapport 2011).</li> <li>Hypoglykemier behandlas med druvsocker, inte mjölk och smörgås.</li> </ul>
<b>Akut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tänk alltid diabetes som orsak när du träffar ett dåligt barn. Ta U-/P-glukos frikostigt.</li> <li>Diabetesdebut är alltid akut och patienten ska omedelbart till barnklinik.</li> <li>Kräkningar och buksmärter vid känd diabetes är alltid ketoacidosis tills motsatsen är bevisad.</li> <li>Många ungdomar med diabetes utför egenmätning av P-beta-hydroxybutyrat. Utnyttja denna möjlighet vid P-glukos &gt; 15 mmol/L.</li> </ul>

a. Hans Edenwall, BHV-enheten, Karlskrona.

För många patienter är tvåfasinsulin det primära valet. Dessa patienter har oftast påtagliga glukostegringar efter måltid, främst efter frukost. I dessa situationer ges 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 kväldsdos brukar hamna på 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 provas. Studier har inte övertygande visat att någon modell är överlägsen förutom att kombinationen med metformin ger lägre viktökning än övriga insulinregimer. Här finns utrymme för lyhördhet gentemot patientens behov och önskemål.

Insulinbehandling vid terapivikt vid typ 2-diabetes 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 diabetes-sjuksköterska för att få svar på frågor.

### Kombinationsbehandling

Hos patienter med kvarvarande endogen insulinproduktion medför kombinationen av SU-preparat med insulin att lägre P-glukosnivåer uppnås än vid enbart insulinbehandling. Detta är en följd av att SU-preparaten stimulerar frisättningen av endogen insulin. Behovet av insulin kan bli något lägre, men glukoskontrollen är ofta svår att förbättra trots kombinationsterapi och behandlingskostnaden riskerar att bli högre.

Kombination av metformin och insulin är teoretiskt tilltalande vid typ 2-diabetes med insulinresistens. Dokumentation för en gynnsam effekt finns, framför allt i form av lägre viktökning. En metformindos upp till 2 g/dag, fördelad på 2 eller 3 dostillfällen, 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.

### Diabetes hos barn och ungdom

Att tänka extra på vad gäller barn och ungdomar med typ 1-diabetes se Tabell 2.

## Diabetes hos äldre

Vid diabetes i hög ålder måste man ställa sig frågan vilka hälsovinster en behandling kan ge. Epidemiologiska studier talar för samma relation mellan komplikationer och glukoskontroll, blodtryck och kolesterol hos äldre som hos yngre, men få behandlingsstudier har inkluderat människor över 75 år. Behandling av systolisk hypertoni och statinbehandling har rimligt stöd i kliniska studier, medan effekten av glukossänkning inte är dokumenterad. Hos äldre patienter (> 80 år) är det kliniska omhändertagandet inte sällan dominerat av aterosklerotiska sjukdomar och andra åldersdegenerativa sjukdomar framför riskfaktorintervention.

Flera faktorer kan hos äldre personer bidra till ändrade förutsättningar för att upprätthålla en till ålder och eventuell samsjuklighet anpassad glukoskontroll. Lägre fysisk aktivitet och minskat födointag kan leda till såväl underbehandling som överbehandling. Alltför lågt P-glukos kan utgöra ett problem på särskilda boenden för äldre diabetespatienter och särskilt vid demens. Förvirring kan bero på hypoglykemi, men misstolkas som ett led i demenssjukdomen. Behandling med SU-preparat innebär en ökad risk för långdragen svår hypoglykemi hos äldre personer. Detta bör beaktas i valet av diabetesbehandling såväl i eget boende som i särskilda boendeformer.

