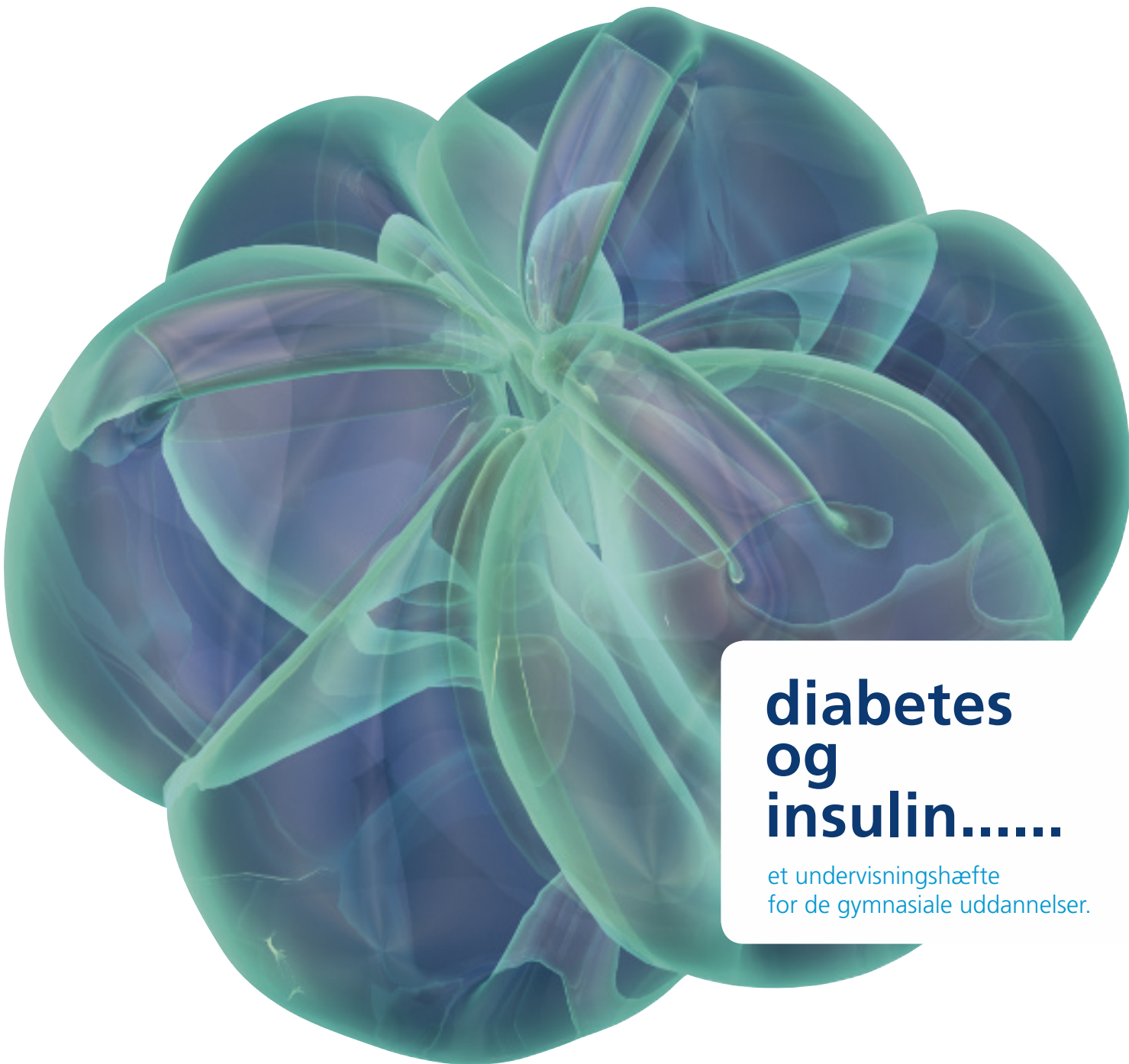




diabetes og insulin.....

et undervisningshæfte
for de gymnasiale uddannelser.

Diabetes er en hastigt voksende sygdom med alvorlige konsekvenser i form af øget sygelighed og dødelighed, hvis behandlingen ikke optimeres. Over 200.000 danskere har sygdommen, heraf ca. 21.000 type 1-diabetes, som især rammer børn og unge. Ca. 170.000 har type 2-diabetes, som typisk rammer voksne.

Det er specielt antallet af mennesker med type 2-diabetes, der er i stigning. Man taler ligefrem om en epidemi, hvor følgerne er langt større end aids-katastrofen. De sundhedsøkonomiske konsekvenser er enorme, og de ser ikke ud til at formindskes de næste 20 år. Og det er ikke kun i de rige, industrialiserede lande, at diabetes rammer hårdt. Tværtimod, flere af de lande, der topper listen, er udviklingslande. Derfor er det nødvendigt at forebygge katastrofen i det omfang, det er muligt.

Hvordan afmonterer man denne tikkende bombe, som diabetes er? Det kræver bl.a., at unge får en almen viden om, hvordan man bedst kan forebygge sygdommen i det omfang, det er muligt. En solid biologisk – naturvidenskabelig – viden er imidlertid også nødvendig mere generelt for den kommende generation. Der er brug for forskere inden for området, og det er også vigtigt, at unge mennesker har viden, så de kan forholde sig til de mange budskaber, der hele tiden kommer både fra seriøst hold og fra mere tvivlsomme reklamesponsorerede kilder.

Hæftet er skrevet specielt til elever på de gymnasiale C-niveauer til brug i biologiundervisningen suppleret med kemi, men det kan også bruges i tværfaglige sammenhænge. Nogle af afsnittene indeholder imidlertid faglig dybde til også at kunne anvendes på både B- og A-niveau. Det er skrevet af lektor, cand. scient. Dorte Hammelev i samarbejde med eksperter fra Novo Nordisk og Steno Diabetes Center. Vi håber, at dette hæfte kan være med til at øge viden om og forståelsen af diabetes og behandlingen af sygdommen.

Hæftet er gratis, og flere eksemplarer kan rekvireres ved at kontakte Novo Nordisk på tlf. 4442 6133 eller på mail: webmaster@novonordisk.com. Endvidere kan en PDF af hæftet downloades på novonordisk.dk under diabetes sektionen.

God læsning

Anders Dejgaard,
medicinsk chef, læge, dr. med.

Novo Nordisk A/S
April 2006

Ændringer i genoptryk

Vær venligst opmærksom på, at hæftet er genoptrykt i juni 2008. Dette 2. oplag indeholder enkelte rettelser i forhold til 1. oplag.

De vigtigste er: teksten til figur 1.1b; figur 1.4 er helt ændret inklusive figurtekst; spalte 1 side 7; teksten til figur 2.3; teksten til figur 4.2; side 31 spalte 1 øverst og side 34 spalte 1 andet afsnit.

Nyt diabetesmateriale online

Novo Nordisk arbejder sammen med Biotech Academy/DTU på at udvikle undervisningsmateriale, som supplerer dette hæfte. Dette materiale og andre informationer, der kan have interesse for nysgerrige gymnasiale elever kan efter marts 2009 findes på netadressen: www.biotechacademy.dk.

Indholdsfortegnelse

1. Diabetes – hvor stort er problemet?	4
Indledning	4
Hvad vil det sige at have diabetes?	5
Flere former for diabetes mellitus	6
2. Hvad ved vi om type 1-diabetes?	8
Type 1-diabetes – karakteristik	8
Årsager til type 1-diabetes?	9
Bestemte vævstyper disponerer for type 1-diabetes	9
Miljøets betydning	10
3. Hvad ved vi om type 2-diabetes?	11
Arv og miljø	11
4. Det normale stofskifte	14
Stofskiftet i korte træk	14
Forskellige celler har forskellige glukosetransportører	14
Glukosen i kropscellerne	16
5. Insulinproduktion og insulinregulering	17
De langerhanske øer	17
Insulinproduktionen i beta-cellerne trin for trin	18
Glukoseoptagelsen finder sted over flere trin	19
Regulering af glukoseoptagelsen med GLUT4	20
6. Hvordan påvirker diabetes kroppen, og hvorfor går det så galt?	21
Type 1-diabetes	21
Symptomer og behandling	23
Type 2-diabetes	24
7. Kostens betydning	26
Glykæmisk index – GI	27
Alkohol	29
8. Motion og sundhed	30
Træningens virkning på glukoseoptagelsen	31
Træningens virkning på personer med diabetes	31
Hvordan skal man træne som type 2-diabetiker	31
9. Insulinbehandling nu og i fremtiden	33
Lidt historie	33
Insulinmolekylet – produktion	34
Den hurtigtvirkende	34
Den langsomtvirkende	35
Behovet varierer	36
Insulinføling – og hvad kan man gøre?.....	36
Drømme om fremtiden	36
Bilag	38
Ordliste	39
Referenseliste	41

Forsidefoto: Molekyle af en langsomtvirkende insulinanalog (detemir).

Læs mere side 35.

Fotos på bagsiden: Forskellige insulinkrystaller. I midten en insulin-hexamer, som omtales på side 34.

1. Diabetes – hvor stort er problemet?



"Min farmor har type 2. Både min moster og far har type 1, så vi kender sygdommen i familien. Men jeg snakker ikke så meget om min diabetes. Det er bare hverdagen. Jeg vil hellere vise, at der er mange andre ting, der optager mig."

Pernille, 18 år



"Vi har type 2-diabetes i familien, og min familie ved, at jeg har diabetes, men ellers har jeg ikke sagt det til nogen."

Jeg kalder ikke mig selv patient, selv om jeg godt ved, at jeg har fået stillet en diagnose, der gælder resten af livet."

Camilla, 24 år

Indledning

Et par hurtige opslag i *Diabetes Atlas* fra 2003 fortæller, hvor stort problemet med diabetes er på verdensplan. Her fremgår det, at ca 5% af verdens voksne befolkning (20 - 79 år), svarende til ca. 194 millioner mennesker, skønnes at have diabetes – eller det, der også kaldes sukkersyge – i en eller anden form, og tallet er ikke blevet mindre siden.

Ca. 1/3 af de 194 millioner ved endnu ikke, at de er syge, fordi symptomerne i starten af sygdommen ofte er ukarakteristiske.

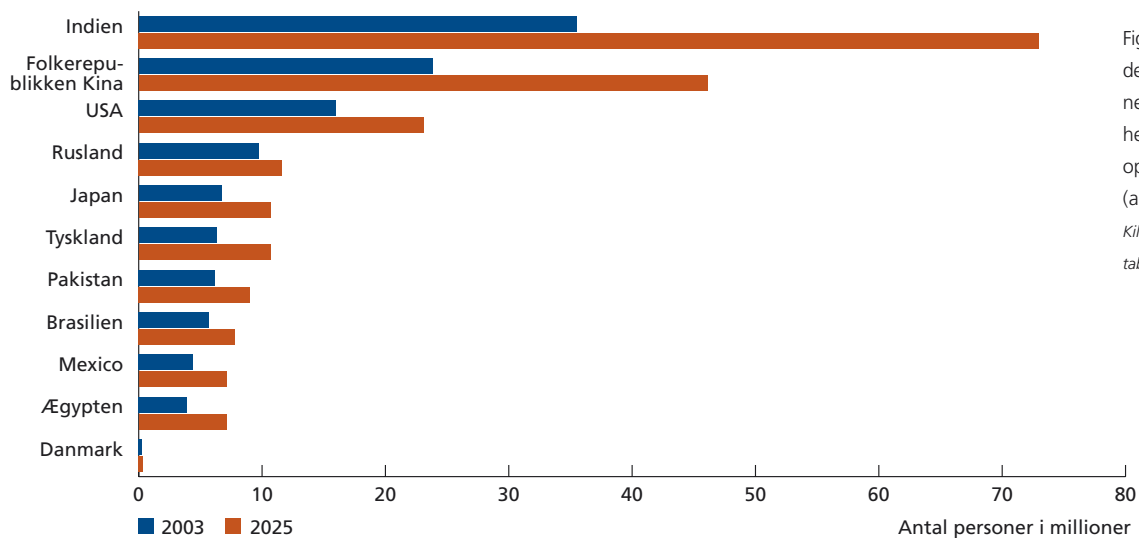
Figur 1.1a og b indeholder oplysninger om, hvilke 10 lande (Danmark er med som reference) der har flest indbyggere med diabetes. Disse mennesker får allerede, eller vil i fremtiden have behov for, en eller anden form for behandling, for at de ikke udvikler for mange af de komplikationer, som er karakteristiske for dårligt regulerede diabetespatienter. Det kan f.eks. være nedsat syn – i værste fald blindhed – nyresvigt, sår der ikke heler – i værste fald koldbrand – hjerte/karsygdomme – bl. a. blodpropper i hjerne og hjerte – og nedsat følesans i fødderne for blot at nævne nogle af komplikationerne.

