

Legemidler i praksis

Insulinbehandling ved type 1-diabetes hos voksne

Alle pasienter med type 1-diabetes mangler egenprodusert insulin og trenger substitusjonsbehandling. Behandlingen skal erstatte både manglende basal insulinproduksjon og sekresjonstoppene som normalt finnes ved måltider. De fleste pasientene behandles i dag med et basalbolusregime som muliggjør god blodsukkerkontroll og tilater fleksibel livsførsel.

Insulin skal oppbevares uten å utsettes for frost eller direkte sollys og uten å rystes for sterkt. Ampuller eller penn som er i bruk, må oppbevares ved romtemperatur, mens insulin til senere bruk må oppbevares i kjøleskap. Systematisk egenmåling av blodsukkernivå er det viktigste redskapet for å oppnå god blodsukkerkontroll. Den vanligste bivirkning ved insulinbehandling er hypoglykemi, og risikoen øker når blodsukkernivået er lavt over lang tid, jo lavere jo verre. Noen pasienter mister evnen til å kjenne følinger, men kan få den tilbake etter en periode med noe høyere gjennomsnittlig blodsukkernivå. Ved uforklarlig høyt blodsukkernivå og/eller hyppige følinger er problemet ofte overdosering med insulin.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Kåre I. Birkeland

k.i.birkeland@medisin.uio.no
Forskningssenteret
Aker universitetssykehus
0514 Oslo
og
Fakultetsdivisjon Aker universitetssykehus
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Det er over 20 000 pasienter med type 1-diabetes i Norge (1). Alle disse har manglende egenproduksjon av insulin og må behandles med insulininjeksjoner. Behandlingen skal hindre ukontrollert blodsukkerstigning med utvikling av ketoacidose, fjerne symptomer på hyperglykemi og redusere risikoen for utvikling av diabetiske senkomplikasjoner (2, 3). Det er de siste årene kommet mange nye insulinpreparater og forbedrede tekniske hjelpemidler til å justere behandlingen.

Prinsipper og preparater

Insulinbehandling ved type 1-diabetes er substitusjonsbehandling, og den tar sikte på å gjenopprette en normal fysiologisk funksjon som er tapt (4). Behandlingen skal erstatte manglende basal insulinproduksjon og bortfall av de normale sekresjonstoppene ved måltid. Normalt stiger insulinivået i plasma svært raskt etter et måltid, for så å falle tilbake til basalnivået igjen (fig 1).

På markedet finnes en rekke insulintyper med ulike farmakokinetiske egenskaper (tab 1, fig 2). Alle registrerte insulinpreparater er fremstilt bioteknologisk og har samme konsentrasjon (100 IE/ml), men andre formuleringer (avvikende konsentrasjoner, svineinsulin) kan skaffes på registreringsfritak. I tillegg til regulært humant insulin finnes modifiserte insulintyper med ulike farmakokinetiske egenskaper, som er oppnådd enten ved tilsetninger til løsningsmidlet eller ved endringer av insulinmolekylet (5).

Etter subkutan injeksjon av regulær (hurtigvirkende) insulin oppnås vanligvis maksimal plasmakonsentrasjon etter 60–90 minutter og ca. 30 minutter tidligere ved bruk av hurtigvirkende insulinanalog, som ikke danner aggregater subkutan slik regulær insulin gjør. Etter injeksjon av middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin), øker plasmakonsentrasjonen gradvis over 4–6 timer, for deretter å avta igjen over 6–12 timer. De nye langtidsvirkende insulinanalogene (glargine og detemir) har enda langsommere innsettende virkning og flattere virkningsprofil. Hurtigvirkende og middels langtidsvirkende insulin kan blandes i sprøyte før injeksjon og foreligger også i ferdige blandinger i insulinpenn (blandingsinsulin, premiks). Insulinanalogene kan ikke blandes, men det foreligger ferdigblandede løsninger av både insulin lispro og insulin aspart med middels langtidsvirkende insulinanalog.