Målsättningen för diabetesbehandlingen hos äldre diabetespatienter bör i första hand syfta till frihet från symtom på hyper- eller hypoglykemi. Strävan mot ett lågt  $HbA_{1c}$  måste värderas gentemot möjliga vinster som bättre överlevnad och prevention av komplikationer, vilka sannolikt är små. Efter bedömning av möjliga behandlingsovinster kan målsättningen för  $HbA_{1c}$  sättas till < 73 mmol/mol när symtomlindring är det viktigaste målet. Motsvarande plasmaglukosmål är 9 mmol/L i fasta och 13 mmol/L efter måltid.

Hyperglykemi har negativa effekter på kognitiv funktion och ADL-funktion hos äldre, vilket bör beaktas när man sätter upp glukosmålen. Hyperglykemi kan göra den äldre trött, initiativlös och inaktiv.

Äldre har ofta högre njurtröskel för glukos, vilket innebär ett visst skydd mot

vätskebalansrubbningar vid högt P-glukos. Å andra sidan avtar glukoseliminationen genom njurarna vilket kan bidra till kraftigt hyperglykemi.

Ibland minskar födointaget och vikten hos mycket gamla, varför SU och insulin måste dosminskas eller behandlingarna helt avbrytas för att undvika hypoglykemi. Nedsatt njurfunktion kan kräva att dosen metformin sänks eller att behandlingen avbryts. Insulinbehandling och egenmätning av glukos klaras utmärkt av många äldre, även om vissa kan behöva hjälp från närstående eller hemsjukvård.

Det som hos yngre kallas egenvård kan äldre människor ha svårt att klara själva, varför begreppet assisterad egenvård har lanserats.

Risken för fotsår och amputation till följd av neuropati och perifer kärlsjukdom ökar kraftigt hos äldre, varför undersökning av fotstatus för att identifiera behov av preventiv fotvård är särskilt viktigt. Synnedsättning och nedsatt rörlighet medför inte sällan att såväl undersökning av fötter och fotvård kräver assistans.

Tidig upptäckt av synhotande näthinneförändringar genom screening är viktig hos äldre, eftersom en i tid insatt behandling kan förhindra en synnedsättning som påverkar livskvalitet och behovet av omsorg.

## Akuta komplikationer

### Hypoglykemi

Ett viktigt mål för patienten är att undvika hypoglykemi. Frekventa hypoglykemier sänker livskvaliteten. Upprepade och djupa hypoglykemier kan ge permanenta hjärnskador och även leda till dödsfall pga hjärtarytmier eller trafikolyckor.

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

**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 ger 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.

Information för att förebygga hypoglykemi bör ur trafiksäkerhetssynpunkt åtfölja utfärdandet av körkortsintyg vid diabetes.

Man bör alltid försöka fastställa orsaken till svår hypoglykemi, i synnerhet vid uppreppning. Regimförändringar kan krävas. Hormonella eller andra medicinska rubbningar kan ligga bakom, t ex hypotyreos, binjurebarks- eller hypofysinsufficiens, celiaki och njursvikt. Läkemedel kan någon gång ha del i uppkomsten av hypoglykemi (acetylsalicylsyra, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, betablockerare).

För behandling av hypoglykemi, se Faktaruta 5. Hypoglykemi hos barn, se Tabell 2, s 603 samt kapitlet Akutmedicin på vårdcentral och andra vårdenheter, avsnittet Hypoglykemi, s 37.

**Ketoacidosis**

Ketoacidosis orsakas av en extrem brist på insulinverkan – främst insulinbrist i kombination med insulinresistens framkallad av hormoner som påskyndar leverns glukosproduktion och lipolysen. Tillståndet drabbar främst personer med typ 1-diabetes och i mindre utsträckning typ 2-diabetiker.

Egenmätning av P-glukos, kompletterad med egenmätning av P-beta-hydroxybutyrat i blod när risken för ketoacidosis bedöms ökad, 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 ke-

toner, som stöd för ökning av insulin dosen. 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 diabetessjukdomen debuterar med ketoacidosis som kräver intensivvård. Förutom de klassiska debutsymtomen kan symptom som kräkningar och buksmärtor vara de dominerande. I frånvaro av diarréer och feber bör ketoacidosis vara en differentialdiagnos vid de senare symtomen och man bör då fråga efter symptom som törst, vikttnedgång 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). Mer information om behandling av barn med hyperglykemi utan och med ketoacidosis finns på Svenska Barnläkarförningens webbplats, [www.blf.net](http://www.blf.net).

