

Diabetes mellitus

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 fått ett ökat stöd (3,4). Strikt blodtryckskontroll minskar kardiovaskulär sjuklighet och död (5–7). Behandling av dyslipidemi med statiner för att förebygga hjärt-kärlsjuklighet har också ett starkt stöd (8).

Sammantaget talar detta för en intensifierad behandling vid diabetes för att förhindra 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.

Nationella Diabetesregistret

Nationella diabetesregistret (NDR), ett kvalitetsregister för diabetesvården i Sverige,

finns på www.ndr.nu. Här kan deltagande medicinkliniker, barnkliniker och primärvårdsenheter registrera data direkt on-line. Registerdata blir härmed ständigt uppdaterade. Varje registrerande enhet kan enkelt jämföra sina resultat över tiden och med riksgenomsnittet. De kvalitetsindikatorer som Socialstyrelsen valt för att följa effekten av de nya riktlinjerna bygger i stor utsträckning på NDR. Man bör dock vara medveten om alla felkällor som finns vid jämförelser mellan grupper av individer, t ex sociala skillnader. NDR har visats vara ett värdefullt instrument för lokal kvalitetsuppföljning (www.ndr.nu, årsrapport 2009).

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

Klassifikation

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

Typ 1-diabetes

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

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

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

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

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

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

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 30-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 LDL-partiklar) predisponerar för hjärt-kärlsjukdom och diabetes om den inte redan föreligger.

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

Mikrovaskulära komplikationer uppträder även hos patienter med typ 2-diabetes. Vanligast är retino- och makulopati, som redan vid tidpunkten för diabetesdiagnosen finns hos drygt 10%. Allvarlig nefropati är mindre vanlig än vid typ 1-diabetes, men mikroalbuminuri finns hos många patienter med typ 2-diabetes och är ofta uttryck för en kärlskada på aterosklerotisk bas. Hos äldre är perifer neuropati 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 den perifera insulinresistensen mindre uttalad. Insulinbehandling kan behövas redan efter kort diabetesduration. Ett flertal av dessa patienter har autoantikroppar som talar för typ 1-diabetes eller LADA.

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

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

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

En speciell form av 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 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 kostförändringar. Insulin kan ibland behövas vid otillfredsställande P-glukosnivåer, trots adekvat kostterapi. Den ökade risken för diabetes och övervikt gör att de nationella riktlinjerna prioriterar glukoscreening och livsstilsförändringar högt för kvinnor som haft GDM. Se vidare kapitlet Livsstilsbehandling och läkemedelsbehov, s 1202, respektive Sjukdomar och läkemedel under graviditet och amning, s 483.

Epidemiologi

Prevalensen av diabetes mellitus varierar betydligt mellan olika länder och är i Sverige mellan 4 och 5%. Med oral glukosbelast-

ning finner man nästan lika många med upptäckt 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 i alla åldrar uppgår till ca 0,5%.

Diagnostik

Diabetesdiagnos baseras på förhöjda P-glukosvärden i fasta eller 2 timmar efter peroral glukosbelastning, se Tabell 1. Minst 2 förhöjda värden, tagna vid olika tidpunkter, krävs för diagnos. Vid symptom och samtidigt "icke-fastande" P-glukosvärde ≥ 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. För typ 1 talar normal/låg kroppsvikt, kraftig viktnedgång, påtagliga diabetessymtom och ketonuri. Ärftlighet, övervikt, ringa symtom, hypertoni eller blodfetsrubbnings talar för typ 2-diabetes. Vid tveksamhet kan analys av autoantikroppar vara vägledande, se s 583.

Graviditetsdiabetes föreligger om P-glukosvärdet 2 timmar efter intag av 75 g glukos är ≥ 10 mmol/L (diskussion om nya nationella och internationella kriterier pågår).

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 $\geq 7,4$ mmol/L bör fP-glukos bestämmas, alternativt glukosbelastning utföras.

Terapi

Behandlingsmål

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

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

Patientutbildning i egenvård har en central roll i diabetesvården. Avsikten är att förse patienten med kunskap och trygghet i en många gånger komplicerad behandlingssituation. Patienten 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 (10).

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 graviditet.
- Intermediära mål kan vara att förhindra organskador, såsom retinopati, mikroalbuminuri och neuropati i fötterna.
- 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, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), lipider och blodtryck är grundstenar.

Vid typ 1-diabetes föreligger linjära relationer vid sjunkande HbA_{1c} till såväl minskad mikroangiopatiutveckling som ökad hypoglykemirisk 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. Tillväxtfasen under tonåren karakteriseras av en tillväxthormonmedierad insulinresistens. En perfekt glukoskontroll är svår att uppnå och sätts målen för strikta är risken för misslyckande och besvikelse stor, något som kan få långsiktiga negativa konsekvenser.

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

lingsstudier 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 (11). 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 tagen 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 (12–14).

Stor vikt bör läggas vid att påverka riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom, t ex övervikt, fetma, högt blodtryck, kolesterol och rökning, se kapitlen Hypertoni, s 339, Blodfetsrubbnings, s 331, och Nikotinberoende, s 1093. Därigenom får behandlingen en stark inriktning på multifaktoriell riskintervention (15). I de nationella riktlinjerna anges målet för blodtryck till < 130/80 mm Hg, en gräns som inte kan tillämpas för alla utan hänsyn bör även tas till risken för överbehandling av äldre och polyfarmaci. I internationella riktlinjer har man modifierat målet till att vara inom det lägre intervallet av 130–140 mm Hg systoliskt blodtryck pga brist på evidens för en strikt inriktning på en lägre nivå (16,17).

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

Den multifaktoriella behandlingen sammanfattas i Figur 1, s 588.