Den blodsukkensenkende virkningen av en fast insulindose varierer mye fra injek-

sjon til injeksjon hos det enkelte individ. Dette er en av de vanskeligste og mest uforutsigbare faktorene ved insulinbehandling. Absorpsjonsstudier indikerer en variasjonskoeffisient for blodsukkensenkende effekt på minst 20–30 % for hurtigvirkende insulin og minst 50 % for NPH-insulin. Dag-til-dagvariasjon i virkningen er kanskje litt mindre for insulinanalogene. Absorpsjonshastigheten varierer noe mellom ulike regioner; den er raskest fra øvre del av abdomen, langsommere fra nedre del av abdomen og enda langsommere fra armen og låret. Andre faktorer som påvirker absorpsjonshastigheten, er injeksjonsteknikk, temperatur og fysisk aktivitet.

Insulin som ikke er i bruk, skal oppbevares i kjøleskap (2–8 °C). Ampullen eller pennen som er i bruk, oppbevares ved romtemperatur (< 25 °C) for å redusere lokalirritasjon som kan forekomme ved injeksjon av avkjølt preparat, og for å unngå temperatursvingninger som kan gi dannelse av luftbobler. Tilstrekkelig blanding av NPH-insulin og ferdigblandet insulin før injeksjon er avgjørende for å oppnå reproducerbar effekt, ettersom dette insulinet foreligger i suspensjon og ikke i løsning. Blanding oppnås best med en kombinasjon av rulling og vending av sprøyte eller penn: Risting bør unngås. Hurtigvirkende insulin og langtidsvirkende insulinanaloger er klare løsninger og trenger ikke blandes.

Injeksjonsnålene som brukes er 5–12 mm lange og ser ut til å gi samme insulinprofil i serum når injeksjonen settes subkutan. Hos pasienter som har lite subkutan fettvev, kan de lange nålene medføre intramuskulær injeksjon, noe som innebærer raskere absorpsjon og kraftigere effekt. Nålene er i utgangspunktet engangstutstyr, men nåler som brukes

Hovedbudskap

- Det finnes en rekke preparater som inneholder insulin og insulinanaloger med ulike farmakokinetiske egenskaper
- Ved insulinbehandling av type 1-diabetes bør det legges stor vekt på opplæring til egenbehandling
- Behandlingen må tilpasses den enkelte pasients behov, og pasientens preferanser for preparater og behandlingsregimer bør tillegges stor vekt

til hurtigvirkende insulin og insulinanaloger, kan brukes om igjen. Nålene skal skiftes etter hver injeksjon av NPH-insulin pga. tendens til utfelling og gjenplugging. Verken penner eller nåler skal selvsagt brukes til flere pasienter, fordi cellulært materiale kan transporteres inn i insulinampullen ved injeksjon og utgjøre en potensiell smitterisiko.

Insulinfølsomme vev trenger insulin hele døgnet. Behovet varierer, først og fremst i forhold til matinntak og fysisk aktivitet. I tillegg opplever mange at psykiske faktorer og stress påvirker blodsukkernivået direkte. Det betyr at insulinbehandlingen må tilpasses dagens gjøremål og ofte varierer fra dag til dag. For å erstatte både basalinsulin og måltidsinsulin brukes oftest hurtigvirkende insulin eller insulinanalog til hvert hovedmåltid og middels langtidsvirkende insulin eller langtidsvirkende insulinanalog for å dekke basalbehovet (basalbolusregime). Slike regimer reduserer antall insulinfølinger og bedrer langtidsreguleringen av blodsukkernivået i forhold til eninjeksjons- og toinjeksjonsregimer (6). Noen ganger kan man likevel komme til målet med enkle insulinregimer, fordi pasienten har en restproduksjon av insulin, eller fordi han eller hun lever regelmessig og tar hensyn i forhold til kost og aktivitet slik at blodsukkernivået reguleres tilfredsstillende.

Praktisk gjennomføring

I forbindelse med oppstart av insulinbehandling bør pasienten lære egenmåling av blodsukkernivået. Det bør avtales hvordan pasienten skal benytte egenmålingene tilpasset det insulinregimet vedkommende skal bruke. Man bør bruke mye tid på å informere, både muntlig og skriftlig, om hvorfor insulinbehandling er nødvendig og hvordan behandlingen gjennomføres. Spesielt er det viktig å legge vekt på behandlingens dynamiske natur, at startdosen må modifiseres etter hvert som den enkelte pasient vinner erfaring, og at dette er en livslang prosess. Når behandlingen er igangsatt, er målet for de fleste pasientene at de selv skal være i stand til å endre dosene etter behov. Det vil særlig gjelde for måltidsinsulinet (bolusdosene).

