

# Insulinbehandling af voksne med type 1-diabetes

Ulrik Pedersen-Bjergaard & Birger Thorsteinsson



## STATUSARTIKEL

Kardiologisk,  
Nefrologisk og  
Endokrinologisk  
Afdeling, Nordsjællands  
Hospital Hillerød

Ugeskr Læger  
2015;177:V04150330

Ved type 1-diabetes destrueres betacellerne i pancreas i en autoimmun proces. Dette medfører reduktion og – hos hovedparten af patienterne – med tiden bortfald af insulinproduktionen. Herved opstår der en absolut insulinmangel, som klinisk kan manifestere sig som bl.a. ketoacidose, der ubehandlet er dødelig. I lighed med ved andre endokrinologiske mangeltilstande er der vel-etablerede muligheder for substitutionsbehandling, i dette tilfælde i form af insulin. Siden den første patient med type 1-diabetes i 1922 påbegyndte behandling med pancreasekstrakt [1, 2], har insulinbehandling gennemgået en markant udvikling. Således er forståelsen af fysiologisk insulinsekretion øget, og der er udviklet insulin typer, som er designet til at efterligne det normale sekretionsmønster. Mulighederne for monitorering af blodsukkeret er forbedret, og forståelsen af kostens indflydelse på blodsukkeret er øget. Hvor man tidligere forsøgte at få patienternes liv tilpasset insulinbehandling ved intensiv livsstilsintervention, tilstræber man i dag snarere at vælge den insulinbehandling, der bedst imødekommer patientens behov og ønskede livsstil [3, 4]. Den kliniske udfordring ved insulinbehandling af den enkelte patient er stadig at opnå bedst mulig blodsukkerkontrol med mindst mulig risiko for hypoglykæmi. Formålet med denne artikel er at gøre status over de foreliggende muligheder for insulinbehandling af type 1-diabetes.

## FAKTABOKS

- ▶ Insulinbehandling af type 1-diabetes var tidligere begrænset på grund af få insulin typer med suboptimale farmakokinetiske egenskaber.
- ▶ I dag har vi en række insulinanaloger med mere hensigtsmæssige virkningsprofiler til rådighed og mulighed for nærfysiologisk dosering via insulinpumper.
- ▶ Man tilstræber derfor at tilrettelægge insulinbehandlingen efter patientens ønskede levemønster.
- ▶ Insulinbehandlingens kompleksitet skal tilpasses den enkelte patients behov og ønsker.
- ▶ De fleste patienter har behov for dagligt at justere insulin doseringen. Dette kan baseres rationelt på doseringsalgoritmer, som kræver hyppige blodsukkermålinger og forståelse for kostens kulhydratindhold.

## DEN NORMALE INSULINSEKRETION

Den normale insulinsekretion er nøje reguleret af avancerede feedbacksystemer, primært styret af glukosekoncentrationen i blodet og glukoseoptagelsen fra tarmen. Således øges insulinsekretionen markant ved forhøjet blodsukkerniveau, mens den ophører ved et fald i blodsukkeret til lavt i normalområdet. Insulinsekretion kan deles op i to komponenter: 1) den basale sekretion, som sikrer en stabil insulinmængde døgnet rundt og tjener til at opretholde den basale glukosehæmostase og 2) den prandiaale insulinsekretion, som sker som respons på glukoseoptagelse fra tarmen. Den basale insulinsekretion følger et døgnmønster med en stigning i de tidlige morgentimer, formentlig for at imødegå en øget væksthormon- og kortisolbetinget endogen glukoseproduktion (Dawnfænomenet) [5]. Den prandiaale insulinsekretion, der kan opdeles i en hurtig og en mere prolongeret komponent, er afhængig af måltidets størrelse, arten af indtaget kulhydrat og måltidets sammensætning i øvrigt.