Oberoende av behandlingsform tycks HbA_{1c} oftast stiga över tiden. Den stabila långsiktiga glukosnivå som kan uppnås vid typ 1-diabetes är svår att uppnå i senare skeden av sjukdomen med nuvarande 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. 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 584).

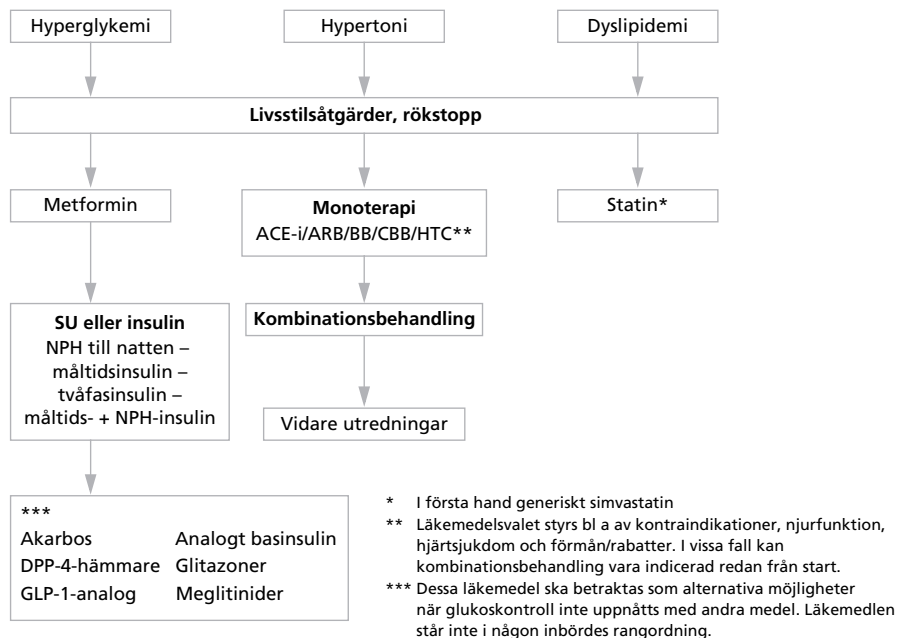
Aktuella forskningsresultat visar att livsstilsförändringar avseende kost- och motionsvanor kraftigt minskar risken för diabetes hos personer med IGT (18,19). Även farmakologisk diabetesprofylax har visat sig effektiv vid IGT (20). Individer med påvisad IGT bör upplysas om att viktneigång (vid övervikt/fetma) 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 läkemedel mot fetma föreligger, bland vilka orlistat visats kunna förebygga diabetes (20).

Kosten vid diabetes

Basen för all diabetesbehandling är kosten. Kostrekommendationer vid diabetes skiljer sig inte på någon avgörande punkt från svensk normalkost. Patienten bör uppmuntras att välja lämpliga livsmedel som han/hon själv föredrar. Många personer med typ 2-diabetes och övervikt/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 genomgripande förändringar i en invand livsstil ska rekommenderas. SBU har nyligen gjort en omfattande genomgång av det vetenskapliga underlaget för kostrekommendationerna vid diabetes (www.sbu.se, 22). SBU fann att inget övertygande vetenskapligt stöd hade framkommit vare sig för eller emot en ändring av dagens kostrekommendationer vid diabetes. Se även en nyligen publicerad klinisk översikt (23).

För normalviktiga behövs inga ändringar i energiintaget. Vid övervikt/fetma bör energireducerad kost eftersträvas. Fettintaget kan minskas till < 30% av energin. Resten bör utgöras av protein (10–20%) och



Figur 1. Typ 2-diabetes, en behandlingsalgoritm (21)

framför allt komplexa kolhydrater. De livsmedel som innehåller gelbildande fibrer har speciellt gynnsam effekt på glukosstegringen efter måltid (frukt, bönor, linser). Sackaros bör utgöra < 10% av energiintaget och bör då ingå i huvudmålen.

Nuvarande rekommendation för mättat fett är < 10% av energiintaget. Fleromättat och enkelomättat fett rekommenderas i stället. Enkelomättat fett finns i bl a oliv- och rapsolja. Fisk har låg mängd mättat fett och bör ingå i kosten, medan animaliskt fett då begränsas. Livsmedel med högt innehåll av omega-3-fettsyror, som fet fisk, kan rekommenderas. För kosttillskott av omega-3-fettsyror har hittills ingen effekt på risk för hjärt-kärlsjukdom kunnat påvisas i omfattande metaanalyser.

Förutom begränsad användning av ”light-drycker” tillför specialtillverkade diabeteslivsmedel intet av värde. Kosten bör komponeras av det vanliga utbudet av livsmedel.

En regelbunden måltidsordning med flera mindre måltider ger goda förutsättningar för bra glukoskontroll. Moderna insulin-

regimer medger flexibilitet och utrymme för individuella önskemål när det gäller tidpunkten för måltider.

Ett bra pedagogiskt hjälpmedel i praktisk kostrådsgivning är den sk tallriksmodellen. Genom att dela in tallriken i sektorer för kött, grönsaker, rotfrukter och pasta kan man enkelt, utan vägning eller kaloriberäkning, komponera en bra måltid. Det finns ett stort utbud av informationskrifter och böcker om kosten, vilka kan vara till stöd för den muntliga rådgivningen.

För insulinbehandlade patienter är relationen mellan matintag och insulindos viktig för att undvika både hypo- och kraftig hyperglykemi efter måltid. Ett inslag av gelbildande fibrer i kvällsmålet kan minska risken för nattlig hypoglykemi. Begränsning av koksaltintaget (< 6 g/dag) är av visst dokumenterat värde vid hypertoni, se Terapirekommendationerna, s 348, i kapitlet Hypertoni.

