

Litteratur: Rang, Dale and Ritter, 4<sup>th</sup> ed, kap 22, sid 385-398 (385-392 får ni se som repetition).

## **Diabetes Mellitus**

- tillstånd med kronisk hyperglykemi som beror på nedsatt eller upphörd insulinsekretion, i kombination med varierande grad av perifer insulinresistens.
- prevalensen är ca 3 %, varav 85 % utgörs av Typ 2-diabetiker.

### **Typ 1-diabetes**

- ffa barn och ungdomar under 20 år.
- akut insjuknande: polyuri, törst, trötthet, viktnedgång, ketonuri, illamående, synnedsättning.
- autoimmun destruktion av B-celler. (20-30% av B-cellerna kvar → symtom)
- samsjuklighet med andra autoimmuna sjukdomar.
- ärftliga faktorer.
- LADA (latent autoimmune diabetes in adults), vuxna, långsammare förlopp.

### **Typ 2-diabetes**

- de flesta som insjuknar är >40 år.
- majoriteten av Typ 2-diabetiker är överviktiga.
- insulinresistens i kombination med gradvis ökande svikt av beta-cellsfunktionen: relativ insulinbrist.
- insulinresistensen leder till minskat glukosupptag i skelettmuskulerna och ökad glukosproduktion från levern.

- progredierar på grund av avtagande insulinsekretion. Beta-cellerna sägs ibland brännas ut så småningom, en annan teori är att en glukostoxicitet misstänks ligga bakom den progredierande förlusten av insulinsekretion.

- mycket hög ärftlighet.

- riskfaktorer:

1. övervikt
2. fysisk inaktivitet
3. ärftliga faktorer
4. rökning

- det metabola syndromet (insulinresistens, hypertoni, bukfettna, dyslipidemi (låga HDL, höga triglycerider, aterogent förändrade LDL-partiklar)).

- MODY-maturity onset diabetes in youth

### **Graviditetsdiabetes.**

Under graviditet ökar normalt insulinresistensen. Vissa kvinnor kan inte kompensera detta med ökad insulinproduktion och får insulin diabetes. Ökad risk att utveckla framförallt Typ 2-diabetes.

### **Andra typer av diabetes.**

Pankreatit, pancreascancer, endokrina sjukdomar.

### **Komplikationer vid alla typer av diabetes**

- mikrovaskulära komplikationer, specifika för diabetes-neuropati, retinopati, nefropati.

- makrovaskulära komplikationer, dominerar vid Typ 2-diabetes-hjärt-kärl-sjukdom, stroke.

1. Ålder, diabetesduration
2. Hyperglykemi
3. Hypertoni
4. Dyslipidemi
5. Rökning-av särskild betydelse för nefropati.

### **Behandlingsmål**

God livskvalitet och undvika senkomplikationer. Metabol kontroll viktigast: både hypo- och hyperglykemi kan ge symptom och långsiktiga skador. HbA1c och hemmatest.

## Icke-farmakologisk behandling vid alla typer av diabetes

- Motion- perifer insulinkänslighet ökar, LDL, triglycerider, blodtryck sjunker, HDL ökar.
- Kost
- Viktreduktion för överviktiga
- Rökstopp
- Försiktighet med alkohol (kaloririkt och ger hypoglykemi samt dålig fettprofil)
- Må bra, depression → sämre metabol kontroll → hyperglykemi kan ge depression

## Farmakologisk behandling vid Typ 1-diabetes

Alla Typ 1-diabetiker kräver insulinbehandling.

- allainsulinsorter är identiska med humaninsulin.
- rekombinant DNA-teknik.
- 100 E/ml.
- insulin bryts ned i GI kanalen och måste ges parenteralt. Absorptionen påverkas av stress, kroppstemperatur, injektionsplats m.m., m.m.
- metaboliseras i levern, elimineras i njuren.
- dosberoende kintetik (långsammare och längre effekt ju mer som ges), dessutom varierar det mellan dag till dag och absorptionshastigheten beror mycket på vart insulinet ges, temperatur, massage av området etc.
- passerar ej placentan.
- man försöker efterlikna basalnivåer mellan måltider och toppar efter måltider.