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 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 acidosisgrad.

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 ( $\text{pH} < 7,0$ ), kan acidosisbehandling med natriumvätekarbonat eller Tribonat vara motiverad. Denna behandling bör dock endast ges som partiell kompensation under de första 30–60 minuterna. Den viktigaste acidosisbekämpningen sker med insulintillförsel och volymsubstitution.

Vid P-glukos  $\leq 15$  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  $\leq 5$  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 kardiovaskulära tillstånd.

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

#### **Insulinbehandling vid operation**

För att skapa bästa förutsättningar för sår-läkning, låg infektionsrisk och för att und-

vika hypoglykemi, är P-glukosvärden på 9–13 mmol/L ett lämpligt mål före, under och omedelbart efter en operation. Plasma-glukos bör mätas med 1–4 timmars intervall, beroende på operationens storlek och patientens diabetes. Vid typ 1-diabetes gäller frekventa kontroller, vid typ 2-diabetes glesare intervall.

Sulfonureider kan sättas ut på 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 (47).

#### **Egenmätning**

Egenmätning av P-glukos är en förutsättning för att på ett säkert sätt uppnå god glukoskontroll med minskad risk för hypoglykemer. Vid typ 1-diabetes har studier visat ett positivt samband mellan egenmätning av blodglukos och lägre HbA<sub>1c</sub>. Samtidigt kan egenmätning betraktas som en förutsättning för intensivbehandling. Hos barn förändras insulinbehovet fortlöpande, särskilt under puberteten. Barns fysiska aktivitet varierar mer, liksom matintaget, vilket ökar risken för hypoglykemi och styrker frekvent testning av detta skäl. Vid typ 2-diabetes som inte behandlas med insulin är effekterna av egenmätning av glukos marginala och enbart dokumenterade upp till ett år (48–49).

Regelbunden glukosmätning och tolkning av P-glukosvärden kan skapa ökad säkerhet och motivation hos patienten.

Äldre patienter kan oftast lätt lära sig att behärska tekniken. P-glukoskontroller hos äldre är överlägset kontroller av uringlukos, eftersom njurtröskeln för glukos är förhöjd. Äldre och handikappade inom omsorg och äldreomsorg bör få hjälp med att genomföra regelbunden blodglukosmätning vid behov.

Testning för ketonuri (vid typ 1-diabetes) kan läras ut för att kunna nyttjas vid akut

**Riktlinjer för glukostestning**

<b>Patienter med typ 1-diabetes</b>	
Patienter med insulinpump	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minst morgon och kväll samt i situationer med ändrad livsföring. Varannan vecka glukosprofil med upprepade mätningar under ett dygn.</li> </ul>
Behandling med flerdosinsulin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukosprofiler som vid pumpbehandling samt extra mätningar vid behov.</li> </ul>
Nyupptäckt diabetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>4–6 mätningar/dygn före och efter måltid. Stort behov av lärande och att tryggt kunna experimentera med nya levnadsvanor.</li> </ul>
Graviditet och planering av graviditet	<ul style="list-style-type: none"> <li>4–6 gånger/dygn före och efter måltid under hela graviditeten för optimal glukoskontroll.</li> </ul>
Idrott	<ul style="list-style-type: none"> <li>Testning före och efter fysisk aktivitet för anpassning av insulinidos och kolhydratintag. Vid långvarig fysisk aktivitet utförs testning varje timme för att styra tillförsel av extra kolhydrater.</li> </ul>
Barn	<ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul>
Vid problem med labil diabetes, nedsatt förmåga att känna varningstecken på hypoglykemi, frekventa hypoglykemier hos barn, vuxna och under graviditet	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontinuerlig subkutan glukosmätning under kortare eller längre tid.</li> </ul>
<b>Patienter med typ 2-diabetes</b>	
Kost- och tablettbehandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 systematisk egenmätning av blodglukos inte rekommenderas i de Nationella riktlinjerna. Däremot kan egenmätning vid ej insulinbehandlad typ 2-diabetes ske vid speciella situationer såsom vid förändringar i behandlingen, akut svängande blodglukosvärden eller i pedagogiskt syfte.</li> </ul>
Insulinbehandling eller insulin- och tablettbehandling i kombination	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlingen innebär risk för hypoglykemi och därmed ett behov av regelbunden egenmätning 1–6 gånger/dygn. Även behov av extrakontroller vid nedan nämnda situationer.</li> </ul>
Situationer med behov av tätare glukosmätningar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tillstötande sjukdom, framför allt infektioner</li> <li>Resor, särskilt över tidszoner</li> <li>Ökad fysisk aktivitet</li> <li>Ändrade arbetstider/skiftarbete</li> <li>Alkoholintag</li> <li>Framförande av motorfordon</li> </ul>