Diabetes kræver dyr og livslang behandling, ellers kan det betyde en alvorligt nedsat livskvalitet og nedsat evne til at kunne

udfylde et job, og i værste fald død for disse mennesker. Flere mener, at væksten i antallet af personer med diabetes ligefrem kan beskrives som en epidemi, hvor følgerne er langt større end aids-katastrofen, og det er både i- og ulande, der rammes. De sundhedsøkonomiske konsekvenser er enorme, og de bliver sandsynligvis større de kommende år, hvis ikke man gør noget.

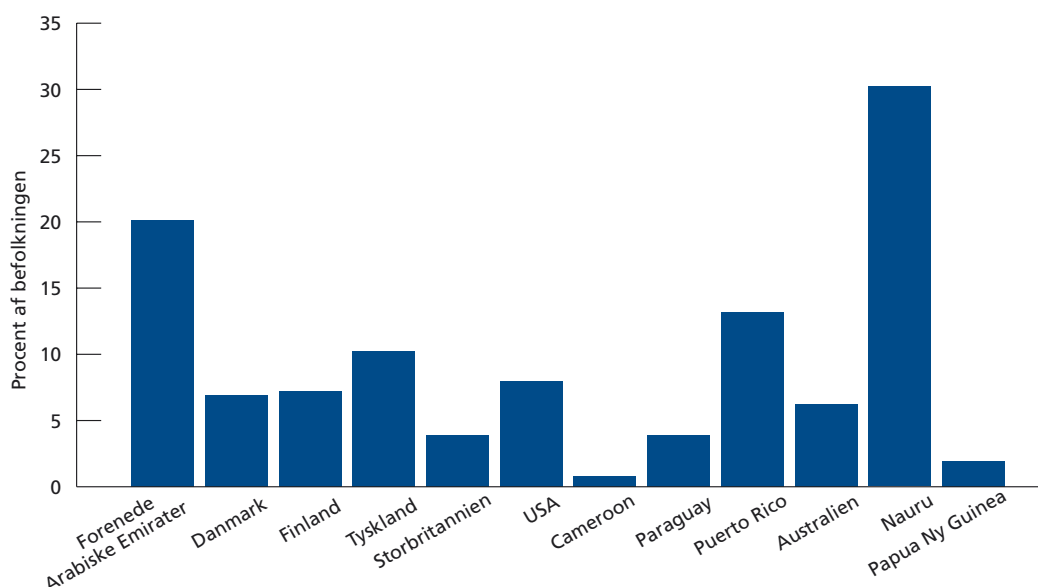
Der ofres i dag meget store summer specielt på forskning og udvikling af nye behandlingsformer – og selv om vi ved en masse om diabetes i dag, er der også meget, vi ikke ved, f.eks. ved vi meget lidt om, i hvilken udstrækning det er muligt at forebygge nogle af disse mange tilfælde. Diabetes er nemlig en række forskellige sygdomme, og der er mange forskellige årsager til diabetes, men ca. 60-70% skyldes livsstilen.

Flere af landene i figur 1.1a og b er udviklingslande, hvor der er hårdt brug for en forbedring af velfærden. Den kan meget let blive bremset af befolkningernes stigende helbredsproblemer, som kan få sundhedsudgifterne til at løbe løbsk. Det er uetisk og umenneskeligt og gør samtidig verden utryk, fordi det forøger den økonomiske uligevægt mellem rige og fattige lande. Derfor er det nødvendigt at forebygge katastrofen i det omfang, det er muligt.



Figur 1.1a. Det faktiske og det forventede antal personer med diabetes mellitus i henholdsvis 2003 og 2025 opgjort i antal voksne (aldersgruppe 20-79 år).

Kilde: Diabetes Atlas, 2003, tabel 1.3.



Figur 1.1b. Antal personer (procentvis andel i aldersgruppe 20-79 år) med diabetes mellitus. De valgte lande er repræsentanter fra forskellige verdensdele med enten høj og lav forekomst af diabetes. Se også figur 2.3.

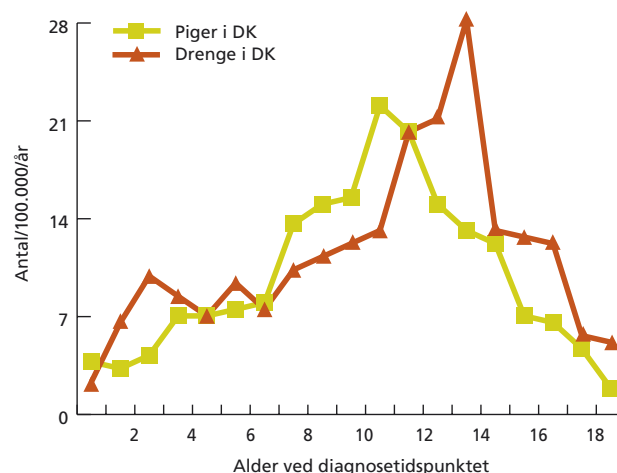
Kilde: Diabetes Atlas, 2003.

Hvad vil det sige at have diabetes?

Diabetes mellitus (DM) er en fællesbetegnelse for flere forskellige stofskiftesygdomme, hvor omsætningen af en række næringsstoffer, herunder glukose, ikke forløber, som den skal. Problemet er, at hormonet insulin enten ikke produceres i tilstrækkelig mængde – insulinmangel – eller ikke påvirker cellerne, som det skal – insulinresistens. Insulin er nødvendig for at næringsstofferne, specielt aminosyrer og glukose, kan transporteres fra blodet ind i cellerne. Hos personer uden insulinvirkning optages glukose og de andre næringsstoffer kun i meget ringe grad i kroppens celler. Derfor stiger koncentrationen af dem meget i blodet over en lang periode efter et måltid. Overskuddet af næringsstoffer vil efterhånden blive udskilt i urinen. Diabetes mellitus, sygdommens navn, er latin og betyder, 'hvad der går gennem med smag af honning' med hentydning til, at kroppen udskiller store mængder sukker i urinen, som derfor kommer til at smage sødt.

Hvis næringsstofferne ikke bliver optaget af kropscellerne, taber man sig, og på længere sigt er denne situation uholdbar og kan i værste fald betyde døden.

Hjernecellerne er specielt følsomme og skal helst have en



Figur 1.2. Debutalderen for type 1-diabetes i Danmark er en totoppet kurve. Her vises sammenhængen mellem debutalder og hyppighed for de tilfælde, hvor debutalderen er under 20 år. Det vides, at nogenlunde lige så mange først debuterer i 30-40-års alderen.

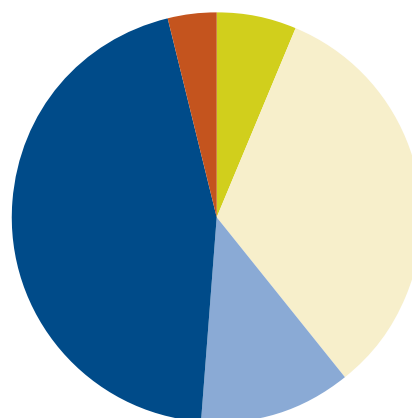
Kilde: Diabetes og Insulin, Novo Nordisk 1994.

stabil tilførsel af glukose hele tiden. De har kun glukose nok til et par minutter ad gangen, og nerveceller får kun energi fra glukose. Derfor kan de ikke tåle for store udsving i blodsukkeret. Hvis blodsukkeret f.eks. falder for meget – det kaldes også hypoglykæmi – taber man bevidstheden, fordi nervecellerne mangler energi. For højt blodsukker – hyperglykæmi – kan også være årsag til, at man mister bevidstheden som følge af syreforgiftning på grund af ændringer i blodets pH.

Flere former for diabetes mellitus

Der er flere former for diabetes mellitus, men to af formerne er mere hyppige end andre. Den ene er type 1-diabetes. Sygdommen udvikler sig i mange tilfælde i puberteten eller tidligere, som det fremgår af figur 1.2, men en del udvikler sig først i 30-40-års alderen. Type 1-diabetes er flere sygdomme med det fællestræk, at de alle er insulinkrævende. Dvs. man kan ikke overleve ret længe uden at få tilført insulin.

Type 2-diabetes udvikler sig som regel først i voksenalderen og blev derfor tidligere kaldt 'aldersdiabetes'. Det er dog en misvisende betegnelse, da flere unge og endda børn i dag udvikler type 2-diabetes. Type 2-diabetes adskiller sig fra type 1 ved ikke nødvendigvis at blive insulinkrævende, hvorimod personer med type 1-diabetes dør, hvis de ikke får tilført insulin. Type 2-diabetes behandles med fordel med kost og motion og/eller blodsukkersænkende tabletter, men ca. 50% af type 2-diabetes ender med at blive behandlet med insulin.

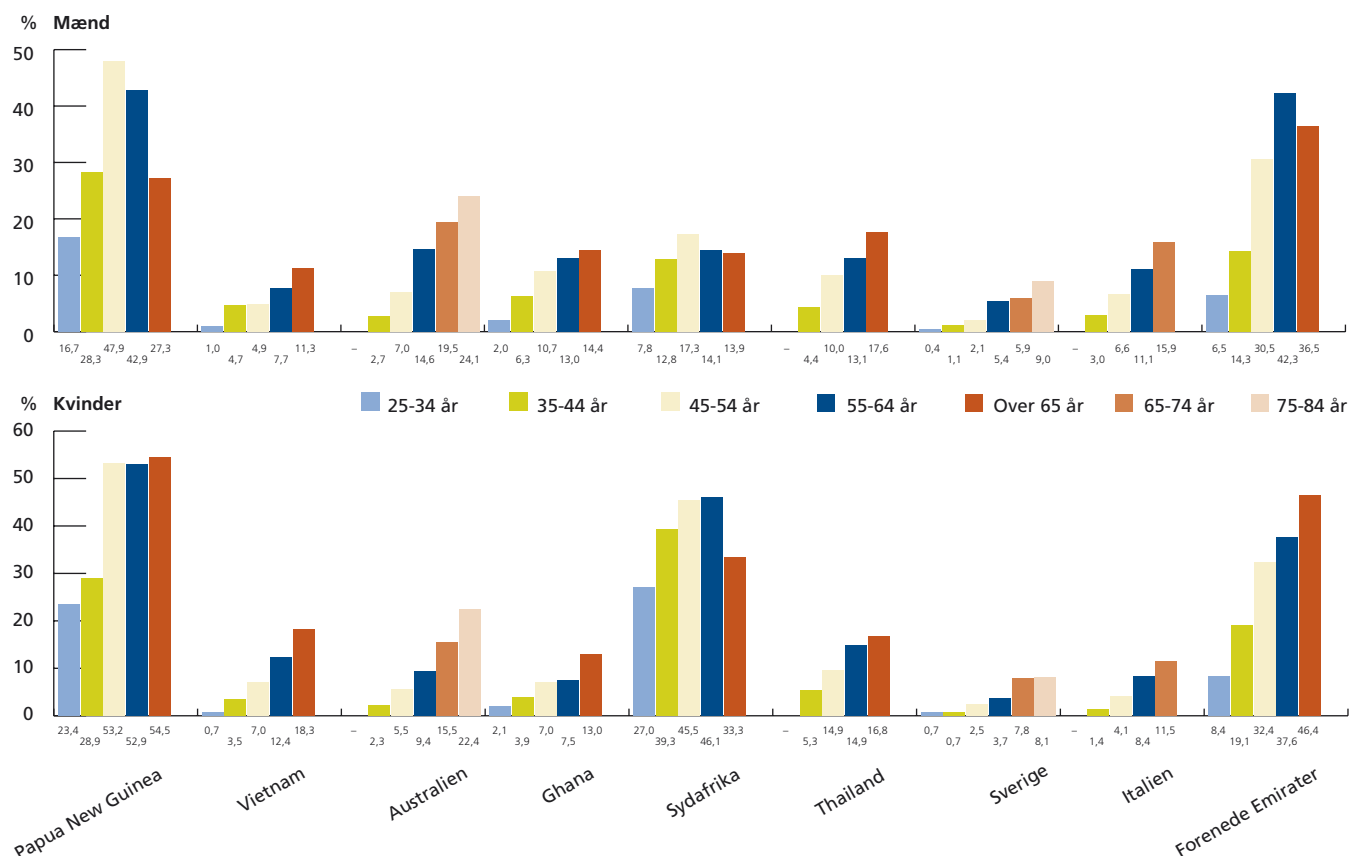


Typen af diabetes mellitus (DM)