*Kortverkande insulin:* börjar verka efter 30 min, verkar under 5-8 h. Actrapid®.

I det extra snabbverkande *Insulin lispro* har ordningsföljden mellan två aminosyror kastats om, snabbare absorption men kortvarigare biologisk effekt. Dimer istället för hexamer.

Nästan omedelbar effekt, duration 2-5 h. Humalog®.

Kortverkande insulin kan ges i.v., i.m., s.c. Ges framförallt i bukfettet för snabbare absorption.

*Medellångverkande och långverkande insulin*, suspensioner av kristaller, i vilka insulin bildar komplex med protamin (NPH) respektive zink (lenteinsulin, långsammare anslag, längre duration). Protamin är ett basiskt protein från fismjölke och insulin är surt.

Man måste skaka om denna suspension innan den kan användas och den kan bara injiceras s.c. Ges i låret för att få långsammare absorption.

*Medellångverkande Protamin-insulin* 1-2 h, upp till 24 h. Insulatard®

*Lenteinsulin* (Zn) något långsammare anslag och något längre duration. Ultratard®.

*Kombinationer* av kortverkande och medellångverkande insulin.

- Långverkande basinsulin i kombination med snabbverkande måltidsinsulin, exempelvis 1 basdos och 3 måltidsdoser. Om man använder den kortverkande insulinanalogen lispro krävs en högre basdos, exempelvis ges en basdos till natten och en på morgonen.
- Justering av insulindosen görs (av patienten) med ledning av ett medelvärde av blodglukos.
- Subkutan insulinpump, (halva insulindosen ges som basal insulininfusion och hälften före måltiderna. Allt insulinet i insulinpumpen är kortverkande).

### **Farmakologisk behandling vid Typ 2-diabetes**

Tablettbehandling. Blir aktuell framför allt när kostbehandling under 1-3 månader inte gett önskat resultat.

#### *1. Sulfonureider (SU). Glibenklamid, Daonil®, Glipizid, Minidiab®.*

- utvecklade från de gamla sulfapreparaten.
- ger insulinfrisättning från B-cellerna genom att interagera med ATP-beroende K-kanalen, SUR-1. Kräver alltså att patienten har en egen insulinproduktion.
- ökar också den perifera insulinkänsligheten.
- viktökning pga ökade insulinnivåer.
- t<sub>1/2</sub> 2-4h. Blodglukossänkande effekt i 24 h. Den farligaste biverkan är hypoglykemi. Självskadande, överdos, behandling kontra den vid insulin.
- kontroversiellt preparat. Farligt för B-cellerna? Farligt för hjärtat?
- trots allt förstahandsbehandling av typ 2-diabetes.
- hög proteinbindningsgrad, men ganska liten risk för displacement, dock viss försiktighet med t ex NSAIDs.
- levern metaboliserar SU (konkurrens med andra läkemedel), inaktiva metaboliter utsöndras via njurarna. Stor individuell skillnad mellan metabolisering och eliminering. Ges ej vid njur och leversjukdomar.
- non-SU. Repaglinid. NovoNorm®. Mkt potenta och fysiologiska. Annat protein än SU. 1:st phase insuline response.

#### *2. Biguanider, (Metformin, Glucophage®).*

Man vet inte riktigt hur biguaniderna verkar.

- a) minskad glukosnybildning i levern.

- b) ökar perifer insulinkänslighet sekundärt.
- c) förlångsammare glukosupptag i tarmen.

- Ingen viktökning.
- förstahandspreparat till patienter med uttalad övervikt.
- saknar glukossänkande egenskaper hos icke-diabetiker.
- sänker blodsockeret ca 6 h.
- utsöndras ometaboliserat via njurarna. Kan ackumulera vid sänkt njurfunktion, kontraindikation. Skall sättas ut 2 dygn innan röntgenkontrastundersökning på grund av risk för övergående njurfunktionsnedsättning vid röntgenkontrastmedel, varvid metformin kan ackumuleras.
- ej till patienter med hög hypoxirisk, exempelvis hjärt-och kärl samt lungsjukdom och njurinsufficiens, på grund av risk för laktatacidos.
- kan ge B12-brist.