sjukdom, feber, högt P-glukos eller dåligt allmäntillstånd men bör reserveras för dem med ökad risk för ketos. Vissa patientkategorier, som pumpbehandlade och barn med diabetes, kan ha nytta av de betydligt dyrare testerna för ketoner (beta-hydroxybutyrat) i blod.

De hjälpmedel som finns för egenmätning av P-glukos har som regel god kvalitet överlag, och lokal förskrivningstradition eller upphandling bör vara vägledande vid förskrivningen. Mätmoduler till vissa mobiltelefoner har nu lanserats.

Glukosmätare är i praktiken i de allra flesta fall kostnadsfria. Testremssorna ingår i de allra flesta fall i läkemedelsförmånen eller är upphandlade i landstingen och utfärdas av läkare eller diabetessjuksköterska. Glukostester förskrivs till en kostnad av ca 500 miljoner kr/år i Sverige, vilket ställer krav på att kostnadseffektiviteten beaktas vid ordination av glukostestning. Testresultaten bör ”användas” och inte vara ett passivt registrerande av data. Se Riktlinjer för glukostestning, s 607.

## Laboratoriekontroll

En strävan bör vara att patienten regelbundet registrerar P-glukosmätningar och hypoglykemier. HbA<sub>1c</sub>, som återspeglar glukoskontroll under de senaste 6–8 veckorna, bör mätas vid varje besök men vid behov även emellan besök hos diabetessjuksköterska eller läkare. En tillfällig ökning av P-glukos höjer HbA<sub>1c</sub> snabbare än den tid det tar för återgång till den habituella nivån. All analys av HbA<sub>1c</sub>, även patientnära metoder, bör vara föremål för kvalitetssäkring inom EQUALIS.

Idag baseras mätning av HbA<sub>1c</sub> med en ny IFCC-standard och uttrycks i mmol/mol (HbA<sub>1c</sub>/HbA). För de patienter och vårdpersonal som är ovana vid att inte uttrycka HbA<sub>1c</sub> i procent finns konverteringstabeller och information på EQUALIS webbplats ([www.equalis.se](http://www.equalis.se)) med länk till konverteringsverktyg ([www.hba1c.nu](http://www.hba1c.nu)).

Vid typ 1-diabetes rekommenderas HbA<sub>1c</sub>-bestämning 3–4 gånger/år och vid typ 2-diabetes 2 gånger/år. Fasteplasmaglukos korrelerar oftast relativt väl med HbA<sub>1c</sub> vid typ 2-diabetes.

## Insulintyper

### Fysikalisk-kemiska egenskaper,

### duration, blandbarhet och hållbarhet

De olika insulinpreparaten presenteras i Tabell 3, s 604.