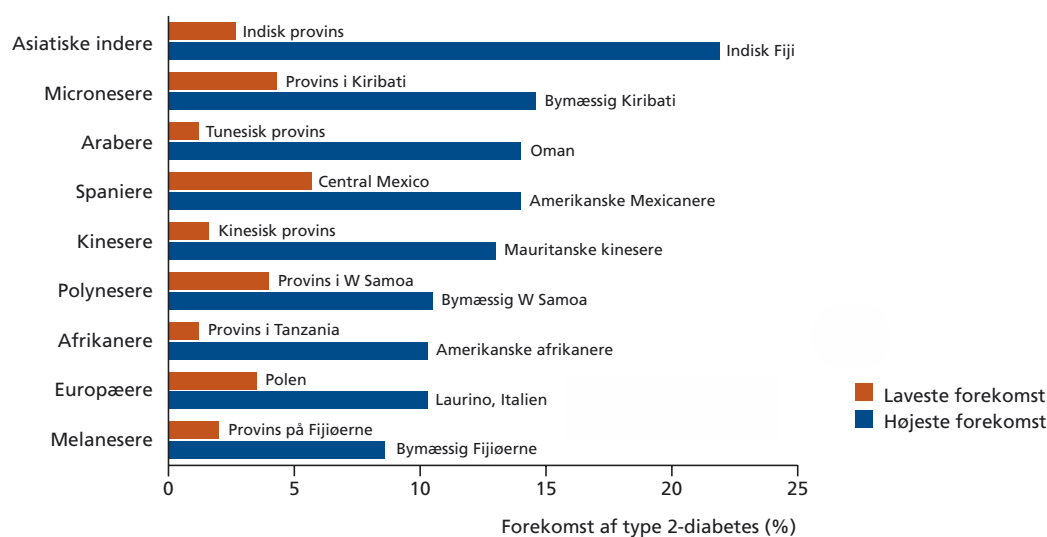
- Type 1-diabetes
- Type 2-diabetes, insulinbehandlet
- Type 2-diabetes, diæt eller tabletbehandlet
- Type 2-diabetes, endnu ikke diagnosticeret
- Andre, hver for sig meget sjældne DM

Figur 1.3. Et skøn over forekomsten af forskellige former for diabetes mellitus i Danmark. Kilde: Oluf Borbye Pedersen m. fl. 2005.

Ud over disse to former findes en række andre diabetestyper, som forekommer mere sjældent, f.eks. MODY (se side 13), eller som optræder i forbindelse med en belastning af kroppen som en graviditet, svangerskabsdiabetes. Selv om de forskel-



Figur 1.4. Det procentvise antal mænd og kvinder med diabetes mellitus i en række lande fra forskellige verdensdele. Antallet er opgjort i procent af befolkningen indenfor en række afgrænsede aldersgrupper. Tallene under de enkelte søjler angiver den procentvise andel af aldersgruppen med sygdommen. Resultaterne er indsamlede i perioden 1999 - 2003. Kilde WHO's database.



Figur 1.5. Sammenligning mellem forekomsten af type 2-diabetes blandt forskellige etniske grupper i deres eget land og som indvandrere i andre lande. Sammenligningen er opgjort i procent.

lige diabetestyper hver for sig har mange fælles træk og derfor behandles efter de samme retningslinjer, er der flere forskellige årsager til sygdommens fremkomst, hvoraf mange slet ikke kendes i detaljer.

Diabetes er progressive sygdomme. De fleste tilfælde bliver værre med årene, men hastigheden, hvormed sygdommen udvikler sig, varierer meget fra person til person – hvorfor ved vi ikke. For type 2-diabetes' vedkommende kan livsstilsændringer i retning af mere motion og sundere kost (dvs. mindre fedt) især være med til at nedsætte hastigheden for sygdomsudviklingen.

Danske tal

I Danmark har ca. 21.000 personer type 1-diabetes, mens type 2-diabetes er langt hyppigere. Her er ca. 150.000 personer i dag i behandling. Rundt regnet 110.000 af disse personer følger dagligt en speciel diæt og/eller de behandles med tabletter, der stimulerer insulins virkning. De øvrige ca. 40.000 behandles med insulin. Derudover regner man med, at andre 150.000 personer har type 2-diabetes, men de ved det ikke, for de er endnu ikke blevet diagnosticeret. Det skyldes nok, at de tidlige symptomer ikke er særligt karakteristiske, se senere. Type 2-diabetes forekommer altså næsten 15 gange så hyppigt som type 1-diabetes, hvis vi medregner de ca. 150.000 ikke diagnosticerede personer med type 2-diabetes. Tilsammen udgør type 1-diabetes og type 2-diabetes godt 96% af diabetestilfældene

(se figur 1.3). De øvrige ca. 4% er meget karakteristiske, men også meget sjældne former for diabetes. Type 1-diabetes forekommer nogenlunde lige hyppigt hos piger og drenge.

Etniske forskelle

Der er store forskelle på, hvor hyppigt diabetes forekommer i forskellige lande, som det fremgår af figur 1.4. I aldersgruppen 20-39 år er der færre end i de andre aldersgrupper. Det er hovedsageligt personer med type 1-diabetes, der fylder i denne aldersgruppe. Når der i aldersgrupperne 40-59 og 60-79 findes så mange flere personer med diabetes end i gruppen 20-39 år, er det, fordi type 2-diabetes først for alvor kommer til udtryk i disse aldersgrupper. Alt andet lige forekommer type 2-diabetes hyppigere hos ældre end hos yngre mennesker.

Etniske forskelle ses særlig tydeligt med hensyn til forekomst af type 2-diabetes, hvis man sammenligner forekomsten af dem (personer med type 2-diabetes) blandt indbyggere i et bestemt land med forekomsten blandt landsmænd, der er udvandret til et andet land. Det fremgår af figur 1.5. I langt de fleste tilfælde vil en sådan udvandring resultere i forbedrede livsvilkår. Opgørelsen på etniske grupper afspejler derfor også indirekte kulturelle forskelle som spisevaner og hvor mekaniseret et samfund er, for jo mere et samfund teknologisk er udviklet – og dermed mekaniseret – jo mindre fysisk arbejde udfører den enkelte samfundsborger. Den manglende fysiske aktivitet i hverdagen i it-samfundet er sandsynligvis den faktor, der er hovedansvarlig for fremkaldelse af insulinresistens og fedme, to faktorer, der kraftigt øger risikoen for udvikling af type 2-diabetes. Mere om dette i de efterfølgende kapitler. ■

2. Hvad ved vi om type 1-diabetes?



"Jeg kan godt huske, da jeg fik diagnosen. Jeg var 10 år og følte mig syg, men troede det bare var en forkølelse. Det var skræmmende at få at vide, at jeg skulle leve med diabetes resten af livet.

Så kom jeg på Steno, hvor jeg fik taget en blodprøve og en urinprøve. Jeg lærte også at stikke mig selv – det var også godt på de her børnedage at møde andre med de samme problemer."

Pernille, 18 år

Type 1-diabetes – karakteristik

Personer med type 1-diabetes skal dagligt have tilført insulin for at kunne leve og opretholde et normalt stofskifte, fordi de selv er holdt op med at producere det. Det er de, fordi deres insulinproducerende beta-celler i bugspytkirtlen¹ er blevet ødelagt. Et vigtigt element i at forstå type 1-diabetes er netop, at sygdommen er resultatet af en såkaldt autoimmunreaktion, hvor kroppens eget immunforsvar ødelægger beta-cellerne. Ofte kan man lokalisere bestemte antistoffer rettet mod disse celler i blodet hos personer, hvor man har nydiagnostiseret

type 1-diabetes. De symptomer, der kunne lede mistanken hen på, at en person er ved at udvikle type 1-diabetes er træthed, vægttab, tørst og hyppige vandladninger. Vægttabet skyldes, at næringsstofferne ikke kan transporteres fra blodet ind i cellerne. Tørst og hyppige vandladninger skyldes, at blodet på grund af det høje sukkerindhold af osmotiske årsager trækker vand ud af kropscellerne og igen af osmotiske årsager udskiller mere væske gennem nyrene. Det resulterer i dehydrering af kroppen. Træthed, der er et mere alment symptom, er sandsynligvis resultatet af alle de nævnte faktorer.

Årsagssammenhænge

Hvilke muligheder har man, når man gerne vil løse 'gåden' om diabetes? Der er ikke andet at gøre end at indsamle data efter de naturvidenskabelige undersøgelsesprincipper og derefter forsøge at sætte dem i relation til hinanden. Hvis bestemte datasæt ser ud, som om de ændrer sig parallelt, må man derefter i gang med at finde ud af, om der også er en årsagssammenhæng mellem dem, for det er jo ikke altid tilfældet. Her er et lille eksempel, der kan belyse dette:

Storken er en let genkendelig fugl, og derfor har man hvert år i mange år talt, hvor mange storker der var og er i Danmark. Andre opgør årligt antallet af barnefødsler. Sammenligner

vi nu antallet af storker med antallet af barnefødsler i årene 1930-1970, vil man opdage, at begge kurver falder, og de to kurver følges ad. Betyder det så, at antallet af fødte børn har noget at gøre med antallet af storker?

Når man skal undersøge mennesker, er man meget ofte henvist til at sammenligne befolkningsgrupper, fordi man jo ikke kan lave forsøg med mennesker. De er så udvalgt, så de fungerer som kontrolgruppe for hinanden, dvs. de er ens med undtagelse af en bestemt faktor – den, man gerne vil undersøge. Men problemet med den slags undersøgelser er, at to befolkningsgrupper aldrig er totalt ens bortset fra en enkelt faktor.

¹ Læs om beta-cellerne og insulin i kap. 3 og 4

De næste afsnit er eksempler på, hvilke veje man er gået for at beskrive og dokumentere, hvad der kan være årsag til udvikling af diabetes.

Årsager til type 1-diabetes?

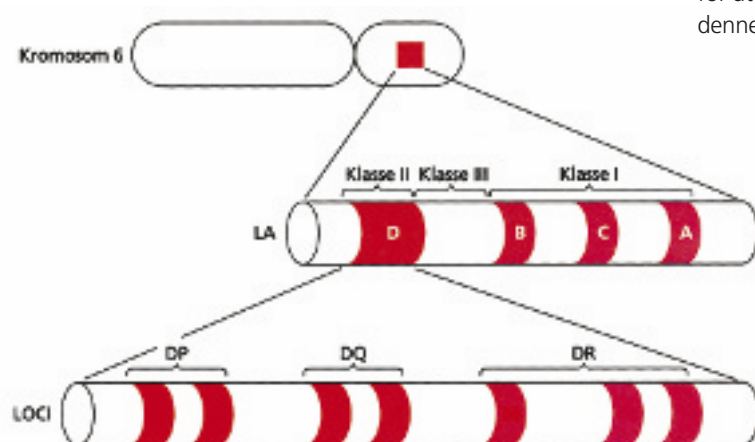
Årsagerne til sygdommen er langt fra fuldt klarlagt, men både arv og miljø spiller en rolle. Der er tale om en sygdom, hvor flere gener er involveret på en ikke helt klarlagt måde, og for miljøfaktorernes vedkommende har man kun forskellige hypoteser at gå efter. Det betyder alt i alt, at type 1-diabetes er en sygdom, som skyldes en kombination af forskellige arvelige og miljømæssige faktorer med følgende resultat: tab af beta-celler og dermed tab af muligheden for at producere insulin.