Alkoholintag kan ske enligt samma förutsättningar som hos icke-diabetiker, dvs med måttfullhet. Energiinnehållet i alkoholhal-

tiga drycker bör beaktas, liksom risken för hypoglykemi, betingad av att etanol hämmar leverns glukosproduktion.

Debatten är intensiv angående kost med låg andel kolhydrater för viktreduktion och behandling vid typ 2-diabetes. Den vetenskapliga basen är smal och saknar både långtidsresultat och studier som utvärderar effekter på hjärt-kärlsjukdom och diabeteskomplikationer. Ett begränsat antal studier har visat behandlingseffekt i ett kortare perspektiv (< 1 år) och man har inte funnit evidens för ”farlighet” i hittills gjorda systematiska litteraturgenomgångar (24–26). De randomiserade, kontrollerade studierna som erhållit högst evidensstyrka i SBUs genomgång beskriver måttliga reduktioner i kolhydratandelen (till 30–40%). Utfallet vad avser HbA_{1c} och vikt skiljer sig bara marginellt från den ovan rekommenderade kosten. För de mer extrema lågkolhydratsregimerna (< 20 energiprocent kolhydrater eller s k LCHF (low carb high fat)-kost) finns kortare studier med ett begränsat antal patienter och några längre observationsstudier som visar jämförbara effekter på vikt, HbA_{1c} och övriga riskfaktorer. Systematisk kontroll av att patienten verkligen går ned i vikt, HbA_{1c}, lipider och blodtryck är viktig vid all diabetesbehandling och särskilt när nya behandlingsmetoder prövas.

Fysisk aktivitet

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

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

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 insulinbehandlad typ 2-diabetes. För att förhindra hypoglykemi vid fysisk träning hos insulinbehandlade patienter kan det krävas reduktion av insulindoser och extra kolhydrattillskott både före och efter träningspasset.

Vid bristande glukoskontroll kan motion leda till stigande P-glukos och ketonkropps bildning. Vid diabetes som debuterat i vuxen ålder tycks detta fenomen vara mest uttalat hos normalviktiga personer med insulinbrist. 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 diabetessymtom i samband med hyperglykemi.

Ökad perifer känslighet för insulin kan kvarstå upp till ett dygn efter ett hårt träningspass. Grundbulten i rådgivningen är patientens egna glukoskontroller, vilka tillsammans med motionens intensitet och duration styr handlandet visavi insulinbehandling och kolhydratintag. Av ovan nämnd orsak bör fysisk träning undvikas vid högt P-glukos, feber eller ketonuri. För detaljerad information om fysisk träning hänvisas till boken FYSS, som innehåller rekommendationer om lämpliga träningsformer vid olika sjukdomstillstånd – finns även på Internet som pdf-fil (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 ≤ 6,8 mmol/L och värden efter måltid ≤ 8,9 mmol/L) eller med HbA_{1c} och när inga kontraindikationer föreligger (se även Faktaruta 1, s 590).

Riktvärden för HbA_{1c}-mål

Riktvärden för HbA_{1c}-mål är < 6,0% (< 52 mmol/mol)^a. Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta/risk.

Följande faktorer kan innebära

att målnivån för HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} < 8% (Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes – ny rekommendation, Information från Läkemedelsverket 2010:(21)1) och för P-glukos före och efter måltid < 10 mmol/L respektive 13,3 mmol/L.

Dokumentation av kliniska effekter av diabetesläkemedel

Intensivbehandling med insulin och sulfonureiderna (SU) glibenklamid (ingår inte längre i förmånssystemet) och gliklazid (inte registrerat i Sverige) har dokumenterats minska risken för mikrovaskulära diabeteskomplikationer (12,27). För andra SU och meglitinider saknas motsvarande dokumentation (28). Däremot är effekterna jämförbara vad avser sänkningen av HbA_{1c} som blir 1–2% lägre jämfört med placebo.

Vid typ 2-diabetes med övervikt har det visats att metformin minskar dödlighet och kardiovaskulär sjuklighet och är jämförbar med annan behandling med avseende på gynnsam effekt på mikrovaskulära komplikationer (29). För övriga diabetesläkemedel saknas dokumentation av långsiktigt gynnsamma effekter 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 ackumulering. Durationen av den P-glukossänkande effekten är relativt kort, ca 6 timmar. HbA_{1c} sjunker 1–2% i placebokontrollerade studier.

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

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

Kontraindikation 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 GFR < 60 ml/minut, alternativt P-kreatinivärden > 135 mikromol/L för män och 110 mikromol/L för kvinnor bör behandlingen med metformin avbrytas. I vissa länder accepteras lägre GFR och med bra information till patienten att sluta eller dosreducera metformin vid akut sjukdom som hög feber eller gastroenterit skulle en något lägre GFR-nivå kunna accepteras innan alternativt läkemedel eller insulinbehandling övervägs. Patienter med metformin bör konsultera läkare eller diabe-

tessjuksköterska vid akut sjukdom för ställningstagande till eventuellt avbrott i behandlingen eller eventuellt byte till annat alternativ.

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

Metformins vanligaste biverkningar är gastrointestinala som förekommer hos ca 20% av användarna. Anorexi, illamående, besk metallsmak, diffusa bukbehag, 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.

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

Sulfonureider (SU)

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

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

mepirid. Glimepirid tycks i allt väsentligt likna glibenklamid.