I den kortverkande insulinanalogen, insulin lispro, har ordningsföljden mellan två aminosyror kastats om, medan man i den kortverkande insulinanalogen insulin aspart har bytt ut prolin mot asparaginsyra i position B28. Aminosyrasekvensen hos insulin glulisin skiljer sig från humaninsulin i två positioner i B-kedjan – Asn har ersatts av Lys i position 3 och Lys ersatts av Glu i position 29. Dessa åtgärder medför snabbare absorption och därigenom snabbare, men kortvarigare biologisk effekt. Farmakodynamiskt har dessa tre kortverkande analoger likartade effekter (se Tabell 3, s 604).

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

brukningen i Sverige är sjunkande och insulinanalogerna utgör idag > 80%.

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 insulin är en suspension av kristaller, i vilka insulin bildar komplex med protamin (NPH). Det innebär att en flaska eller ampull måste vändas ett antal gånger före injektion för att insulin-koncentrationen ska bli jämn. Insulinsuspensioner kan endast injiceras subkutant. Medellångverkande insulin av NPH-typ finns i samma typer av förpackningar som kortverkande insulin. Alla tillverkare har inte 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 upp till 24 timmar. Med substitution av en och tillägg 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 fasteglukosvärdet och lägre frekvens av hypoglykemier under natten och samma eller marginellt lägre HbA<sub>1c</sub>. En viss reduktion av insulin dosen 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.

Den andra långverkande insulinanalogen 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.

**Tabell 3. Insulinpreparat (aktuell per april 2013)**

Insuliner – Indelning	Insättande effekt (tim)	Max effekt (tim)	Duration (tim)	Injektionspenna
<b>Kortverkande insulinanaloger</b>				
Humalog (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	2–5	Autopen, Humalog KwikPen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, HumaPen Savvio
NovoRapid (insulin aspart)	ca 0,25	1–3	3–5	NovoPen 3 Demi <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoRapid Flexpen, NovoRapid Innolet, NovoPen 5
Apidra (insulin glulisin)	ca 0,25	1–3	3–5	Apidra SoloStar, Autopen 24, KlikStar
<b>Kortverkande insulin (insulin humant)</b>				
Actrapid <sup>b</sup>	0,5	1,5–4	5–7	NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
Humulin Regular	0,5	1–3	5–7	Autopen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
Insuman Rapid	0,5	1–4	7–9	Autopen 24, KlikStar, Insuman Rapid Solostar
<b>Medellångverkande 1-fas (insulin humant)</b>				
Humulin NPH	0,5–1	2–8	24	Autopen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, Humulin NPH KwikPen, HumaPen Savvio
Insulatard	1,5	4–12	24	Insulatard FlexPen, NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
Insuman Basal	1	3–4	11–20	Autopen 24, KlikStar, Insuman Basal SoloStar
<b>Medellångverkande 2-fas</b>				
Humalog Mix 25 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	Autopen, Humalog Mix 25 KwikPen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, HumaPen Savvio
Humalog Mix 50 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	Autopen, Humalog Mix 50 KwikPen, HumaPen Luxura <sup>a</sup> , HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, HumaPen Savvio
Insuman Comb 25 (insulin humant)	0,5	2–4	12–19	Autopen 24, KlikStar, Insuman Comb 25 SoloStar
NovoMix 30 (insulin aspart)	0,25	1–4	24	NovoMix 30 FlexPen, NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
<b>Långverkande insulinanaloger</b>				
Lantus (insulin glargin)	2–3	ingen tydlig peak	24	Autopen 24, Lantus KlikStar, Lantus SoloStar
Levemir (insulin detemir)	1,5	3–16	24	Levemir FlexPen, Levemir InnoLet, NovoPen 3 Demi (0,5 E) <sup>a</sup> , NovoPen 4 <sup>a</sup> , NovoPen Echo, NovoPen Junior <sup>a</sup> , NovoPen 5
Tresiba (insulin degludek)	-	steady state	> 24	FlexTouch, NovoPen 5
<b>Långverkande insulinanaloger 2-fas</b>				
Ryzodeg (insulin degludek, insulin aspart)	0,25	0,5–1,5	> 24	FlexTouch, NovoPen 5
<b>Preparat för kontinuerlig insulinbehandling (insulinpump)<sup>b</sup></b>				
Insuman Infusat (insulin humant)	0,5	1–2	5–8	–

a. Utgående modell.