### 3. *Alfaglukosidashämmare*. Akarbos. Glukobay®.

Inhiberar tunntarmsmukosans alfa-glukosidaser (sackaras, glukomutas, maltas) vilket resulterar i ett långsammare monosackaridupptag och lägre hyperglykemi efter måltiden.

- absorberas försumbart.
- blodsockersänkande effekten är lägre än för SU, men toxiciteten är också lägre.
- kan användas som tillägg, eller ensamt.

### 4. *Glitazoner, Tiazolidindioner* (Rosiglitazon, Avandia®).

Glitazonerna aktiverar PPAR-gamma, en cellkärnsreceptor som ökar genuttrycket av flera gener som ökar insulinkänsligheten i de vävnader som innehåller PPAR-gamma.

- sänker blodsocker lika bra som SU.
- viktuppgång-stimulerar fettvävnad.
- ger inte hypoglykemi.
- effekter på andra komponenter i insulinresistenssyndromet, t ex blodtryck, dyslipidemi, och minskar atherosklerosprocessen-diabetesläkare.

- används tillsammans med metformin eller SU-additiv effekt.
- eventuella leverbiverkningar, kolla leverenzzymer.
- ca 3 mån innan full effekt.
- ges ej tillsammans med insulin i sverige pga stor ödemrisk.

All peroral antidiabetika måste sättas ut under graviditeten.

All peroral antidiabetika har GI biverkningar.

Biguanider och SU har visad effekt mot mikrovaskulära sjukdomar. Biguanider finns studier som pekar på effekt på makrovaskulära sjukdomar. Troligen kommer inga sådana studier att göras på glitazonerna, eftersom det finns accepterade preparat med god effekt, men arterosklerosprövningar kommer nog att göras.

#### 4. *Insulin*

när peroralbehandling sviktar.

- viktuppgång.
- engångsdos till natten. Ibland även måltidsinsulin.
- sätts ibland in i senaste laget. Patienten kan ha symtom som depression och trötthet. Hyperglykemi kan ge depression som kan ge ökad depression.

Kännedom om olika beredningsformer av insulin (kort- medellångverkande och långverkande insulin (Lisproinsulin, NPH-insulin, Lenteinsulin) och olika administrationsätt av insulin. Hur dosen insulin anges. Strategier vid insulinbehandling vid typ 1 och typ 2 diabetes.

Hjälpmiddel för insulinadministration som insulinpenna och insulinpump.

Kännedom om faktorer som påverkar insulinbehov såsom fetma och fysisk aktivitet.

Effekter och orsaker till av hypoglykemi vid behandling. "Dawn" fenomenet.

Perorala läkemedel vid behandling av typ 2 diabetes.

Kunna verkningsmekanismer, indikationer, biverkningar och klinisk användning av perorala antidiabetika: Sulfonylureapreparat. Biguanider (metformin).  $\alpha$ -glukosidasinhibitorer (akarbos).

Kännedom om verkningsmekanismer och effekter av nya och tänkbara läkemedelsgrupper fr a thiazolidindioner men också modifierade insulin molekyler och C-peptid.

Uppföljning av behandling med insulin och perorala antidiabetika. Analyser vid uppföljning och tolkning; fB-glukos, U-glukos och HbA1c. Kännedom om egenkontroller av U-glukos och B-glukos. Hemkontroller/läkarkontroller.

Kännedom om att olika läkemedel förutom hormoner kan påverka glukosmetabolismen

Kännedom om verkningsmekanismer och biverkningar för använd och tänkbar farmakologisk behandling av fetma såsom Xenical, centralstimulantia och  $\beta$ 3-agonister

Farmakologisk behandling vid olika hyperlipoproteinemier. Verkningsmekanismer, indikationer och biverkningar av följande läkemedelsgrupper: Fibrater, statiner och resiner.