SU, som är andrahandsval vid typ 2-diabetes, används idag som monoterapi främst när metformin inte tolereras eller vid typ 2-diabetes utan övervikt. Annars används 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 eller 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-glukosbestämningar vid olika tider på dagen (före måltid och 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 ackumulation av läkemedel som måste metaboliseras innan hypoglykemirisen av-

tar. Den kliniska bilden kan erinra om den vid stroke/TIA. Patienterna ska behandlas och noga övervakas ineliggande på sjukhus. Betydande risk för hypoglykemi föreligger också vid nedsatt leverfunktion. Många gamla med nära normalt HbA_{1c} som behandlas 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 skulle kunna vara ökad flexibilitet för patienten och mindre risk för hypoglykemier pga kortare verkningstid.

I jämförande studier är den glukossänkande effekten av dessa förhållandevis dyra läkemedel, av vilka nateglinid enbart är godkänt i kombination med metformin, jämförbar med effekten av befintliga SU (19).

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 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 0,3–0,5% HbA_{1c}. Medlet är i första hand användbart hos överviktiga patienter med typ 2-diabetes, vilka ännu inte har så uttalad P-glukosstegring. Akarbos kan vid behov kombineras med sulfonureider, metformin och insulin.

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

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

Tiazolidindioner eller glitazoner

Tiazolidindioner eller glitazoner är PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor)-agonister, vilka förbättrar glukostolerans och insulinkänslighet. Pioglitazon är det enda godkända läkemedlet i klassen då rosiglitazon inte tillhandahålls för närvarande i Europa (2011-02-14) pga befarade hjärtkärlbiverkningar. 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-glukos-sänkande effekt med en minskning av HbA_{1c} i storleksordningen 0,8–1,4% (30,31). 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 (32) 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 (33), vilket innebär att aktuell eller tidigare hjärtsvikt (NYHA I–IV) är kontraindikationer. Vätskeretention och viktuppgång, som kan bli kraftig, är en följd av PPAR γ -agonisternas effekt på njurar och fettvävnad. Hemodilution kan ge en viss sänkning av Hb och hematokrit. Flera studier har rapporterat en ökad frakturrisik och nyligen även om minskad bentätthet. Fortfarande rekommenderas mätning av ALAT före terapi och därefter regelbundet beroende på kliniskt behov, och lever-skada 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 min, av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas), varför injektionsterapi med humant GLP-1 inte är praktiskt möjlig. För inkretinbaserad behandling har därför två alternativ utvecklats. Det ena är de DPP-4-resistenta GLP-1-analogerna exenatid och liraglutid. Exenatid är en peptid, som ges subkutant 2 gånger /dygn och som till 60% liknar GLP-1 och har dess effekter på insulinfrisättningen.

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.

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.

I flera systematiska översikter av inkretinbehandling (34–36) var huvudfynden att HbA_{1c} sjönk jämfört med placebo, knappt 1%, och läkemedlen var inte sämre i detta avseende än metformin och SU. GLP-analogerna ger både förbättrad glukoskontroll och viktreduktion på ca 3 kg och för vissa patienter betydligt mer, medan DPP-4-hämmare är viktneutrala. Vid direkt jämförelse är HbA_{1c}-sänkningen något större med GLP-1-analog jämfört med DPP-4-hämmare. GLP-1-analogerna har gastrointestinala biverkningar, främst illamående och kräkningar, som tenderar att mildras

med tiden. För DPP-4-antagonisterna finns signaler om ökad risk för nasofaryngiter. Risken för hypoglykemi är ringa eftersom GLP-1 upphör att stimulera insulinfrisättning vid normala P-glukosnivåer.

För både GLP-analoger och DPP-4-hämning finns en spontanrapportering om fall av pankreatit vilket bör uppmärksammas särskilt om patienten rapporterar misstänkta symtom. I djurstudier av GLP-1-analoger finns signaler om tyreoidcancer, 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, sulfonureid och glitazoner. Även trippelkombinationer med metformin och sulfonureid eller glitazonpreparat är godkänd indikation för vissa. Hittills är enbart sitagliptin godkänt som monoterapi. Inkretinbehandling är ett nytt intressant men betydligt dyrare alternativ till befintlig terapi, där långtidseffekter och säkerhet pga kort erfarenhet fortfarande är ofullständigt kända. Av detta skäl kan de fortfarande betraktas som tredjehandsalternativ.

Insulin

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

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 diabetesymtom och höga P-glukosvärden (> 16 mmol/L) är insulinbehandling initialt indicerad vid typ 2-diabetes. Snabb återhämtning av välbefinnandet och förbättrad funktion av betacellerna sker med insulinbehandlingen. Indikationen för tidigt insulininsättande vid typ 2-diabetes stärks om patienten inte är överviktig eller om fastande och stimulerat C-peptid-

Terapirekommendationer – Typ 1-diabetes

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

a. Barn ska skötas av barndiabetolog.

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

värde 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.

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. Injektioner av kortverkande insulin före

mellanmålet på eftermiddagen eller kvällen och förmiddagen kan behövas.

Kortverkande insulinanaloger, insulin lispro, insulin aspart eller insulin glulisin, har ett direkt anslag (0–15 minuter), vilket eliminerar den väntan mellan injektion och måltid som oftast är nödvändig med kortverkande humaninsulin (30–45 minuter). Studier talar för att lägre P-glukosvärden uppnås efter måltid. Det är också möjligt att en något lägre risk för hypoglykemi vid jämförbar glukoskontroll föreligger (37). Patienter med ventrikeltömningsproblem har rapporterat hypoglykemi under pågående måltid. Vid postprandiell hypoglykemi kan den kortverkande insulinanalogen ges efter måltid.

Insulinregimer med kortverkande insulinanaloger före måltid kräver en högre andel basinsulin (av totaldosen insulin). Ofta räcker det inte 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 till detta förfaringssätt är att öka antalet doser av den kortverkande insulinanalogen, exempelvis före mellanmålen på förmiddag och eftermiddag eller att an-

vända 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 insulinsorter ges glutealt eller i låret.