Insulin administreres med engangssprøyte, insulinpenn eller insulinpumpe. De fleste pasientene velger i dag å bruke ferdigfylte insulinpenner eller flergangspenner. Noen pasienter behandles med insulinpumpe, men slik behandling bør nok reserveres for pasienter med spesielle behov og er en spesialistoppgave som ikke vil bli nærmere omtalt her. Indikasjon for bruk av insulinpumpe er sterkt svingende blodsukkernivå med hyppige insulinfølinger, særlig om natten. Det er en tendens til økende bruk av pumpebehandling, og metaanalyser indikerer at insulinpumpebehandling kan gi bedring av blodsukkerkontrollen sammenliknet med andre regimer (7).

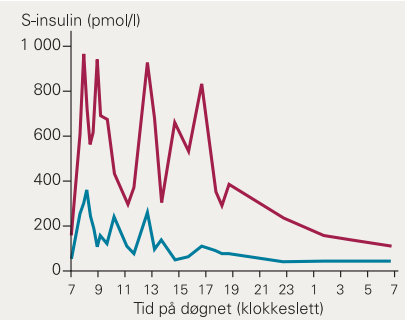
Etter start av insulinbehandling ved ny-

oppdaget type 1-diabetes vil man ofte oppleve et synkende insulinbehov, og noen ganger kan insulin seponeres helt for en kortere periode. Denne første perioden skyldes at betacellenes restproduksjon av insulin tar seg opp igjen når det høye blodsukkernivåets negative effekt på insulinproduksjon og insulinvirkning forsvinner, og kan vare fra uker til måneder. God informasjon til pasienten om fenomenet og opplæring til pasientovervåking med egenmåling av blodsukkernivå hindrer ubehagelig og alvorlig blodsukkerstigning når egenproduksjonen reduseres ytterligere.

De fleste vil i dag starte behandlingen med et basalbolusregime etter det fysiologiske prinsippet som er omtalt over. Imidlertid kan en del pasienter greie seg godt med 1–2 injeksjoner av middels langtidsvirkende insulin eller langtidsvirkende insulinanalog i denne perioden, fordi de fortsatt har egen produksjon som kan ta seg av insulinbehovet ved måltid. Man kan også starte direkte med insulinpumpebehandling, og dette er blitt vanlig ved flere barneavdelinger.

Den nødvendige døgndose av insulin varierer betydelig, men vil vanligvis ligge omkring 0,5–1,0 IE per kg kroppsvekt, mens startdosen gjerne vil være 0,2–0,4 IE per kg. Ved et vanlig basalbolusregime gis vanligvis en tredel av døgndosen som basalinsulin ved sengetid og resten som måltidsinsulin. Måltidsinsulinet fordeles på 3–5 måltider avhengig av pasientens preferanser og levesett. Dersom hurtigvirkende insulinanalog brukes som måltidsinsulin, kan dosen settes når måltidet begynner. Virketiden er så kort at hvis det går mer enn tre timer mellom injeksjonene av måltidsinsulin, trenger man ofte å sette en liten del av basalinsulinet (for eksempel en firedel) om morgenen for at pa-

Figur 1



Insulinkonsentrasjon i serum gjennom døgnet hos to friske personer. Lange piler = tidspunkt for tre hovedmåltider. Korte piler = tidspunkt for to mellommåltider. Figuren illustrerer stor forskjell i nivåene hos friske personer avhengig av insulinfølsomhet

sienten ikke skal «gå tom» for insulin. Hurtigvirkende humant insulin settes 20–30 minutter før måltidsstart og varer så lenge at det oftest er tilstrekkelig til å dekke insulinbehovet mellom måltidene.