Bestemte vævstyper disponerer for type 1-diabetes

Man har længe vidst, at gener i det såkaldte MHC²-system (eller HLA³, som det også kaldes) spiller en vigtig rolle i udvikling af type 1-diabetes. Systemet består af en række tæt koblede gener, der sidder på den korte arm af kromosom 6. Dette system af gener koder for vævstypeantigener (et karakteristisk mønster af glykoproteiner, der sidder i cellemembranen).

Generne i MHC-systemet kan inddeles i forskellige klasser, og her samler interessen sig om klasse II-gener (figur 2.1), som har mange forskellige alleler. F.eks. har 95% af folk med type 1-diabetes af europæisk afstamning enten allelen DR-3 og/eller DR-4. 50% af kontrolgruppen, dvs. europæere som ikke har type 1-diabetes, har samme kombination af DR-3 og DR-4. Allelerne DQ-2 og DQ-8 ser ud til at disponere for type 1-diabetes, hvorimod DQ-6 og DQ-18 beskytter mod, at man udvikler sygdommen. Sandsynligvis skal man ind og undersøge hele basesekvensen i de forskellige alleler for at blive klogere. Generne har bl.a. noget med cellernes overfladestruktur at gøre, og en lille ændring af disse kan have betydning.

I familier med type 1-diabetes har man undersøgt arvegangen for udviklingen af sygdommen. Som det fremgår af figur



Figur 2.1. Kort over MHC-klasse II-genernes placering på kromosom nr. 6.

2.2, er risikoen for at udvikle type 1-diabetes ikke særlig stor, selv om en nær slægtning har sygdommen. Men arvegangen er ikke helt let at gennemskue, for i 85% af tilfældene udvikler en person type 1-diabetes, selv om ingen andre i familien har sygdommen. Generne i MHC-systemet er langt de mest afgørende for genetikken bag udviklingen af type 1-diabetes. Man regner med, at de er medvirkende årsag i ca. 50% af tilfældene.

	Type 1-diabetes	Type 2-diabetes
Enæggede tvillinger	50%	90-100%
Tvæggede tvillinger	5-10%	20-40 %
Søskende	6%	20-40%
Børn/forældre	5%	0-40%
Danskere i almindelighed	0,4%	5-10%

Figur 2.2 Risikoen for at udvikle diabetes, både type 1-diabetes og type 2-diabetes, opgjort i procent.

Kilde: John K. Davidsen. *Clinical Diabetes Mellitus 3. udg. 2000 Theme.*

Hvordan diagnosticeres diabetes?

Selve diagnosen stilles ved en såkaldt glukosebelastningstest. Det foregår ved, at personen, der skal undersøges, indtager ren glukose i flydende form, efter at have fastet i 12 timer. Indtagelsen skal være afsluttet i løbet af fem minutter. Voksne drikker 1 g glukose pr. kg legemsvægt eller max. 75 g opløst glukose. Børn drikker 1,75 g glukose pr. kg legemsvægt. (Se evt. også figur 7.1 side 27). Blodglukosekoncentrationen måles efterfølgende i to timer, hvert 15. minut den første time, derefter hver halve time.

Hos raske skal blodglukosekoncentrationen målt efter to timer være under 7,0 mmol/L. Personer med en totimers blodglukosekoncentration på mellem 7,0 og 11 mmol/L har såkaldt 'nedsat tolerance'. Denne gruppe af personer har stor risiko for at udvikle diabetes i fremtiden. Derfor er det vigtigt at følge denne gruppe tæt. Har man over 11 mmol/L har man diabetes.

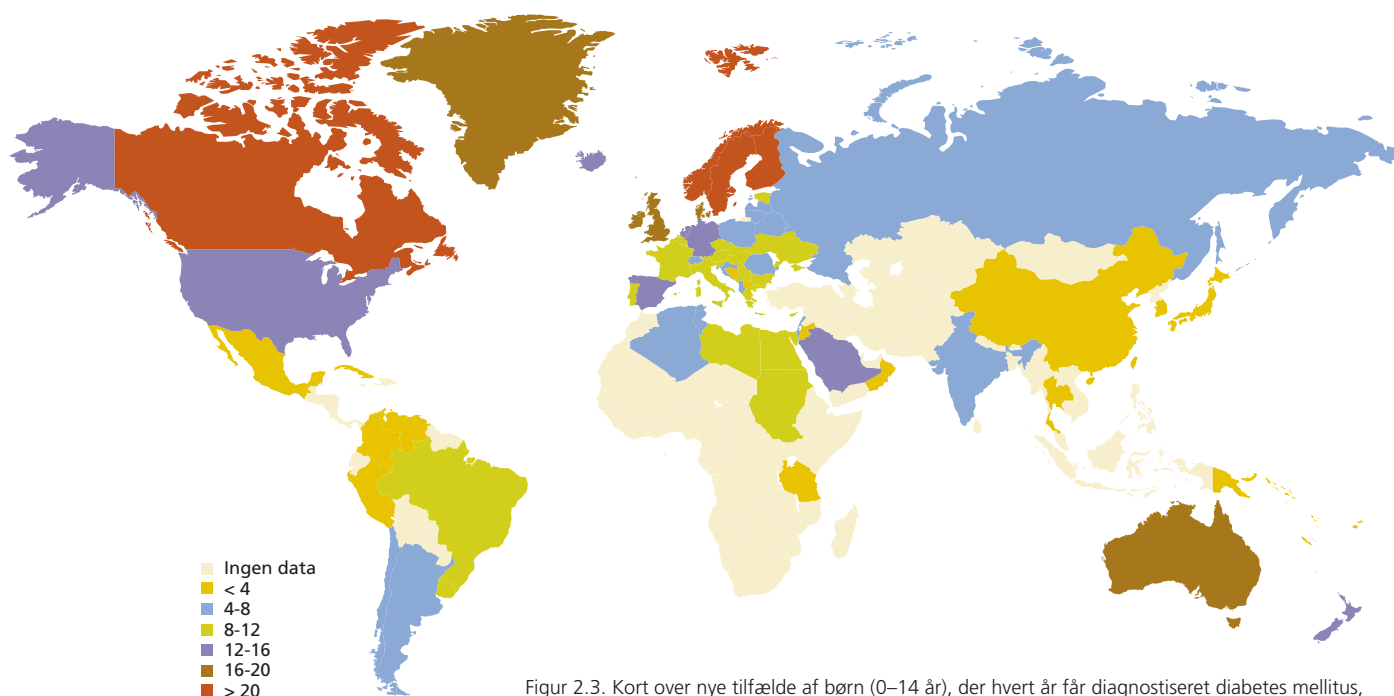


² MHC står for Major Histocompatibility Complex

³ HLA står for Human Leucocyte Antigen

Forekomsten af type 1-diabetes varierer meget

Der er store forskelle på, hvor hyppigt type 1-diabetes forekommer forskellige steder i verden. Nogle befolkningsgrupper har derfor større risiko for udvikling af type 1-diabetes end andre. Figur 2.3 viser forskellene. Om de skyldes arv, miljø eller begge dele, vides ikke.



Figur 2.3. Kort over nye tilfælde af børn (0–14 år), der hvert år får diagnosticeret diabetes mellitus, målt i antal tilfælde pr. 100.000 børn pr. år. (Se også figur 1.1b). Kilde: Diabetes Atlas, 2003.

Miljøets betydning

Genetikken har vi altså ikke rigtig styr på, bl.a. fordi mange, der udvikler type 1-diabetes, har den samme allel-kombination som personer, der ikke udvikler diabetes. Og det går heller ikke alt for godt med at forklare miljøets betydning. Her er imidlertid nogle eksempler på, hvilke hypoteser man har forfulgt uden med sikkerhed at kunne sige så meget om en egentlig årsagssammenhæng, og det er heller ikke alle hypoteserne, der er blevet bekræftet. Når de alligevel er medtaget her, er det, fordi de giver en fornemmelse af, hvordan man tænker, når man forsøger at finde en årsagssammenhæng. I søgelyset er forskellige virus, tidlig introduktion af komælk, nitrosaminer, mangel på D-vitamin og årstiden.

Hypotese 1: Virus

Hypotesen om, at virusangreb måske kan ses som en faktor for udvikling af type 1-diabetes, diskuteres meget, men der mangler data, der kan vise en egentlig årsagssammenhæng. To undersøgelser, en finsk og en svensk, viser, at antallet af personer, der får henholdsvis fåresyge, røde hunde og/eller mæslinger, er blevet lavere i disse to lande. Spørgsmålet er så, om det er, fordi der vaccineres mod disse sygdomme. De refererede undersøgelser anfører, at der muligvis er en sammenhæng mellem de færre tilfælde af de nævnte børnesygdomme og antallet af type 1-diabetestilfælde, som vitterligt er faldet i de to lande

siden indførelsen af vaccinationen. Betydningen af disse resultater er meget omdiskuterede

Hypotese 2: Komælk

Komælk har længe været i søgelyset, specielt er mælkeproteinet casein under mistanke. Tarmen er i de første måneder efter fødslen meget 'stormasket', dvs. dele af mælkeproteiner, der ikke er nedbrudt til aminosyrer, kan også passere tarmvæggen og overføres til blodet, og fremmede proteiner i blodbanen giver anledning til en immunologisk reaktion mod disse proteiner. Se evt. også figur 6.1, side 22. Om hypotesen holder, vides ikke.

Hypotese 3 og 4: Nitrosaminer og D-vitamin

To undersøgelser – en svensk og en finsk – har kunnet påvise, at indtagelsen af nitrosaminrig kost forøgede risikoen for at udvikle type 1-diabetes i barneårene. Dette resultat blev støttet af en anden undersøgelse, der viste sammenhæng mellem nitrat i drikkevand og en forøgelse af type 1-diabetestilfældene. En europæisk undersøgelse godtgjorde sammenhæng mellem for lille D-vitamin-indtagelse i barneårene og udvikling af type 1-diabetes. Årsagsfølgen kan man kun gisne om. Andre forskere har imidlertid ikke kunne bekræfte denne sidste hypotese. ■

3. Hvad ved vi om type 2-diabetes?

“Jeg var på hospitalet i anden anledning og fik så at vide, at jeg havde type 2-diabetes. Det anede jeg ikke, for jeg havde ikke haft nogen symptomer. Jeg havde et vægttab inden, og jeg troede, at det var fordi jeg gjorde noget for at tabe mig. Senere fik jeg at vide, at det godt kunne være et symptom.”

Camilla, 24 år



Vi ved, at der er tale om flere forskellige sygdomme. Personer med type 2-diabetes har det til fælles, at deres kropsceller har en nedsat evne til at optage glukose fra blodet, selv om insulinproduktionen ofte er rigelig. De har insulinresistens. Med tiden går kroppens insulinproduktion dog ned hos disse personer. Noget af glukosen – og andre næringsstoffer – udskilles derfor i urinen, og nu ligner situationen den, der kendes hos en person med en ubehandlet type 1-diabetes. Det er dog sådan, at personer med type 2-diabetes ikke på samme måde er afhængige af insulin som personer med type 1-diabetes.

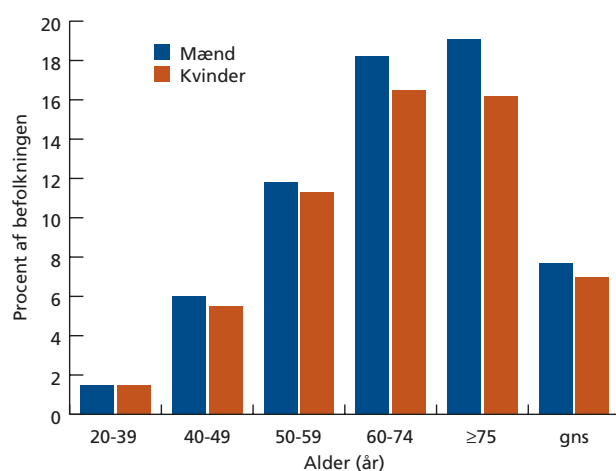
Type 2-diabetes udvikler sig ikke sjældent helt uden karakteristiske symptomer. F.eks. har personer med type 2-diabetes måske kun registreret, at de har været mere trætte end sædvanligt, og sygdommen registreres først på et tidspunkt, hvor forskellige skader på andre væv er begyndt at vise sig. Det kan være sår på fødderne, der ikke vil læges, nedsat syn, blodprop i hjertet eller hjernen eller andre åreforkalkningssygdomme. Eller de har flere infektionssygdomme end normalt. Skønsomt har personen så haft type 2-diabetes i 6 til 10 år. Diagnosen stilles ved en glukosebelastningstest, se side 9.