Vanligen är insulin dosen 0,5–0,7 E/kg kroppsvikt/dygn. Doser > 1 E/kg kroppsvikt talar för insulinresistens. I praktiken finns inga fasta regler för insulin doseringen utan självkontroll 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.

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

Behandling med insulinpump

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 noggrant följer P-glukos med egna mätningar och vid höga värden testar urin eller blod för ketoner. Pumpen avger insulin med en inställbar basal hastighet som kan varieras under dygnet. Drygt halva insulin dosen brukar behövas som basal insulininfusion, medan resten ges före måltider. Många gånger uppnås stabilare P-glukosnivåer och färre hypoglykemier med pump. Därför har Nationella riktlinjerna givit relativt hög prioritet till att använda insulinpump till patienter med svängande blodglukos och frekventa hypoglykemier. HbA_{1c} har visats bli något lägre än vid intermittenta injektioner. Eftersom insulindepån i underhuden är mycket liten är säkerhetsmarginalerna små mot hyperglykemi och ketos, vilket kräver uppmärksamhet från patientens sida. Frekvent glukostestning, samt vid hyperglykemi och akut sjukdom, testning av ketoner i urin eller blod, kan eliminera risken för ketoacidosis. God hygien och regelbundna byten (varannan till var 3:e dag) av

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

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

stickställen kan eliminera risken för lokala infektioner, som ökar vid kvarliggande infusionskateter. Kortverkande insulinanaloger används vanligen i insulinpumpar.

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

Typ 2-diabetes

Indikation för insulinbehandling vid typ 2-diabetes föreligger främst när målen för glukoskontroll inte uppfylls med kost- och tablettbehandling, s k sekundär terapivikt (Faktaruta 1, s 590).

Insulinbehandling kan anses som relativt kontraindicerad vid alkoholmissbruk och svåra psykosociala problem. Vid uttalad fetma (BMI > 35 kg/m²) kan insulin prövas, men behandlingssvårigheterna är stora oavsett terapi för dessa patienter. Om insulinbehandling på kraftigt överviktiga diabetespatienter inte har förbättrat den metaboliska kontrollen inom ett halvår, bör man återgå till tidigare terapi och intensifiera behandlingen av övervikten. Exenatid eller liraglutid med sin viktreducerande förmåga kan här vara ett alternativ. Vid fetma > 40 kg/m², och i vissa fall även vid lägre värden, kan viktreducerande kirurgi vara aktuell eftersom effekten på diabetes och andra riskfaktorer är mycket uttalad. Se kapitlet Övervikt och fetma, s 193.

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 2 ovan).

Terapirekommendationer – Typ 2-diabetes

	Tillstånd	Behandlingsform	Administrationsform
Initial behandling	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 (se s 599)
Underhållsbehandling	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 590)
	Låg kroppsvikt	Kortverkande + medellångverkande insulin	Subkutan, 4-dos (före måltider + eftermiddag eller kväll)
	Otillfredsställande behandling med SU eller metformin	Pioglitazon i kombination med SU till patienter som inte tolererar metformin eller har kontraindikationer. Pioglitazon i kombination med metformin till överviktiga. Inkretinbaserad behandling. GLP-1-agonister vid fetma.	Peroralt i 1–2-dos
	Sekundär tablettsvikt		Medellångverkande insulin (eventuellt i kombination med SU eller metformin)
Tvåfas insulin			Subkutan, 2-dos som regel morgon och eftermiddag/kväll
Kombinationsbehandling			Individuell dosering (se s 597)
Tillfällig behandling	Hyperglykemi med eller utan ketos, t ex vid infektioner, trauma, eventuellt vid större kirurgiska ingrepp, kortisonbehandling	Kortverkande insulin	Subkutan injektion
	Om längre tidsperiod	Tvåfas insulin	Subkutan, 2-dos (morgon och eftermiddag)

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 läkare eller diabetessjuksköterska. 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_{1c} bör vara styrande.

En lägre frekvens av hypoglykemier vid användning av insulin glargin och insulin

detemir vid typ 2-diabetes är främst dokumenterad vid lågt HbA_{1c}. Frekventa hypoglykemier särskilt nattetid kan motivera användning av de betydligt dyrare långverkande insulinanalogerna (38).

För en del patienter blir tvåfasinsulin det primära valet. Dessa patienter har oftast påtagliga glukosstegringar 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 kvälldos brukar vara omkring 60:40.

Andra insulinregimer förekommer också. Tillägg av enbart kortverkande insulin i samband med dagens måltider, främst lunch, blir av och till nödvändigt. I stället för att inleda insulinbehandlingen med medellångverkande insulin kvällstid, som i det första exemplet, kan endos före frukost prövas. Studier har inte övertygande visat att någon modell är överlägsen förutom att kombinationen med metformin ger lägre viktökning än övriga insulinregimer. Här finns utrymme för lyhörighet gentemot patientens behov och önskemål.

Insulinbehandling vid terapivikt hos typ 2-diabetiker kan med fördel initieras i öppen vård. Förutsättningarna för ett gott resultat är att det inom vårdenheten finns läkare med intresse och kunskap inom diabetesområdet samt utbildad diabetessjuksköterska. Tillgängligheten av kunnig personal är väsentlig vid insulininställning och patienten måste lätt kunna nå läkare eller diabetessjuksköterska 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 exogent tillfört insulin kan således bli något lägre, men glukoskontrollen är ofta svår att förbättra trots kombinationsterapi och behandlingens kostnaden 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.