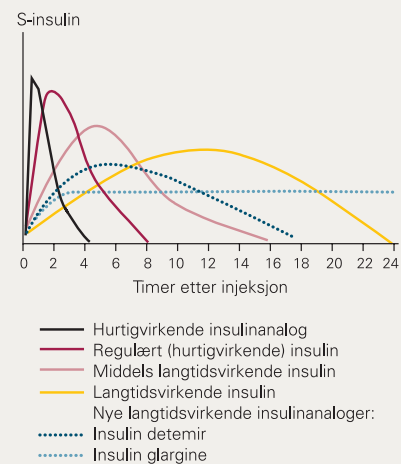
Bivirkninger

Hypoglykemi er den vanligste og mest fryktede komplikasjon til insulinbehandling. Hyppigheten varierer betydelig mellom pasienter, men pasienter med type 1-diabetes må regne med å oppleve lette insulinfølinger (hypoglykemiepisoder som de selv kan håndtere) flere ganger ukentlig. Alvorlige følinger og insulinsjokk (hypoglykemi med bevissthetstap og behov for hjelp av andre) er for de fleste pasienter sjeldent, men ble

Tabell 1 Insulintyper på markedet i Norge (juni 2005).

Type insulin	Handelsnavn	Innsettende effekt	Maksimal effekt (timer)	Virkningsvarighet (timer)
Hurtigvirkende insulinanalog	NovoRapid Humalog	10–20 min	½–2	3–5
Hurtigvirkende humant insulin	Actrapid Insuman Rapid Humulin Regular	½ time	1–3	7–9
Middels langtidsvirkende insulin (NPH)	Insulatard Insuman Basal Humulin NPH	1 ½ time	4–12	12–20
Langtidsvirkende insulin	Ultratard	4 timer	8–24	24–28
Langtidsvirkende insulinanalog	Lantus Levemir	Ikke angitt	Ikke angitt 3–14	Inntil 24 Inntil 24
Blandinger av hurtigvirkende og middels langtidsvirkende humant insulin	Mixtard 10/90, 20/80, 30/70, 40/60, 50/50 Insuman Comb 25	½ time	2–8	Inntil 20
Blanding av hurtigvirkende og middels langtidsvirkende insulinanalog	NovoMix 30 Humalog Mix 25	10–20 min	1–4	Inntil 20

Figur 2



Gjenomsnittlig insulin-konsentrasjonen i serum etter injeksjon av ulike insulin-preparater fremstilt skjematisk

rapportert av hele 26% av pasientene som ble behandlet i intensivgruppen i DCCT-studien. Gjennomsnittlig prevalens i denne gruppen var 1,9 episoder per pasient per år, og nesten halvparten av episodene inntraff om natten (8). Alle pasienter skal opplæres i symptomer på hypoglykemi. Mange synes det er en fordel bevisst å utløse en føling under kontrollerte betingelser tidlig etter oppstart av insulinbehandling. Det kan redusere frykten som mange føler når de selv skal ha hovedansvaret for behandlingen hjemme. Insulinbehandlede pasienter med type 1-diabetes bør bære med seg minst 15 g druesukker, sukkerbiter eller andre hurtigvirkende karbohydrater til bruk ved uforutsette følinger. Mange vil også ha nytte av å ha et par sett med glukagon og injeksjonsutstyr tilgjengelig, som brukes av pårørende til intramuskulær injeksjon for å bringe pasienten ut av en situasjon med alvorlig føling når det tar for lang tid å få medisinsk hjelp.

Etter noen år med sykdommen opplever noen pasienter å miste evnen til å kjenne insulinfølinger. Dette kan være svært dramatisk, fordi pasienten ikke får de vanlige adrenerge varselsymptomene på lavt blodsukker-nivå, men direkte endringer i bevissthetsnivået og eventuelt insulinsjokk uten forvarsel. De siste års forskning har vist at mange pasienter kan få tilbake følingssymptomene ved å unngå hyppige hypoglykemier. Det gjøres best ved god pasientopplæring, bruk av mest mulig fysiologiske behandlingsregimer (ev. insulinpumpe) og ev. ved å legge målet for gjennomsnittlig blodsukkernivå noe høyere en periode.

Vektøkning følger ofte etter oppstart av insulinbehandling. Mesteparten av den initiale vektøkningen skyldes at pasienten før behandlingsstart har vært i en katabol situasjon med glukosuri og ofte betydelig vekt-tap. Imidlertid kan vekten fortsette å øke i en del

tilfeller, enten på grunn av hyppige insulinfølinger med overspising eller direkte som følge av insulinets anabole virkning. I DCCT-studien økte vekten 4,75 kg mer i intensivbe-handlet gruppe enn i en gruppe med konvensjonell behandling, og personene med sterkest vektøkning hadde en uheldig utvikling av lipidprofil og blodtrykk.