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

Insulin degludek är det senaste tillskottet av långverkande insulinanaloger. Tre olika former av insulin degludek har godkänts 2012 av EMA, dels i form av två styrkor, 100 E/ml (600 nmol/ml) och 200 E/ml (1 200 nmol/ml), dels som ett tvåfasinsulin som består av snabbverkande insulin aspart och insulin degludek (100 E/ml). I insulin degludek har aminosyran treonin (B30) i änden av insulinets B-kedja tagits bort och där har i stället kopplats en 16 kolatomer lång fettsyra, via glutaminsyra till lysin (B29). På plats i underhuds fett bildas lösliga och stabila multihexamerer, från vilka monomert insulin lösgörs och resorberas i långsam takt. Halveringstiden för insulin degludek, 25 timmar, är dubbelt så lång som för insulin glargin. Durationen är över 24 timmar. En stabil nivå uppnås efter ca 3 dygn. Variabiliteten i den glukossänkande effekten är betydligt mindre än för insulin glargin. I de flesta behandlingsstudier som publicerats har insulin degludek jämförts med insulin glargin. Vid både typ 1- och typ 2-diabetes är resultaten väsentligen samma vad gäller HbA<sub>1c</sub> och glukosnivåer. Däremot är generellt risken för uppmätbara symtomgivande hypoglykemier lägre för insulin degludek.

Kombinationer av kortverkande insulin-sorter och NPH (tvåfasinsulin) finns för patienter, främst vid typ 2-diabetes, hos vilka kraven på frekvent justering av dosen är mindre. Idag används nästan enbart preparat där både den kortverkande delen och den medellångverkande delen (NPH-principen) är insulinanaloger. Av insulininnehållet utgörs 25–50% av kortverkande insulin. Kortverkande humaninsulin börjar verka efter ca 30 minuter, når maximal effekt efter 1–3 timmar och verkar under 5–8 timmar. Effekten av kortverkande insulinanaloger börjar 0–30 minuter efter injektion, når maximal effekt efter 0,5–1,2 timmar och har en duration på 2–5 timmar. NPH-insulin börjar verka efter 1–2 timmar, når maximum efter 4–12 timmar och kan verka upp till 24 timmar.

I produktresuméerna/Fass är inte informationen om verkningsduration samordnad, men i praktiken kan man räkna med att insulin av samma typ har samma effekt och duration, oberoende av tillverkare (se Tabell 3, s 604). De vida intervallen som

anges beror dels på insulinets dosberoende kinetik, dels på en betydande dag-till-dag-variation i insulinabsorptionen.

Insulin är mycket hållbart, men bör inte exponeras för starkt solljus och värme eller temperaturer under 0 °C, då effekten kan avta. Försök har visat att insulinlösningar och suspensioner är stabila i 30 månader i kylskåpstemperatur. Cirka 10% nedgång i aktivitet noterades 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. De fåtaliga användarna av insulinflaskor bör inte använda dessa längre än 4 veckor, pga risken för bakteriekontamination vid upprepade stick genom gummimembranen.

I praktiken inträffar ytterst sällan infektioner vid injektionsstället. Undantaget är vid kvarliggande nål, som vid behandling med insulinpump. Då motiverar bl a infektionsrisken byte av nål och injektionsställe varannan till var tredje 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 insulinets stimulerande effekt på fettvävs-tillväxt, 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 underhuds fett 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.