Akuta komplikationer

Hypoglykemi

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

Långvarig diabetes och alltför pressade glukosvärden leder till svårigheter för patienten att i tid uppfatta varningstecken på en hotande hypoglykemi. Genom 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 tycks det vara svårt att bryta sambandet mellan god glukoskontroll och frekventa hypoglykemier.

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

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

För behandling av hypoglykemi, se Fakta-ruta 3, s 598.

Ketoacidosis

Ketoacidosis orsakas av en extrem brist på insulinverkan – främst insulinbrist i kombination med insulinresistens framkallad av hormoner som påskyndar leverns glu-

Behandling av hypoglykemi

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

kosproduktion och lipolysen. Tillståndet drabbar främst personer med typ 1-diabetes och i mindre utsträckning vid typ 2-diabetes.

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

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

Hos barn är det inte helt ovanligt att diabetessjukdomen debuterar med ketoacidosis som kräver intensivvård. Förutom de klassiska debutsymtomen kan symptom som kräkningar och buksmärter vara de dominerande. I frånvaro av diarréer och feber bör ketoacidosis vara en differentzialdiagnos vid de senare symtomen och man bör då fråga efter symptom som törst, viktneigung och tunga blöjor/stora urinmängder. Barn med ketoacidosis eller misstänkt sådan bör akut remitteras till klinik med barndiabetolog för behandling. Man ger inte laddningsdos av insulin utan startar med vätsketerapi och insulininfusion (0,1 E/kg kroppsvikt/

timme för barn > 5 år och hälften för de som är yngre).

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

Vårdenheter, som primärt tar hand om akuta diabetestillstånd, bör ha 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 intermitenta 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 (pH < 7,0), kan acidosisbehandling med natriumbikarbonat 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 njur-

funktionsnedsättning. Kaliumsubstitution bör snarast startas när P-kalium är ≤ 5 mmol/L. I början ges 20–40 mmol/timme, senare i något långsammare takt. Peroral kaliumsubstitution ges när patienten börjat försörja sig själv.

Hyperglykemiskt, hyperosmolärt syndrom (HHS)

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

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

Egenmätning

Egenmätning av P-glukos är en förutsättning för att på ett säkert sätt uppnå god glukoskontroll med minskad risk för hypoglykemier. Vid typ 1-diabetes har studier visat ett positivt samband mellan egenmätning

av blodglukos och lägre HbA_{1c}. 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 (39,40).

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 äldrevård bör få hjälp med att genomföra regelbunden glukosmätning vid behov.

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

De hjälpmedel som finns för egenmätning av P-glukos har som regel god kvalitet överlag och lokal forskrivningstradition eller upphandling bör vara vägledande vid forskrivningen.

Glukosmätare bekostas av patienten vilket kan innebära alltifrån 0 till 150 kr. Testremssorna ingår i läkemedelsförmånen och utfärdas av läkare eller behörig diabetes-sjuksköterska. Glukostester förskrivs till en kostnad av mer än 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. På s 600 finns riktlinjer för glukostestning.

Laboratoriekontroll

En strävan bör vara att patienten regelbundet registrerar P-glukosmätningar och hy-

Riktlinjer för glukostestning**Patienter med typ 1-diabetes**

Patienter med insulinpump	<ul style="list-style-type: none"> Minst morgon och kväll samt i situationer med ändrad livsföring. Varannan vecka glukosprofil med upprepade mätningar under ett dygn.
Behandling med flerdosinsulin	<ul style="list-style-type: none"> Glukosprofiler som vid pumpbehandling samt extra mätningar vid behov.
Nyupptäckt diabetes	<ul style="list-style-type: none"> 4–6 mätningar/dygn före och efter måltid. Stort behov av lärande och att tryggt kunna experimentera med nya levnadsvanor.
Graviditet och planering av graviditet	<ul style="list-style-type: none"> 4–6 gånger/dygn före och efter måltid hela graviditeten för optimal glukoskontroll.
Idrott	<ul style="list-style-type: none"> Testning före och efter fysisk aktivitet för anpassning av insulinindos och kolhydratintag. Vid långvarig fysisk aktivitet utförs testning varje timme för att styra tillförsel av extra kolhydrater.
Barn	<ul style="list-style-type: none"> P-glukos morgon och kväll för alla barn. Återkommande glukosprofiler för att ändra grundinställningen av insulin. Därutöver föreligger stort behov av extrabestämningar vid ändringar i livsföring. 2–6 mätningar/dygn.

Patienter med typ 2-diabetes

Kost- och tablettbehandling	<ul style="list-style-type: none"> Glukoskontroll utgör grunden för val av bästa behandling. Vid debut av typ 2-diabetes ger kontroller möjlighet för patienten att förstå hur kost och motion påverkar glukosnivån. Risken för hypoglykemi är låg, varför 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.
Insulinbehandling eller insulin- och tablettbehandling i kombination	<ul style="list-style-type: none"> Behandlingen innebär risk för hypoglykemi och därmed ett behov av regelbunden egenmätning 1–6 gånger/dygn. Även behov av extrakontroller vid nedan nämnda situationer.
Situationer med behov av tätare glukosmätningar	<ul style="list-style-type: none"> Tillstötande sjukdom, framför allt infektioner Resor, särskilt över tidszoner Ökad fysisk aktivitet Ändrade arbetstider/skiftarbete Alkoholintag Framförande av motorfordon

pglykemier. Laboratoriekontrollen kan då inskränkas till HbA_{1c}, som återspeglar glukoskontroll under de senaste 6–8 veckorna. En tillfällig ökning av P-glukos höjer HbA_{1c} snabbare än den tid det tar för återgång till den habituella nivån. All analys av HbA_{1c}, även patientnära metoder, bör vara föremål för kvalitetssäkring inom EQUALIS.