En del pasienter med type 1-diabetes kan bruke mangelfull insulinbehandling bevisst som «slankemetode». Det gjelder særlig unge kvinner. Fenomenet, som kalles insulin-spyling (insulin purging), må oppfattes som en form for spiseforstyrrelse. Helsepersonell som behandler denne pasientgruppen, må være spesielt oppmerksomme på fenomenet hos pasienter som har en tendens til å være undervektige, eller som har uforklarlig dårligere blodsukkerkontroll.

Behandlingsmål

Det bør settes individuelle behandlingsmål i samråd med pasienten. Målene vil variere om man bare vil fjerne symptomer på hyperglykemi eller om det også er viktig å forebygge utvikling av diabetiske senkomplikasjoner. Behandlingsmålene bør omfatte veiledende verdier for blodsukker før og 1,5–2 timer etter måltid, antall følinger som er akseptabelt og et nivå for glykosylert hemoglobin (Hb A_{1c}). Ulike internasjonale organer angir litt ulike mål for god kontroll, og kravene skjerpes stadig. Man må imidlertid være klar over at det er en kontinuerlig sammenheng mellom risiko for senkomplikasjoner og grad av blodsukkerkontroll. Det er viktigere med individuelle mål som justeres underveis enn ideelle mål som er uopnåelige for mange.

Vanskelig regulerbar diabetes

Ved vurdering av pasienter som har uforklarlig høy Hb A_{1c} eller svært svingende blodsukkerverdier, er det nyttig å la pasientene ta en uke med intensiv blodsukkermåling før og to timer etter alle måltider, ved sengetid og kl 3–4 om natten. Man har dessuten ved mange poliklinikker fått automatiserte blodsukker-målere som måler kontinuerlig i tre døgn. Ved å gå igjennom resultatene fra slike målinger sammen med pasienten kan man få viktige tips til å justere behandlingen. I mange tilfeller skyldes den dårlige reguleringen insulinoverdosering, med hyppige, kortvarige insulinfølinger som gir etterfølgende hyperglykemi på grunn av motreguleringshormoner og overspising. Det kan gi hyperglykemi i et døgn eller mer etterpå. Bare unntaksvis trenger pasienter med type 1-diabetes høyere insulindose enn 1 IE/kg per dag. Det er også viktig for pasientene å variere stikkstedene for å unngå infiltrater (fettvevshypertrofi) som ofte gir langsom og varierende insulinoppsuging.

Den store bedring i diabetesbehandlingen skyldes først og fremst at pasientene har fått bedre kunnskap og tekniske hjelpemidler til selv å ta vare på sykdommen. Pasientenes

egne erfaringer blir i dag i stor grad trukket inn i behandlingen, noe som er av avgjørende betydning for et godt resultat (9).

Manuskriptet ble godkjent 14.9. 2005.

Jeg takker Jak Jervell og Kristian F. Hanssen for verdifulle kommentarer til manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har deltatt i kliniske legemiddelutprøvinger, mot-tatt honorar for foredrag og konsulent-tjenester samt reisestøtte fra alle de farmasøytiske firmaer som markedsfører insulin i Norge.

Litteratur

1. Stene LC, Midthjell K, Jenum AK et al. Hvor mange har diabetes mellitus i Norge? Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1511–4.
2. American Diabetes Association. Insulin administration. Diabetes Care 2004; 27 (suppl 1): 106–9.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.
4. Beck-Nielsen H. Insulinbehandling – det fysiologiske princip. Nord Med 1992; 107 247–51.
5. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl J Med 2005; 352: 174–83.
6. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003; 289: 2254–64.
7. Weisberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J et al. Insulin pump therapy: a meta-analysis. Diabetes Care 2003; 26: 1079–87.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. Am J Med 1991; 90: 450–9.
9. Christoffersen Y. Diabetes for livet. Aldri fred å få? Lev bedre med diabetes. Gjøttum: Diabetes for livet, 2004.