Gruppen af personer med type 2-diabetes er meget forskellig. Tidligere kaldte man sygdommene for aldersdiabetes, og rigtigt er det, at sygdommene som regel først kommer til udtryk efter puberteten i modsætning til type 1-diabetes, men samtidig udvikler flere og flere sygdommen i tredive- og fyrrerne og dermed ikke just kan betegnes som ældre. Der er desuden på det seneste flere eksempler på, at også børn udvikler type 2-diabetes.

Arv og miljø

Arv

Som det fremgår af figur 2.2, spiller arven en stor rolle i ud-



Figur 3.1. Procentvis forekomst af amerikanske kvinder og mænd med type 2-diabetes opgjort på forskellige aldersgrupper.

viklingen af type 2-diabetes, måske også meget større end for udviklingen af type 1-diabetes, men sygdommens genetik er yderst kompleks og vanskelig at forstå, for mange af de involverede gener bidrager kun lidt til den arvelige disposition.

Ud fra de seneste 10-15 års forskning, tegner der sig et billede af type 2-diabetes som en sygdom, der ikke har en klart gennemskuelig arvegang. Den arvelige disposition ser ud til at være fordelt på mange varianter – alleler, som vi også kalder dem – i mange gener. Generne er hver for sig ikke sygdomsfremkaldende. Det, der er afgørende for, om man bliver syg, er en uheldig kombination af alleler i samspil med uheldige livsstilsfaktorer, specielt for lidt fysisk aktivitet og for meget fed mad som tidligere nævnt.

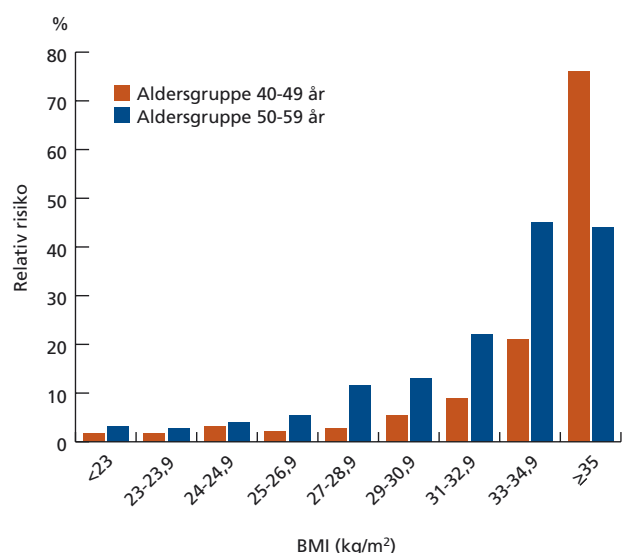
Konkret vil forskningen i type 2-diabetes og genetik forment-

lig føre til, at det inden for en tidshorisont på omkring 15 år bliver muligt at kortlægge vores genetiske risikoprofil for at få type 2-diabetes. Status for øjeblikket (sep. 2005) er, at der er påvist otte hyppigt forekommende variationer i otte forskellige gener, som øger risikoen for at udvikle type 2-diabetes. Engang i fremtiden vil den praktiserende læge – eller andre – kunne tage en blodprøve, hvorfra man oprenser DNA. Herefter undersøges DNA'et ved hjælp af en DNA-chips, med alle kendte varianter af type 2-diabetes-generne (tjek evt. DNA-chips, i din lærebog, eller konsulter internettet). I løbet af få minutter bliver der udskrevet en profil, der fortæller, om den pågældende har arvet en uheldig kombination af genvarianter, som giver høj risiko for at udvikle type 2-diabetes i det forkerte miljø. Det gode ved budskabet er, at man ikke sygeliggør personen, men vedkommende får mulighed for at få en personlig risikovurdering, som forhåbentlig vil være topmotiverende for at vælge en livsstil og adfærd, der gør, at personen aldrig udvikler diabetes. Ved på den måde at få konkrete oplysninger om egen sygdomsrisiko, håber man, at befolkningen i højere grad kan motiveres til at forebygge type 2-diabetes.

Miljø

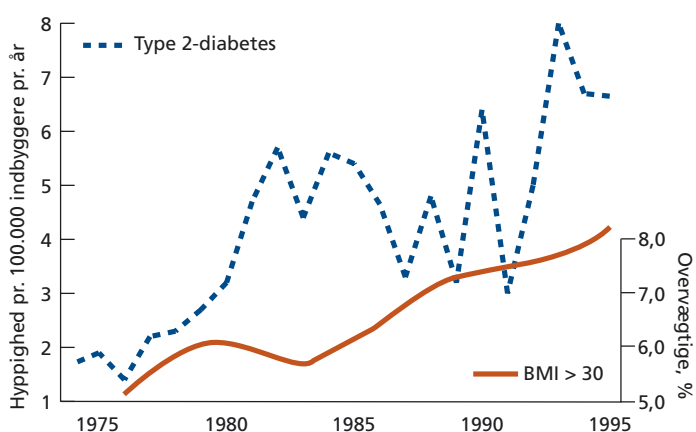
Type 2-diabetes opstår som sagt næsten altid ved et samspil mellem en uheldig kombination af hver for sig lidt dårligt fungerende gener og en forkert livsstil med overvægt, for fedt kost og for lidt motion. Vi ved nemlig, at specielt manglende motion fremmer insulinresistens.

Over-, normal- og undervægt kan udtrykkes som BMI, Body Mass Index, der beregnes ved at dividere vægten målt i kg med



Figur 3.2. Sammenhæng mellem BMI, alder og risiko for at udvikle type 2-diabetes.

højden x højden målt i m. BMI bør normalt ligge mellem 18 og 25, hvis der ikke er særlige forhold til stede f.eks. meget kraftig muskelmasse, som veltrænede unge undertiden har. Som det fremgår af figur 3.2, giver BMI over 30 meget stor risiko for udvikling af type 2-diabetes. At det er tilfældet, viser en japansk



Figur 3.3. Sammenhæng mellem forekomsten af type 2-diabetes og fedme (BMI > 30) hos japanske skolebørn i årene 1975-1995.

undersøgelse, hvor hyppigheden af skolebørn med type 2-diabetes er fulgt over en årrække og sammenholdt med hyppigheden af BMI på over 30, figur 3.3.

Evolutionshypotese

I et forsøg på at forstå hvorfor de genvarianter, som disponerer for type 2-diabetes, er så udbredte i befolkningen, er der opstillet en såkaldt evolutionshypotese. Vores gener har formentlig ikke ændret sig væsentligt siden stenalderen. Det har til gengæld indretningen af vores samfund, specielt i løbet af de sidste relativt få generationer. Ifølge hypotesen, der stammer fra 1960'erne, er vi biologisk som jægere og samlere i stand til at kunne overleve en vekslen mellem perioder med rigelig mad – om sommeren på vores breddegrader – afløst af perioder med fødeknapthed og sult – om vinteren hos os. De personer og slægter, der var bedst egnede til at opbygge fedtdepoter i kroppen, så de kunne overleve vinteren uden sygdom og død – gode energi-økonomer kunne man kalde dem – er ifølge teorien også dem, der har overlevet og fået børn helt op til vores tid. I dag efterkommer vi sandsynligvis ligesom dengang trangen til at spise, hvis vi føler sult, for generne, der har med den komplekse sultregulering at gøre, har sikkert heller ikke ændret sig grundlæggende. Den anden udfordring, vi har i it-samfundet, er naturligvis manglen på fysisk arbejde. Hvis man både altid spiser, når man er sulten, og ikke bevæger sig, får man en rigtig god 'energiøkonomi' – der bliver lagt på lager. Det resulterer i overvægt, ja fedme som belaster de insulinproducerende celler i bugspytkirtlen i en sådan grad, at mange udvikler for højt blodsukker, for meget fedt i blodet og for højt blodtryk, alt sammen noget der kendetegner personer med type 2-diabetes. Med andre ord. Gen-allelerne, som det i mange generationer har været positivt at være i besiddelse af, er i vores samfund blevet en belastning – og direkte sygdomsfremkaldende som følge af det ændrede miljø. Figur 1.5 illustrerer dette. Det får også betydning for at forstå de mange type 2-diabetestilfælde blandt oprindelige folk, som indtil nu har levet i ekstreme miljøer, se senere i kapitlet.

Måske er hyppigheden af måltider også vigtig. Danske forskere, som beskæftiger sig med genaktivitet i forbindelse med kost af forskellig slags, overvejer, om det måske er sådan, at vi

slet ikke er bygget til, at så mange af vores stofskiftedegener hele tiden udtrykkes. Måske er det en medvirkende årsag til, at der opstår en ubalance i cellerne, der leder til fejl i insulin-signaleringen i cellerne, når næringsstofferne skal optages.

Motion

Den sidste faktor – manglende motion – er måske den allervigtigste af miljøfaktorerne, for man kan godt få type 2-diabetes, selv om man er åleslank, men over 80% med type 2-diabetes er overvægtige og har dårlig kondition, dvs. de motionerer for lidt. Manglende motion resulterer i insulinresistens, dvs. at den insulin, kroppen producerer, ikke sender signaler ind i kropscellerne – specielt muskelcellerne – og derfor kan disse celler ikke optage glukosen fra blodet. Mere om dette i kapitel 8.

Oprindelige folk

Grønlændere, indianere i Canada og aboriginer i Australien er alle karakteristiske ved at være folk, der har overlevet ekstreme livsvilkår med bl.a. en meget svingende kosttilførsel. I perioder, hvor fangsten har været god, har de kunnet spise sig mætte dagligt, i andre perioder har de sultet. Der er ingen tvivl om, at der er sket en udvælgelse, så kun de, der kunne klare disse barske levevilkår, har overlevet. Mange fra disse oprindelige folk har i løbet af ganske få generationer tilpasset sig vestlig levevis, dvs. rigeligt at spise hver dag, måske for fed mad og et arbejde, der ikke kræver ret meget hårdt arbejde. Hos dem er forekomsten af type 2-diabetes forøget voldsomt – også mere end hos deres andre landsmænd. I Canada har mellem tre og fem gange så mange indbyggere af indiansk afstamning type 2-diabetes som indbyggerne af europæisk afstamning. I Australien er forekomsten af type 2-diabetes blandt aboriginer ca. 22%. Ca. 6% af europæiske australiere har i gennemsnit type 2-diabetes. Dermed hører de australske aboriginer til blandt de befolkningsgrupper, der har procentvis flest personer med type 2-diabetes, kun overgået af Ny Guineas melanesiske befolkningsgruppe, der er bosat i byer (37%), mikronesier bosat på Nauru (40%) og pima-indianerne bosat i USA (næsten 50%).

Før 1980 havde ingen grønlandere i Grønland type 2-diabetes. Det har imidlertid ændret sig, som det fremgår af et studie fra 2004. Her er undersøgt grønlandere med grønlandske aner (inuit-aner) dvs. med mindst én forælder af grønlandsk afstamning. Personer fra tre forskellige områder er undersøgt: 1. Nuuk (Grønlands hovedstad), hvor man kost- og motionsmæssigt

lever meget vestligt, 2. Qasigiannuit, en by på Grønlands vestkyst – med vestlig inspireret levevis blandet med gammel fangerlevevis og 3. fire små bygder i det nordligt beliggende Uummannaq-distrikt, hvor alle lever af fangst og fiskeri. Figur 3.5 viser, hvor hyppigt type 2-diabetes forekommer blandt de undersøgte. Der er desuden undersøgt en hel række livsstilsfaktorer som spisevaner, herunder hvor hyppigt sælkød og frisk frugt indtages, alkoholforbrug og motion. Dertil kommer målinger af vægt, BMI, blodtryk og blodets indhold af fedt, glukose og kolesterol.