## INSULINTYPER

Da de fleste patienter med type 1-diabetes ikke har nogen betydende egenproduktion af insulin, er det væsentligt, at substitutionsbehandling imiterer det naturlige sekretionsmønster, så man undgår hyper- og hypoglykæmiske glukoseudsving. Mulighederne for at opnå dette er øget betragteligt med udviklingen af en række insuliner med forskellige farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber. Fra den oprindelige behandling med pancreasekstrakt er udviklingen gået via okse- og svineinsulin til i dag at omfatte humant insulin og en række forskellige insulinanaloger (**Tablet 1**). Humant insulin findes i en hurtigtvirkende form med en virkningsvarighed efter subkutan indgift på 7-8 timer og bruges som måltidsinsulin og i en neutral protamin-Hagedorn (NPH) insulinform, der har en protrahe ret virkningsvarighed på 18-36 timer og bruges som basalinsulin. Det er en udbredt klinisk erfaring, at virkningen af humant måltidsinsulin hos nogle patienter indsætter for sent, opnår en for lille maksimalvirkning og varer for længe, hvilket medfører uacceptable postprandiaale blodsukkerstigninger og sen hypoglykæmi. Dette er baggrunden for udviklingen af de hurtigtvirkende insulinanaloger (lispro, aspart og glulisin) [6], der har en hurtigere indsættende virkning end humant

måltidsinsulin og en varighed på 2-5 timer. Omvendt er virkningen af NPH-insulin hos mange for kort, absorptionsvariationen for stor og maksimalvirkningen for udtalt. Konsekvensen af dette kan, når insulinen tages ved sengetid, være vanskelighed ved at opnå god kontrol med morgenblodsukkeret og en risiko for natlig hypoglykæmi. Dette har ført til udviklingen af langtidsvirkende insulinanaloger (glargin, detemir og degludec), som har mindre maksimal, men til gengæld længere virkning og mere forudsigelig absorption (detemir, degludec) [7].

Insulinanalogerne er alle velundersøgt i *treat to target*-studier [8, 9] med glykeret hæmoglobin-niveau som primært endepunkt hos patienter med høj compliance og lav risiko for insulintilfælde. Det gennemgående resultat af disse studier er, at der kan være en fordel ved brug af insulinanaloger på forekomsten af – især natlige – insulinfølinger (symptomatiske hypoglykæmi-episoder, som patienten selv behandler). Der synes ikke at være nogen fordel mht. generel glykæmisk kontrol, hvilket er naturligt, da studierne som følge af krav fra Food and Drug Administration [10] og European Medicines Agency [11] er designet som *non-inferiority*-studier på dette endepunkt.

Effekten af insulinanaloger på risikoen for alvorlig hypoglykæmi (insulintilfælde, dvs. hypoglykæmi-episoder, der kræver hjælp fra andre) har ikke kunnet vurderes i enkeltundersøgelserne pga. utilstrækkelig statistisk styrke, som følge af at patienter, der var i højrisiko for at få insulintilfælde, har været udelukket fra studierne. Ved brug af detemir viser en metaanalyse dog en nedsat risiko for insulintilfælde [12].

Fælles for insulinanalogerne er, at deres potentiale indtil for nylig ikke er blevet undersøgt hos de patienter, som har det potentielt største udbytte af nærfysiologisk insulinbehandling, nemlig patienter med højrisiko for at få gentagne insulintilfælde. I det nyligt publicerede danske HypoAna-studie, der var et toårigt overkrydsningsstudie med patienter, der havde type 1-diabetes og tilbøjelighed til at få insulintilfælde (to eller flere om året), fandt man imidlertid en reduktion af forekomsten af insulintilfælde på 0,5 tilfælde pr. år (*number needed to treat*: to patienter i ét år) under behandling med insulinanaloger (aspart og detemir) sammenlignet med behandling med human insulin [13]. Den nedsatte forekomst af insulintilfælde under behandling med insulinanaloger var især tydelig om natten (**Figur 1**). Der er således ved type 1-diabetes evidens for, at insulinanaloger sammenlignet med human insulin fører til generelt reduceret risiko for især natlig hypoglykæmi og/eller bedre glykæmisk kontrol, og at den kliniske relevans heraf forstærkes mange fold hos patienter, som har tilbagevendende alvorlig hypoglykæmi.

HypoAna-studiet viste imidlertid også, at en fjerde-

**TABEL 1**

Insulintyper og deres farmakodynamiske egenskaber efter subkutan injektion<sup>a</sup>. De anførte værdier er antal timer.