Hösten 2010 sker en omläggning av svarsrutinerna för HbA_{1c} i hela Sverige och på sikt även globalt. Svaret baseras på en ny IFCC-standard och uttrycks i mmol/mol (HbA_{1c}/HbA). Det kommer att bli en omställningsperiod då både patienter och vårdpersonal är ovana vid att inte uttrycka HbA_{1c} i procent och till hjälp finns konverteringstabeller och information som återfinns på EQUALIS webbsida (www.equalis.se)

med länk till www.hba1c.nu där ett konverteringsverktyg finns.

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

Insulintyper**Fysikalisk-kemiska egenskaper, duration, blandbarhet och hållbarhet**

De olika insulinpreparaten presenteras i Tabell 2, s 601.

I den kortverkande insulinanalogen, insulin lispro, har ordningsföljden mellan två aminosyror kastats om, medan man i den kortverkande insulinanalogen B28(Asp) har

Tabell 2. Insulinpreparat (aktuell per februari 2011)

Insuliner – Indelning	Insätt- ande effekt (tim)	Max effekt (tim)	Dura- tion (tim)	Injektionspenna
Kortverkande insulinanaloger				
Humalog (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	2–5	Autopen, Humalog KwikPen, HumaPen Luxura, HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
NovoRapid (insulin aspart)	ca 0,25	1–3	3–5	NovoPen 3 Demi, NovoPen 4, NovoPen Echo, NovoPen Junior, NovoRapid Flexpen, NovoRapid Innolet
Apidra (insulin glulisin)	ca 0,25	1–3	3–5	Apidra SoloStar, Autopen 24, KlikStar
Kortverkande insulin (insulin humant)				
Actrapid ^a	0,5	1,5–4	5–7	NovoPen 3 Demi (0,5 E), NovoPen 4, NovoPen Echo, NovoPen Junior
Humulin Regular	0,5	1–3	5–7	Autopen, HumaPen Luxura, HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
Insuman Rapid	0,5	1–4	7–9	Autopen 24, KlikStar, Insuman Rapid Optiset, Insuman Rapid Solostar
Medellångverkande 1-fas (insulin humant)				
Humulin NPH	0,5–1	2–8	24	Autopen, HumaPen Luxura, HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir, Humulin NPH KwikPen
Insulatard	1,5	4–12	24	Insulatard FlexPen, NovoPen 3 Demi (0,5 E), NovoPen 4, NovoPen Echo, NovoPen Junior
Insuman Basal	1	3–4	11–20	Autopen 24, KlikStar, Insuman Basal Optiset
Medellångverkande 2-fas				
Humalog Mix 25 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	Autopen, Humalog Mix 25 Pen, Humalog Mix 25 KwikPen, HumaPen Luxura, HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
Humalog Mix 50 (insulin lispro)	ca 0,25	0,5–1,2	10–14	Autopen, Humalog Mix 50 Pen, Humalog Mix 50 KwikPen, HumaPen Luxura, HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
Humulin Mix 30/70 (insulin humant)	0,5	2–8	24	Autopen, HumaPen Luxura, HumaPen Luxura HD (0,5 E), HumaPen Memoir
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), NovoPen 4, NovoPen Echo, NovoPen Junior
Långverkande insulinanaloger				
Lantus (insulin glargin)	2–3	ingen tydlig peak	24	Autopen 24, Lantus KlikStar, Lantus OptiSet, Lantus SoloStar
Levemir (insulin detemir)	1,5	3–16	24	Levemir FlexPen, Levemir InnoLet, NovoPen 3 Demi (0,5 E), NovoPen 4, NovoPen Echo, NovoPen Junior
Preparat för kontinuerlig insulinbehandling (insulinpump)^a				
Insuman Infusat (insulin humant)	0,5	1–2	5–8	–

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

bytt ut en aminosyra mot en annan, asparaginsyra (insulin aspart). 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 2, s 601).

Humaninsulin framställs biosyntetiskt med rekombinant DNA-teknik. Utveckling av insulinbindande antikroppar kan förekomma, men detta har sällan någon klinisk betydelse. Humaninsulinernas andel av förbrukningen 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 flaska eller ampull måste vändas ett antal gånger före injektion för att insulinkoncentrationen ska bli jämn. Insulinsuspensioner kan endast injiceras subkutant. Medellångverkande insulin av NPH-typ finns i samma typer av förpackningar som kortverkande insulin. Idag har alla tillverkare inte längre ett fullt sortiment av pennor och ampuller för humaninsuliner varför val av injektionshjälpmedel kan innebära byte av tillverkare.

Insulin glargin är en långverkande insulinanalog med en duration 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_{1c}. 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.

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, när maximal effekt efter 1–3 timmar och verkar under 5–8 timmar. Effekten av kortverkande insulinanaloger börjar 0–30 minuter efter injektion, när maximal effekt efter 0,5–1,2 timmar och har en duration på 2–5 timmar. NPH-insulin börjar verka efter 1–2 timmar, när maximum efter 4–12 timmar och kan verka upp till 24 timmar.

I Fäss är inte informationen om verkningssdurationen samordnad, men i praktiken kan man räkna med att insulin av samma typ har samma effekt och duration, oberoende av tillverkare (se Tabell 2, s 601). De vida intervallen som anges beror dels på insulinets dosberoende kinetik, dels på en betydande dag-till-dagvariation i insulinabsorptionen.

Insulin är mycket hållbart, men bör inte exponeras för 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 över 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 varierar. 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 fettet 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 underhuds-fettlager att insulinet lätt hamnar intramuskulärt. Intramuskulär injektion ger snabbare insulinabsorption med risk för hypoglykemi och alltför kort duration.