De fundne resultater er overraskende på flere måde. For det første havde man forventet flere diabetestilfælde i Nuuk end i Uummannaq-distriktet, fordi vestlig levevis er meget mere fremherskende i Nuuk end i Uummannaq. Forklaringen er ikke nærliggende, men undersøgelsens forfattere hælder til den anskuelse, at der er tale om indavl i Uummannaq. I Nuuk har blandede ægteskaber været meget mere udbredte – også i flere generationer – end i Uummannaq, hvor det næsten ikke forekommer.

Grønlænderne, der indgik i undersøgelsen, har i gennemsnit lavere blodtryk og lavere kolesterolkoncentration i blodet, og der skal tilsyneladende mindre til, før de udvikler type 2-diabetes. Det kunne være en tilpasning til det hårde liv i Arktis, hvor inuit, som havde evnen til at lagre og forbrænde fedt, havde en bedre chance for at overleve. I et moderne samfund med stillesiddende arbejde og fri adgang til mad vil de samme personer derimod have risiko for fedme, nedsat følsomhed for insulin og type 2-diabetes.

Desuden var det også forventet, at hyppigheden af type 2-diabetes blandt grønlandere, der bor i Danmark, var meget højere end i Grønland, fordi den vestlige levevis igen er meget mere fremherskende her i landet end i Grønland. En forklaring kunne imidlertid være, at grønlandere, specielt kvinderne, har et lavere BMI end danske kvinder i gennemsnit. Desuden er grønlandere i Danmark i højere grad resultatet af blandede ægteskaber end grønlandere i Nuuk er. Derved kommer de særlig grønlandske gener for bedre overlevelse under ekstreme forhold heller ikke til at spille den samme afgørende rolle som for grønlandere på Grønland.

MODY

MODY, der står for Maturity Onset Diabetes of the Young, er en helt specifik form for diabetes, hvor man kender arvegangen. Den udgør ca. 3% af alle diabetestilfælde. Indtil nu er der beskrevet mutationer i seks forskellige gener, der har med sygdommen at gøre. Den nedarves dominant, hvilket betyder, at der er 50%’s risiko for, at børn udvikler sygdommen i familier, hvor de relevante sygdomsgener optræder. Personer med MODY producerer insulin i beta-cellerne, men insulinen kan ikke udskilles tilstrækkelig hurtigt eller i tilstrækkeligt store mængder. Der er imidlertid stor forskel på, hvor alvorlig sygdommen bliver, afhængig af hvilke sygdomsgener der er til stede. Den værste form er MODY 3, som samtidig udgør ca. 80% af alle MODY-tilfældene. Den udvikler sig typisk før 25-års alderen, og personer med MODY er altid slanke. Behandlingsmæssigt kan MODY ofte reguleres med kostændringer, motion eller tabletter, som fremmer insulinudskillelsen. ■

By/boplads	Antal undersøgte	Forekomst af T2D
Nuuk	337	9,5%
Qasigiannuit	403	8,2%
Uummannaq-distrikt	154	14,5%
Grønlændere i Danmark	mange	12%
Danskere i Danmark	mange	ca. 6%

Figur 3.5. Hyppigheden af type 2-diabetes i grønlandske befolkningsgrupper, der har mere eller mindre 'vestlig' levevis. Til sammenligning er tal for type 2-diabetes i Danmark indsat.

Kilde: Marit E. Jørgensen et al. 2002 og Poul-Erik Philbert 2003.

4. Det normale stofskifte

Stofskiftet i korte træk

Stofskiftet er de processer, som foregår, når næringsstoffer og ilt er kommet ind i kroppen. Nogle stoffer nedbrydes, hvorved der frigøres energi, andre stoffer bygges om efter kroppens behov. Hvis vi ser bort fra fordøjelsesprocesserne, så foregår langt de fleste stofskifteprocesser i de enkelte kropsceller.

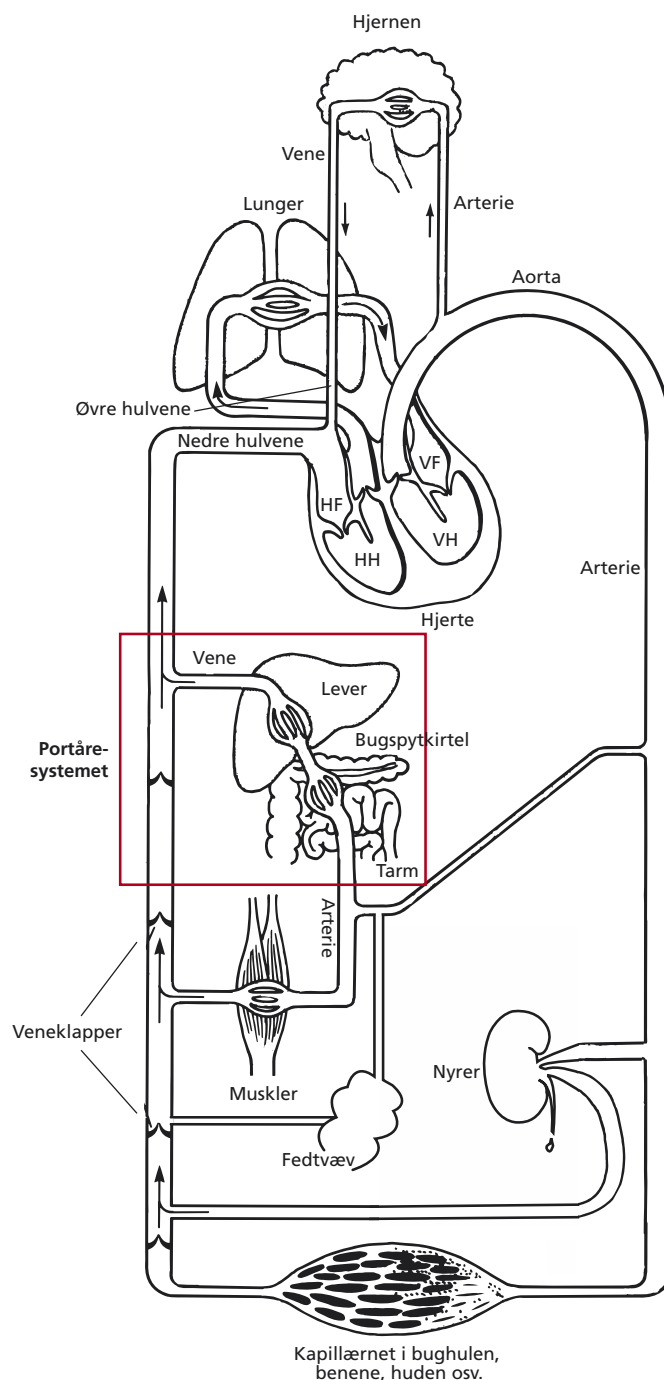
I fordøjelsen nedbrydes næringsstofferne til mindre bestanddele, uden at der er tale om, at de taber energi. Proteinerne nedbrydes til aminosyrer, fedtstofferne til glycerol og fedtsyrer. De fordøjelige kulhydrater bliver alle nedbrudt til monosakkarider. Glycerol og fedtsyrer overføres via lymfen til blodet. Glukose og aminosyrer optages først i cellerne i tyndtarmens væg og skal derefter flyttes fra tarmcellerne over i blodet, hvor koncentrationen er lavere. Det foregår ved diffusion.

Nu optages alle de nedbrudte næringsstoffer – aminosyrer, glycerol, fedtsyrer og monosakkarider i blodet, som fra fordøjelseskanalen ledes gennem det særlige portåresystem til leveren, se figur 4.1. I leveren omdannes alle andre monosakkarider, f.eks. fruktose til glukose, og blodet føres derefter videre via vernerne til hjertet og dermed videre i kredsløbet. Leveren optager ca. 50% af glukosen samt en vis mængde aminosyrer, fedtsyrer og glycerol fra blodet, der strømmer gennem portåresystemets kapillærnet. En del af glukosen, fedtsyrene og glycerolen omsættes til energi i leveren – ATP. De optagede aminosyrer opbygges til forskellige proteiner – f.eks. de mange forskellige enzymer, som er karakteristiske for leverceller. Resten af glukosen lægges på lager, dvs. det omdannes til glykogen, der ikke er vandopløseligt og derfor 'lagerfast'. Glukose er også osmotisk aktiv og 'suger' vand med sig fra kapillærerne, men ved at omdanne det til glykogen, forsvinder den osmotiske effekt næsten, idet 1 g glykogen kun binder 3 g vand i cellerne. Leveren kan i alt oplagre 80-100 g og musklerne 400-500 g glykogen.

Selve transporten af næringsstofferne fra blodet ind i de enkelte celler – både fra tarmcellerne via portåresystemet til levercellerne og til resten af kroppens celler – foregår ved diffusion. Imidlertid er specielt glukose og fruktose relativt store molekyler. Derfor foregår optagelsen af disse stoffer ved en såkaldt faciliteret, 'hjulpet' diffusion. Hjælpen er specielle proteinmolekyler, glukosetransportører, der sidder på tværs af cellemembranen, som kan 'hjælpe' monosakkariderne gennem cellemembranen. Processen er ikke energikrævende. Den foregår fra en høj til en lavere koncentration, altså 'med strømmen'.

Forskellige celler har forskellige glukosetransportører

Forskellige celler har forskellige glukosetransportører, som enten sidder i cellemembranen eller kan bringes ud på den. Celler har ofte flere forskellige glukosetransportører. Figur 4.2 giver eksempler på nogle af disse glukosetransportører, hvoraf kun en enkelt – GLUT4 – med sikkerhed er reguleret af insulin. Optagelsen af glukose er således kun insulinstyret i specielt muskelceller og i mindre grad i hjerte- og fedtcel-



Figur 4.1. Blodkredsløb med særlig fremhævelse af portåresystemet.

Leveren sidder centralt placeret i portåresystemet. Den kan derfor kontrollere og bearbejde stoffer, der i forbindelse med fordøjelsen er kommet over i blodet, før den videre transport til kroppens andre organer.

ler. Glukseoptagelsen i nyre- og hjerneceller foregår derimod uden medvirken af insulin. I leveren optages glukose, fordi insulin fremmer omdannelsen af glukose til glykogen. Det betyder,

Glukosetransportører	Celletyper med bestemte glukosetransportører	Funktion	Insulinpåvirkelig
GLUT1	De fleste af kroppens forskellige celler	Basal – lav glukoseoptagelse i de fleste celler	-
GLUT2	Lever-, nyre-, tyndtarms- og beta-celler	Svag kobling til glukose	-
GLUT3	Mange forskellige, men fortrinsvis nerveceller	Basal glukoseoptag fra cerebralvæsken	?
GLUT4	Muskel- og fedt- og hjerteceller	Reguleret glukoseoptag.	+++
GLUT5	Tyndtarm	Optagelse af fruktose	?

Figur 4.2. Forskellige glukosetransportører, deres funktion, forekomst og insulinpåvirkelighed. Hver celletype har som regel flere forskellige glukosetransportører samtidig.

at glukosekoncentrationen i levercellerne er lavere end i blodet og det fremmer diffusionen.

Blodglukosekoncentrationen skal holdes konstant

Blodglukosekoncentrationen måles i mmol/L. Den svinger normalt mellem 3 og 6 mmol/L, dog sådan, at den kortvarigt kan komme op over 10 mmol/L i forbindelse med måltider, se figur 4.3 (og 7.1 side 27). Mellem måltiderne falder blodglukosekoncentrationen, fordi vi bruger en del af glukosen som energikilde i de forskellige cellers stofskifteprocesser og andre energikrævende processer som f.eks. muskelarbejde. Den falder dog mest om natten, som er den længste periode, hvor vi normalt ikke spiser.

For at opretholde et konstant indre miljø i cellerne – en livsbetingelse for alle celler – er det vigtigt, at blodglukosekoncentrationen ikke svinger for meget. Hjerneceller bruger næsten udelukkende glukose som energikilde. Hjernen hos en voksen person bruger i gennemsnit 100 g glukose i døgnet. Imidlertid kan hjerneceller kun optage glukose nok til et par minutters forbrug ad gangen, og cellerne kan kun fungere, hvis der til stadighed er ca. 4 mmol/L glukose i væsken omkring dem. Hvis blodglukosekoncentrationen derfor falder til under 2 mmol/L, mister man bevidstheden, fordi nervecellerne mangler energi.