Præparat	Tid til virkning indtræder	Tid til maksimal virkning	Virkningsvarighed
<i>Hurtigtvirkende humant insulin</i>			
Actrapid, Humulin Regular, Insuman Rapid	0,5	2-3	7-8
<i>Intermediært virkende humant insulin</i>			
Humulin NPH, Insulatard	1,5-2	4-10	18-36
<i>Kombinationspræparater, humant insulin</i>			
Mixtard 30	0,5	2-8	18-36
<i>Hurtigtvirkende insulinanaloger</i>			
Apidra, Humalog, NovoRapid	0,25	1-3	2-5
<i>Langtidsvirkende insulinanaloger</i>			
Lantus, Levemir	3-4	6-12	> 24
Tresiba	-	-	> 42
<i>Kombinationspræparater, insulinanaloger</i>			
Humalog Mix25, NovoMix	0,25	1-4	18-36
Ryzodeg	0,25	1-3	> 42

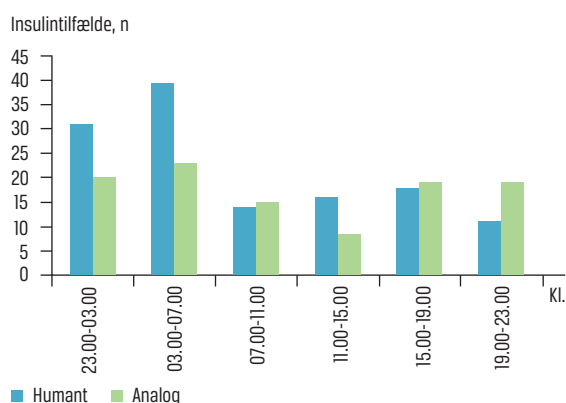
a) Data er vejledende. Der kan ses betydelige interindividuelle forskelle. Udarbejdet på baggrund af data fra Medicin.dk.

del af patienterne havde færre insulintilfælde ved behandling med humant insulin, hvilket understreger, at insulinbehandling til enhver tid skal individualiseres ud fra den enkelte patients behov. Selvom der er en generel gunstig virkning af analoginsulin, bør de humane insuliners forsøges, hvis der ikke kan opnås tilfredsstillende resultat [14, 15].

Ud over de nævnte insulintyper findes der blandingspræparater af hurtigt- og intermediærtvirkende/

**FIGUR 1**

Forekomst af insulintilfælde fordelt på klokkeslæt i HypoAna-studiet, hvor effekten af insulinbehandling efter basal-bolus-principet med insulin aspart og insulin detemir (analoger) sammenlignes med hurtigtvirkende humant insulin og neutralt protamin-Hagedorn-insulin (humant) hos 141 patienter med type 1-diabetes og gentagne insulintilfælde [13].



Der er mange former for insulinbehandling af type 1-diabetes.



langtidsvirkende humant insulin eller analoginsulin, som næppe bidrager til at gøre behandlingen nærfysiologisk, men som har sin plads som en simplere behandling hos en lille andel af patienterne, der har type 1-diabetes og nedsat kompliance [15].

Hovedparten af de danske patienter tager deres insulin ved hjælp af engangspenne. Der fås imidlertid også flergangspenne, bl.a. med hukommelsesfunktion, hvilket kan være en hjælp for nogle.

### INSULINPUMPER

I Danmark behandles mindst halvdelen af de børn og unge og 1.000-1.500 af de 25.000 voksne, der har type 1-diabetes, med insulinpumpe [16]. I dag er det klinisk relevante spørgsmål ikke, om insulinpumpebehandling er bedre end behandling med multiple insulininjektioner (basal-bolus-behandling) hos patienter med type 1-diabetes, men om pumpebehandling yderligere kan forbedre den glykæmiske kontrol hos den enkelte patient, når den er suboptimal under behandling med multiple insulininjektioner. Der er evidens for, at det i mange tilfælde er muligt [17]. Insulinpumper giver mulighed for nærfysiologisk insulin dosering. I insulin-

pumperne bruges der udelukkende hurtigtvirkende analoginsulin, som doseres med en kontinuerlig basalrate, der tilpasses patientens faktiske behov (herunder at undgå Dawnfænomenet), og en patientinitieret bolusdosering, som typisk bestemmes af en bolusalgoritme i pumpen ud fra målt blodsukker og oplysning om planlagt kulhydratindtag.