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



**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<sub>1c</sub>) inkluderande egna glukosmätningar
- Ögonbottenundersökning, efter behov minst vart tredje år
- Kontroll av mikro-/makroalbuminuri, P-kreatinin eller cystatin C och P-lipider årligen
- Blodtryck och fotundersökning (monofilament) vid varje besök, minst årligen
- Symtom eller tecken på kardiovaskulär sjukdom (EKG när indicerat)

snabbare insulinabsorption med risk för hypoglykemi och alltför kort duration.

Vid injektion i "stussens" övre del kan injektionen ges vinkelrätt mot huden eftersom underhuds fettets tjocklek är tillräckligt för att inte riskera intramuskulär injektion.

### Hjälpmiddel för injektioner och egenmätning

Insulinpennor, kanyler och sprutor för engångsbruk är kostnadsfria hjälpmedel. Det gäller även vissa desinfektionsmaterial. För glukosmätning 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.

Synskadade kan oftast använda idag förekommande insulinpennor. Glukosmätare med "röst", som anger glukosvärdet, kan efter ansökan erhållas som handikaphjälpmiddel.

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

### Diabeteskontroller

De regelbundna läkar- eller diabetessjuksköterskekontrollerna vid diabetes ska omfatta en individuell rådgivning och utbild-

ning i egenvård, anpassad till patientens behov, förutsättningar och erfarenheter, se också Faktaruta 6. En stor del av diabetesutbildningen kan med fördel hållas i grupper om 6–8 deltagare. Diabetesskola vid typ 1-diabetes har en lång tradition.

Inom primärvården finns på många håll liknande verksamhet för personer med typ 2-diabetes. Det är angeläget att i första hand utforma en sådan strukturerad undervisning för personer med nyupptäckt typ 2-diabetes. Undervisningen bör omfatta ett flertal undervisningstillfällen där basal kunskap om diabetes och dess behandling tas upp. Utformningen av gruppundervisningen får ske utifrån lokala förutsättningar och bör bara förmedlas av personer med pedagogisk utbildning (Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010).

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

### Referenser

1. SBU. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 196. ISBN 9789785413324.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and

- microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:829–40.
7. 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.
8. 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.
9. Nationella riktlinjer för diabetesvården 2010 – Stöd för styrning och ledning. Socialstyrelsen. 2010. Artikelnummer: 2010-2-2. ISBN 9789186301880. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
10. SWEDIABKIDS Nationellt kvalitetsregister för barn och ungdomar med diabetes. Årsrapport 2012. [www.swediabkids.se](http://www.swediabkids.se)
11. SBU. Patientutbildning vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 195. ISBN 9789185413300.
12. Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;(21)1. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288–98.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Aug 30. [Epub ahead of print].
18. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281–357.
19. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575–85.
20. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18:308–47.
21. Tuomilehto J, Lindström 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.
22. 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.
23. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;308:2489–96.
24. 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.
25. Kost vid diabetes – en vägledning till hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen 2011. Artikelnr 2011-11-7. ISBN 9789186885625. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)
26. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 201. ISBN 9789185413379.
27. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368:1279–90.
28. 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.

29. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;1-10. [Epub ahead of print].
30. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Sato M, et al. Influence of fat and carbohydrate proportions on the metabolic profile in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009;32:959–65.
31. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Low-carbohydrate diets and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e55030.
32. Fung TT, van Dam RM, Hankinson SE, Stampfer M, Willett WC, Hu FB. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med*. 2010;153:289–98.
33. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA<sub>1c</sub> levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:1790–9.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD006063.
38. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006: CD006060.
39. 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.
40. 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.
41. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e1369.
42. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
43. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD006423.
44. Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5). pii: e001007.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. SBU. Egna mätningar av blodglukos vid diabetes utan insulinbehandling. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 194. ISBN 9789185413317.
49. Diabetes. Agardh CD, Berne C. red. 4:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 978914709331-1.

#### För vidare läsning

50. Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom med läkemedel – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2014;25(5):20–33. [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)
51. Nationella riktlinjer för diabetesvård. Stöd för styrning och ledning. Preliminär version. Socialstyrelsen; 2014. Artikelnummer 2014-6-19. [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se)