Vid injektion i "stussens" övre del kan injektionen ges vinkelrätt mot huden, eftersom 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 lik-

Uppföljning

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

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

Diabeteskontroller

De regelbundna läkar- eller diabetessjuk-sköterskekontrollerna vid diabetes ska omfatta en individuell rådgivning och utbildning i egenvård, anpassad till patientens behov, förutsättningar och erfarenheter. 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 litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 196. ISBN 978-97-85413-32-4.
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: 978-91-86301-88-0. www.socialstyrelsen.se
10. SBU. Patientutbildning vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2009. SBU-rapport nr 195. ISBN 978-91-85413-30-0.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;28:88–136.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. 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.
21. Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2010;(21)1. www.lakemedelsverket.se
22. Lindblom J, Asplund K. Kost vid diabetes – starka åsikter men svag kunskap. *Läkartidningen*. 2010;45:2806–9.
23. SBU. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 201. ISBN 978-91-85413-37-9.
24. 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.
25. Kirk JK, Graves DE, Craven TE, Lipkin EW, Austin M, Margolis KL. Restricted-carbohydrate diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Am Diet Assoc*. 2008;108:91–100.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD006063.
31. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006: CD006060.
32. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. 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.
33. 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.
34. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298:194–206.
35. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:224–35.
36. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:909–17.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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 978-91-85413-31-7.

För vidare läsning

41. Diabetes. Agardh CD, Berne C. red. 4:e uppl. Stockholm: Liber AB; 2010. ISBN 978-91-47-09331-1.

Preparat¹

Insuliner/analoger (100 E/ml)

Snabbverkande

Humaninsulin (snabbverkande)

Actrapid Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5 x 3 ml

Humulin Regular Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5 x 3 ml

Insuman Infusat sanofi-aventis, cylinderampull kassett 5 x 3,15 ml

Insuman Rapid sanofi-aventis, cylinderampull 4 x 3 ml, 5 x 3 ml

Insuman Rapid OptiSet sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 4 x 3 ml

Insuman Rapid SoloStar sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Insulin aspart (snabbverkande)

NovoRapid Novo Nordisk, injektionsflaska 10 ml
NovoRapid FlexPen Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

NovoRapid Innolet Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

NovoRapid Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5 x 3 ml

Insulin lispro (snabbverkande)

Humalog Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull kassett 5 x 3 ml

Humalog KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Humalog Pen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Insulin glulisin (snabbverkande)

Apidra sanofi-aventis, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5 x 3 ml

Apidra (SoloStar) sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Medellångverkande med snabb effekt

Humaninsulin (medellångverkande med snabbt insättande effekt)

Humulin Mix 30/70 Lilly, cylinderampull 5 x 3 ml
Insuman Comb 25 sanofi-aventis, cylinderampull kassett 5 x 3 ml

Insuman Comb 25 SoloStar sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Insulin aspart (medellångverkande)

NovoMix 30 FlexPen Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

NovoMix 30 Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5 x 3 ml

Insulin lispro (medellångverkande)

Humalog Mix25 Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5 x 3 ml

Humalog Mix25 KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Humalog Mix25 Pen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Humalog Mix50 Lilly, cylinderampull 5 x 3 ml
Humalog Mix50 KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Humalog Mix50 Pen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Medellångverkande

Humaninsulin (medellångverkande)

Humulin NPH Lilly, injektionsflaska 10 ml, cylinderampull 5 x 3 ml

Humulin NPH KwikPen Lilly, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Insulatard FlexPen Novo Nordisk, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Insulatard Penfill Novo Nordisk, cylinderampull 5 x 3 ml

Insuman Basal sanofi-aventis, cylinderampull kassett 4 x 3 ml

Insuman Basal OptiSet sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 4 x 3 ml

Långverkande

Insulin glargin

Lantus sanofi-aventis, cylinderampull 5 x 3 ml, injektionsflaska 10 ml

Lantus (OptiSet) sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Lantus (SoloStar) sanofi-aventis, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Insulin detemir

Levemir Novo Nordisk, cylinderampull 5 x 3 ml, förfylld injektionspenna 5 x 3 ml

Perorala diabetesmedel

Alfa-glukosidashämmare

Akarbos

Glucobay Bayer, tabletter 50 mg, 100 mg

Biguanidderivat

Metformin

Glucophage Merck, tabletter 500 mg, 850 mg, 1 000 mg

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

Sulfonureider

Glibenklamid

Daonil sanofi-aventis, tabletter 3,5 mg

Glibenklamid Recip Recip, tabletter 1,75 mg, 3,5 mg

Glimepirid

Amaryl sanofi-aventis, tabletter 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Glimepirid Flera fabrikat, tabletter 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg

Glipizid

Mindiab Pfizer, tabletter 2,5 mg, 5 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade läkemedel och generika kan fås via apotek. För information om miljömärkning, se kapitlet Läkemedel i miljön, s 1182, samt www.janusinfo.org

Tiazolidindioner (glitazoner)

Pioglitazon

Actos Takeda Pharmaceuticals, tabletter 15 mg,
30 mg, 45 mg

Övriga perorala diabetesmedel

Nateglinid

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

Repaglinid

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

Saxagliptin

Onglyza Bristol-Myers Squibb, tabletter 5 mg

Sitagliptin

Januvia MSD, tabletter 100 mg

Vildagliptin

Galvus Novartis, tabletter 50 mg

Kombinationspreparat

Sitagliptin + metformin

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

Vildagliptin + metformin

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

Övriga diabetesmedel

Exenatid

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

Liraglutid

Victoza Novo Nordisk, förfylld injektionspenna
6 mg/ml