### ANVENDELSE AF INSULIN

Lige så væsentlig som insulinpræparaternes farmakodynamiske egenskaber er for behandlingsresultatet, er patienternes anvendelse af insulin. Denne afhænger af en lang række faktorer som f.eks. personlige resurser (herunder sygdomsforståelse og evne til at lære af egne erfaringer), prioriteringer (interesse for at beskæftige sig med sygdommen), generel livsstil (grad af regelmæssighed, egenomsorg m.m.) og økonomiske resurser (de nyeste insulinanaloger er selv med medicintilskud en del dyrere end humant insulin). Patienternes brug af insulin er herudover meget afhængig af den oplæring og uddannelse, som de har fået af diabetesbehandlerne i deres forløb, og formentlig også i nogen grad af information fra andre kilder f.eks. internet og debatfora.

Man kan skitsere fire niveauer for insulinstitutionsbehandling efter kompleksitet (**Tabel 2**). Niveau 1 omfatter de simpleste regimer med én eller to faste doser af basalinsulin (eller et blandingspræparat), som sikrer overlevelse, men sjældent særlig god glykæmisk kontrol hos patienter med svære komplianceproblemer, f.eks. visse teenagere eller personer med svært nedsat egenomsorg af andre årsager, f.eks. ældre, plejegrævende patienter. Behandling på niveau 1 kræver ikke nødvendigvis intensiv selvmonitorering af blodsukkeret. På niveau 2 anvendes basal-bolus-behandling, dvs. basalinsulin en eller to gange dagligt og bolusinsulin til de tre hovedmåltider. Insulin tages i en fast dosering

**TABEL 2**

Niveauer af insulinbehandling.

	Niveau			
	1	2	3	4
Insulinregime	Basal	Basal-bolus	Basal-bolus	Insulinpumpe
Doser pr. dag	1-2	4-5	4-5+	3-10+
Insulintype	Intermediært/langtidsvirkende eller blandingsinsulin	Intermediært/langtidsvirkende og hurtigtvirkende	Intermediært/langtidsvirkende og hurtigtvirkende	Hurtigtvirkende analoginsulin
<i>Dosering</i>				
Basal	Fast	Fast	Fast	Variabel
Bolus	Fast	Fast	Variabel	Variabel
Selvmonitorering	Ad hoc	Ad hoc	3+/dag	3+/dag
Kulhydrattælling	Nej	Nej	Ja	Ja
Fleksibilitet	Lille	Lille/moderat	Moderat	Stor
Krav til egenomsorg og indsigt	Beskedent	Beskedent/moderat	Moderat/stort	Stort

uden hensyntagen til kulhydratindtagelse eller blod-sukkermålinger. Dette niveau foretrækkes af mange patienter med lang diabetesvarighed og regelmæssig livsførelse. Selvmonitorering anbefales på dette niveau, men mange opnår acceptabel glukosekontrol uden at selvmonitorere systematisk. Niveau 3 er basal-bolus-behandling med variabel dosering af bolusinsulin. Variationen baseres af mange på erfaring/empiri, men kan rationelt baseres på kulhydrattælling og systematisk selvmonitorering mhp. korrektionsdosering. Dette kræver oplæring i kulhydrattælling og estimering af egne kulhydratforhold og insulinfølsomhed. Behandling på niveau 3 giver patienten flere frihedsgrader i hverdagen og kan evt. understøttes teknologisk af en boluskalkulator, som er et avanceret blodsukkermåleapparat, som kan programmeres med patientens data vedr. kulhydratforhold og insulinfølsomhed og ud fra dette samt blodsukkerværdi og indtastet kulhydratmængde beregne behovet for bolusinsulin [18]. På niveau 3 anbefales som minimum tre daglige blodsukker-målinger, i hvert fald hvis der anvendes boluskalkulation, og som måltidsinsulin anbefales hurtigtvirkende insulinanalog. Niveau 4 er regelret insulinpumpebehandling, som giver mulighed for den mest nærfysiologiske substitution. Tilbud om insulinpumpebehandling forudsætter hos voksne, at man ikke har kunnet opnå god glykæmisk kontrol på et lavere niveau. Her kræves god egenomsorg og forståelse af sukkersygen, og det anbefales som minimum at foretage fire daglige blodsukker-målinger [19] og evt. understøttende monitorering med en kontinuerlig glukosesensor [20].

Generelt bør den tværfaglige indsats stille mod at bevæge patienterne mod et højere niveau af glykæmisk behandling mhp. at opnå mest mulig fysiologisk insulinsubstitution og derved nedsætte risikoen for hypoglykæmi og – i sidste instans – undgå eller udskyde forekomsten af diabetiske senfølger. Dette arbejde bør dog udføres under hensyntagen til patientens resurser og prioriteringer.

## FREMTIDSPERSPEKTIVER

I ventetiden på at stamcelleforskningen kommer så vidt, at fysiologisk styret endogen insulinsekretion kan genetableres hos mennesker med type 1-diabetes [21], vil ekstern tilførsel af insulin være nødvendig. Det ultimative mål her er etableringen af en kunstig pancreas [22], dvs. et system, der automatisk tilfører insulin styret af en algoritme, der er baseret på kontinuerlige vævs- og/eller blodsukker-målinger foretaget med pålideligt udstyr [23]. Udviklingen inden for insulinanaloger går mod ultrahurtvirkende måltidsinsuliner og basalinsuliner med endnu fladere virkningsprofil og flere døgn virkningsvarighed. Herudover arbejdes der på at udvikle strukturerede patientuddannelsesprogrammer med sigte på at opnå optimal brug af insulin

og forebyggelse af hypoglykæmi, som stadig må anses som den væsentligste begrænsende faktor for at opnå god glykæmisk kontrol hos mange patienter.

## SUMMARY

Ulrik Pedersen-Bjergaard & Birger Thorsteinsson:

Insulin treatment of adults with type 1 diabetes

Ugeskr Læger 2015;177:V04150330

Whereas insulin treatment of type 1 diabetes formerly was limited by the availability of one or a few types of insulin with suboptimal pharmacokinetic properties, insulin analogues with more fitting physiological action profiles have now been developed and ultimately near-physiological insulin treatment can be delivered with insulin pumps. Adjustments of insulin dosing can be rationally based on dosing algorithms. This requires frequent glucose measurements and knowledge about dietary carbohydrate content. Today, the treatment and its complexity are individualized according to needs and wishes of the patient.

**KORRESPONDANCE:** Ulrik Pedersen-Bjergaard.

E-mail: ulpebj@noh.regionh.dk

**ANTAGET:** 2. juni 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. september 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Banting FG. Diabetes and insulin. Nobel lecture, 15. sept 1925. www.nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates/1923/banting-lecture.html (17. mar 2015).
2. Bliss M. The discovery of insulin. Edinburgh: Paul Harris Publishing, 1982.
3. Dansk Endokrinologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning for type 1-diabetes. www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/1-diabetes-mellitus/3-type-1-diabetes-mellitus (17. mar 2015).
4. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM et al, on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2014;37:2034-54.
5. Porcellati F, Lucidi P, Bolli GB et al. Thirty years of research on the dawn phenomenon: lessons to optimize blood glucose control in diabetes. Diabetes Care 2013;36:3860-2.
6. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. Diabetes Obes Metab 2012;14:780-8.
7. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2014;349:g5459.
8. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. Diabetes Obes Metab 2014;16:193-205.
9. Heller S, Buse J, Fisher M et al; the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet 2012;379:1489-97.
10. Guidance for industry, U.S. Department of Health and Human Services. Guidance for industry, Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Rockville: Food and Drug Administration, 2008.
11. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. London: European Medicines Agency, 2012.
12. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. Diabet Obes Metab 2009;11:372-8.
13. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H et al. The effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia – The randomised HypoAna Trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:553-61.

14. Knip M. Insulin analogues for recurrent severe hypoglycaemia. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:529-30.
15. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ et al. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30:512-24.
16. Dansk Voksen Diabetes Database (DVDD). Dokumentalistrapport, Version 2.4. Februar 2013 Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram. [www.rkkp.dk](http://www.rkkp.dk) (17. mar 2015).
17. Pickup JC. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:425-33.
18. Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N et al. Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care* 2012;35:984-90.
19. Notat vedrørende behandling med insulinpumper. Sundhedsstyrelsen 2012. <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/folkesygdomme/diabetes/~media/214EBACFC21144A473F91E044763662.ashx> (17. mar 2015).
20. Vigersky RA. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:320-30.
21. Chabra P, Brayman KL. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. *Stem Cells Transl Med* 2013;2:328-36.
22. Clarke WL, Renard E. Clinical requirements for closed-loop control systems. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:444-52.
23. Schmidt S, Boiroux D, Duun-Henriksen AK et al. Model-based closed-loop glucose control in type 1 diabetes: the DiaCon experience. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1255-64.