Glukose er som sagt 'osmotisk aktiv', og det betyder, at væske (f.eks. blod) med en høj glukosekoncentration suger væske fra de omkringliggende celler og væv, hvor koncentrationen af glukose er lavere. Det er farligt for cellerne, hvis situationen er af længere varighed.

Hormoner regulerer blodglukosekoncentrationen

Insulin og glukagon er sammen med andre hormoner ansvarlige for at holde blodglukosen inden for snævre grænser.

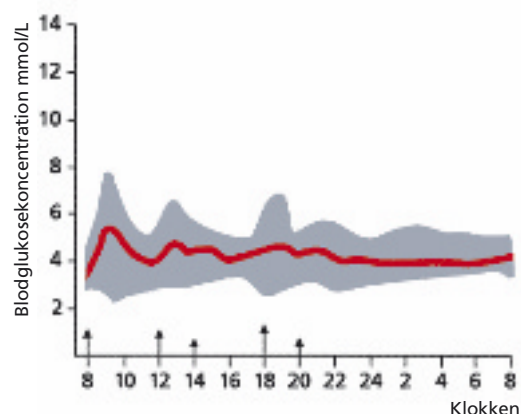
- Insulin produceres i beta-cellerne i bugspytkirtlens langerhanske øer.
- Insulin er det eneste hormon, der kan sænke blodglukosekoncentrationen, fordi det specielt fremmer optagelsen af glukose i muskelceller, men det medvirker også til glukoseoptagelse i leveren og i mindre udstrækning i hjertemuskel- og fedtceller.
- Insulin fremmer generelt omdannelsen af glukose til glykogen i cellerne.
- Insulin hæmmer nedbrydningen af leverens glykogende-pot, dvs. hæmmer altså glukagons virkning.

- Insulin fremmer også fedt- og i særlig grad aminosyretransport fra blodbanen ind i cellerne, som er lige så vigtigt som glukoseoptagelsen, for at celler kan fungere normalt.
- Insulin modvirker nedbrydning af proteinerne i musklerne.
- To andre hormoner, glukagon, der produceres i de langerhanske øers alfa-celler, og adrenalin, som produceres i binyremarven – samt i mindre grad et par andre hormoner – kan hæve blodglukosekoncentrationen. Det sker bl.a. ved at fremme omdannelsen af glykogen til glukose, som jo findes på lager i lever- og muskelceller.
- Glukagon aktiverer især levercellerne til omdannelsen af glykogen til glukose, og hormonet adrenalin, som også har andre virkninger i kroppen, aktiverer denne proces mere generelt, bl.a. også i muskelcellerne.

Ved hjælp af indbyrdes op- og nedregulering af henholdsvis insulin-, glukagon- og adrenalinproduktionen samt andre hormoner og det autonome nervesystem reguleres faste-blodglukosen hele tiden inden for det normale niveau med gennemsnitsværdier på 3-6 mmol/L.

Leverceller og glukoseoptagelse

Insulin fremmer omdannelsen af glukose til glykogen i alle celler, og denne virkning er særlig effektiv i levercellerne, fordi blodet fra mave-tarmsystemet, herunder bugspytkirtlen med de langerhanske øer, først løber gennem portåresystemet og



Figur 4.3. Blodglukosekoncentrationen svinger normalt mellem 3-6 mmol/L i løbet af hele døgnet. Pilene angiver måltiderne.

dermed gennem leveren. Det betyder, at koncentrationen af insulin er meget højere her end andre steder i blodkredsløbet. Den faciliterede optagelse af glukose i levercellerne via GLUT1 og GLUT2 stimuleres derfor, fordi koncentrationsforskellen på glukose uden for og inde i cellerne derved forøges, når glukosen inde hurtigt omdannes til glykogen.

Glukosen i kropscellerne

Ca. 70% af den glukose, der fjernes fra blodbanen, optages i skeletmuskulaturen, mens resten omdannes til fedt. Ca. 50% af den optagede glukose forbrændes i stofskiftet, hvorved der dannes ATP. Fem procent omdannes til glykogen eller til fedt i fedtcellerne. En ganske lille del indbygges i forskellige struktur-stoffer bl.a. i antigener – glykoproteiner – der er de specielle overflademolekyler i cellemembranerne. De gør det muligt for immunforsvaret at skelne egne celler fra fremmede.

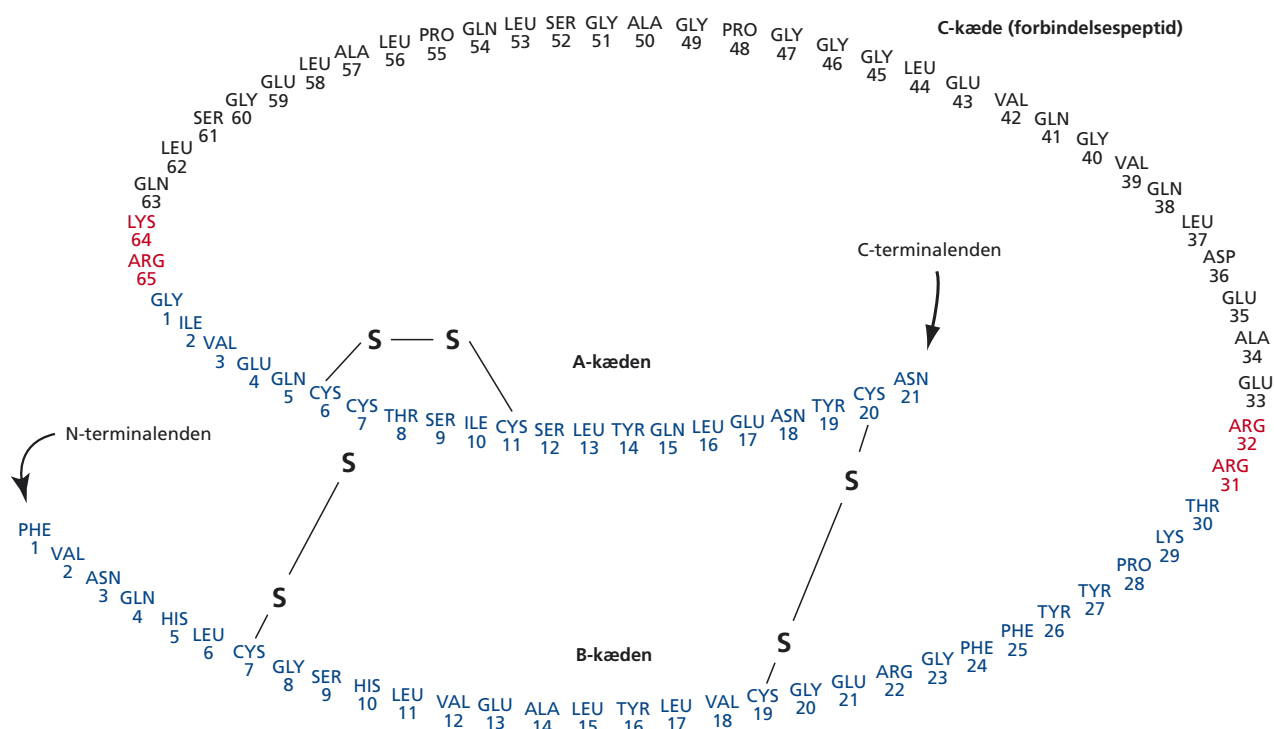
Er der overskud af glukose, efter at glykogenlagrene er fyldt op, omdannes det til fedt i både lever- og specielt fedtceller og deponeres i vores fedtlagre. Disse processer tager noget tid, fra man har spist, til al glukosen er optaget fra tarmen og depone-ret i de forskellige celler.

Figurer i bilag 1 side 38 viser flere detaljer af næringstofopta-gelsen og -omdannelsen i lever, muskler og fedtvæv.

Hæmoglobin sladrer om blodglukosen

I dag er det muligt at undersøge en persons blodglukoseni-veau et par måneder bagud. Det kan man, fordi blodglukosen binder sig til et bestemt lille afgrænset område på hæmoglo-binet, som findes i de røde blodlegemer. Jo større koncen-trationen er af blodglukosen, jo større er koncentrationen af HbA1c-molekylet, som det også kaldes. Da processen er irreversibel, dvs. ikke kan køre modsat, forsvinder HbA1c-molekylerne først, når de røde blodlegemer med HbA1c går til grunde. Røde blodlegemer har en funktionstid på ca. tre måneder. Ved at måle mængden af HbA1c-molekyler kan man derfor få en god fornemmelse af blodglukoseniveauet over en længere periode. ■

Human proinsulin



Figur 5.1a. Proinsulinmolekylets primære og sekundære struktur.

5. Insulinproduktion og insulinregulering

– lidt flere detaljer

De langerhanske øer

D Bugspytkirtlen, der er en kirtel, som sidder lige under mavesækken, producerer primært forskellige fordøjelsesenzymmer. Spredt mellem de enzymproducerende celler findes de langerhanske øer, der er selvstændige, såkaldte endokrine kirtler, dvs. kirtler uden udførselsgang. De producerede proteiner – mest hormoner – er så små, at de kan komme over i de nærmeste kapillærer forholdsvis let. Tilsammen udgør de langerhanske øer ca. 2% af kirtelvævet med i alt omkring 1 mio. øer – hver med ca. 1000 celler. Øerne består af fire forskellige celletyper, hvor alfa-cellerne producerer glukagon og beta-cellerne producerer insulin. Begge disse hormoner er væsentlige for opretholdelse af blodglukosekoncentrationen, kort omtalt i kap. 2. De øvrige celler producerer andre proteiner, som ikke bliver omtalt her.

Kort fortalt kommer insulin ud af beta-cellerne, ved at små blærer – vesikler – med hormonet vandrer ud til beta-cellerens cellemembran, som de smelter sammen med, på samme måde som når to sæbebobler smelter sammen. Processen kaldes exocytose (se detaljer i figur 5.3).

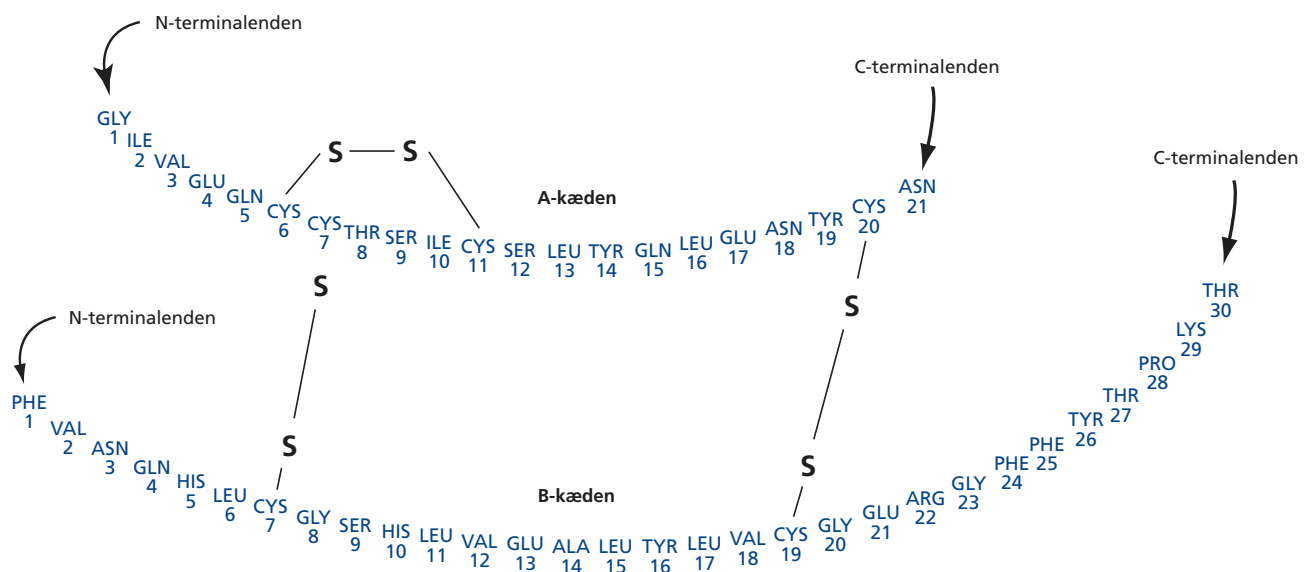
Insulin

Genet for insulin sidder hos mennesker midt på den korte arm af kromosom nr. 11, og det udtrykkes kun i beta-cellerne. Det koder for et forstadie til insulin, som er et lille protein (et polypeptid). Når det produceres inde i cellerne, består det af:

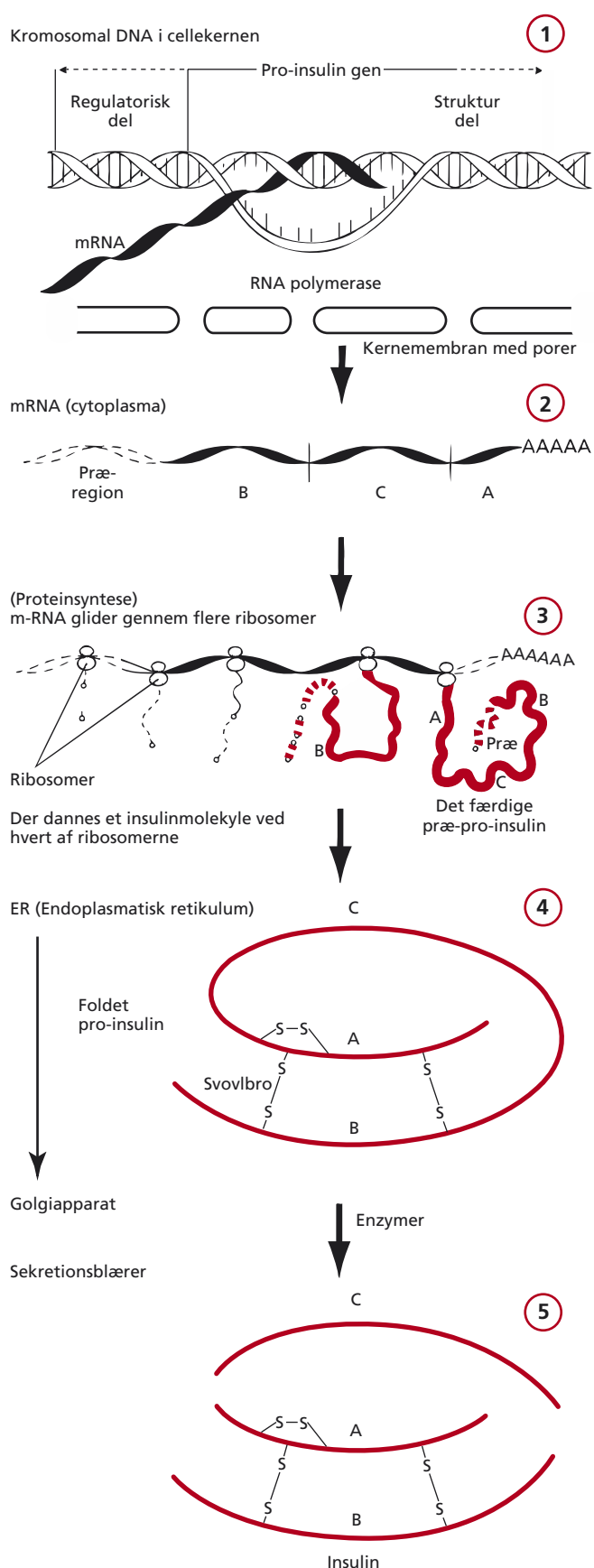
- en prædel som ikke findes i det færdige insulinmolekyle men som har betydning for, at beta-cellerne kan udskille insulin.
- en A- og en B-kæde, som tilsammen udgør det aktive insulinmolekyle, se figur 5.1b
- en C-kæde, som findes i proinsulinmolekylet – et forstadie til insulin, hvor det forbinder A- og B-kæden, og det har betydning for den rette foldning af det færdige insulinmolekyle.

De to aminosyrer der sidder i hver ende af C-kæden – på fig. 5.1a er de røde – har betydning for, at C-kæden bliver koblet af på det rigtige sted i molekylet.

Human insulin



Figur 5.1b. Insulinmolekylets primære og sekundære struktur.



Insulinproduktionen i beta-cellerne trin for trin

Insulin dannes ved proteinsyntesen, som det er vist på figur 5.2.

1. DNA åbnes – som en lynlås – i insulingenets strukturdel ved hjælp af enzymet mRNA-polymerase, og der dannes et mRNA-molekyle, som frigøres fra DNA. Det foregår inde i cellekernen.
2. Dette mRNA vandrer gennem en af kernemembranens porer ud i cellens cytoplasma, efter at visse områder er skåret fra. Her binder det sig til et ribosom, der sidder på det endoplasmatiske retikulum eller ER. Det er det membransystem, der findes overalt i cellen, som opdeler cellens indre i mindre rum.
3. Nu glider mRNA gennem et eller flere ribosomer. Det er her selve proteinsyntesen – oversættelsen til protein – foregår, idet tre RNA-nukleotider i rækkefølge på mRNA-molekylet koder for en bestemt aminosyre. Resultatet er det såkaldte præ-pro-insulinmolekyle.
4. Præ-pro-insulinmolekylerne transporteres via ER til Golgi-apparatet. Under denne transport foldes molekylet. Det er vigtigt, at rækkefølgen af aminosyrer i molekylet er korrekt, da molekylet ellers ikke bliver foldet rigtigt, og det er afgørende for, om molekylet virker som det skal. Insulin optages i ER.
5. Fra Golgiapparatet afsnøres små membranklædte sekretionsblærer, også kaldet vesikler, med præ-proinsulinmolekylerne. Heri spaltes prædelen fra. Det er også i disse vesikler, at C-kæden fraspaltes ved hjælp af enzymer, hvorved det aktive insulin fremkommer. Insulin opbevares i vesiklerne indtil brug.

Det aktive insulinmolekyle består altså af to polypeptider, A- og B-kæden, der er bundet sammen med svovlbroer. C-kæden – fra pro-insulinmolekylet – kommer ud i blodet ligesom det aktive insulinmolekyle. Ved at måle indholdet af C-kæden i blodet, er det muligt at se, hvor god personen er til at danne insulin, fordi C-kæden i modsætning til insulinmolekylet ikke nedbrydes, når det passerer leveren, men lever meget længere i blodbanen.

Regulering af insulinudskillelse

Udskillelse af insulin fra beta-cellerne aktiveres i særlig grad af en stigende glukosekoncentration i blodet, men kostens indhold af proteiner, og dermed aminosyreindholdet i blodet, stimulerer også insulinudskillelsen. Det gælder især aminosyrer som leucin og arginin. Derudover stimuleres insulinudskillelsen af hormoner, der produceres i tarmvæggen. Under faste udskilles små mængder insulin med 10-15 minutters mellemrum.

Når insulin udskilles, sker det ved exocytose, idet vesiklerne med insulin vandrer ud til cellemembranen, som de smelter sammen med, på samme måde som når to sæbebobler smelter sammen. På den måde kommer insulin over beta-celleres cellemembran og ud i mellemrummet mellem cellerne (se evt. flere detaljer om udskillelse af insulin fra beta-celler i fig. 5.3).

Insulins virkemåde

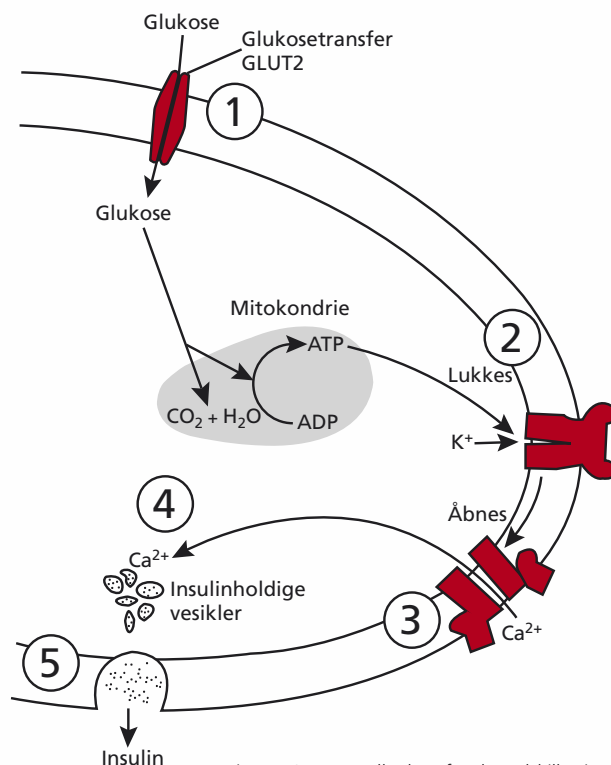
Insulin virker ved at binde sig til en insulinreceptor. Det er et komplekst protein, der består af i alt fire aminosyrekæder, to A-kæder, som sidder uden på cellemembranen, og to B-kæder,

Figur 5.2. Se forklaring i teksten.

Udskillelse af insulin fra beta-cellerne

Når blodglukosen stiger, stiger udskillelsen af insulin i beta-cellerne. Væggen i kapillærerne omkring de langerhanske øer er særlig 'stormasket'. Det sikrer efterfølgende, at insulin let kan komme ind i blodbanen. Udskillelse af insulin fra beta-cellerne er reguleret på følgende måder:

1. Via glukosetransportører f.eks. af typen GLUT2, se evt. figur 4.2, optages glukose, som nedbrydes i cellens mitokondrier, hvorved der dannes ATP.
2. Det lukker K^+ -kanalen, der er følsom over for ATP. Herved falder spændingsforskellen over membranen – der sker en depolarisering.
3. Depolariseringen bevirker, at Ca^{2+} -kanaler åbnes og Ca^{2+} strømmer ind i cellen, fordi koncentrationen af Ca^{2+} er langt højere uden for end inde i cellen.
4. Det aktiverer de insulinholdige vesikler i beta-cellen til at bevæge sig ud mod cellemembranen.
5. Når cellemembranen og blærerne møder hinanden, smelter de sammen som to sæbebobler – exocytose – og insulinen er udskilt. Herefter diffunderer det ind i blodet via de stormaskede kapillærer.



Figur 5.3. Beta-celle, hvorfra der udskilles insulin.

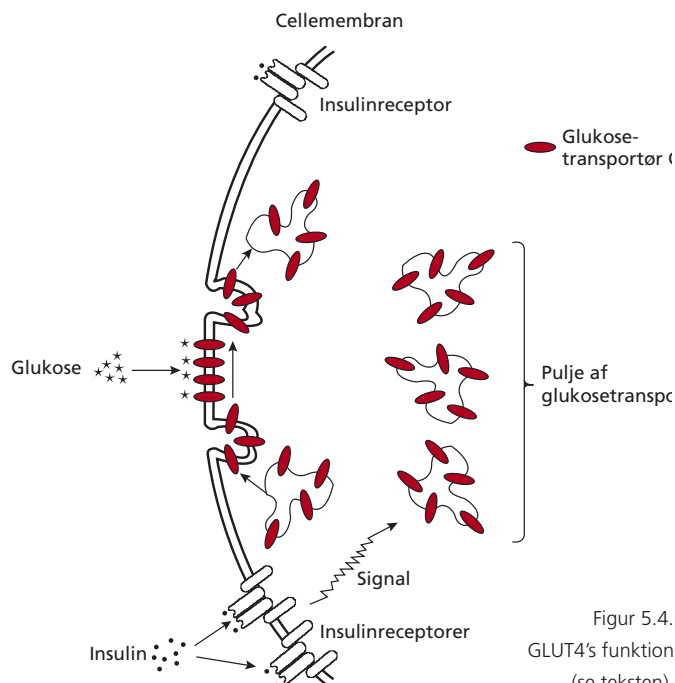
der sidder på tværs af cellemembranen. Bindingen af insulin til insulinreceptoren resulterer i, at enzymet tyrosin-kinase aktiveres, dvs. der sker en fosforylering, som igen udløser en kaskade af signaler fra B-kæderne inde i cellen. Kaskadens forskellige detaljer er ikke fuldt klarlagt. Med en lidt populær sammenligning svarer det til, at nogen ringer på døren, og ringesignalet udløser forskellige reaktioner i rummet bag ved døren.

Insulinreguleret glukoseoptagelse trin for trin

Dette 'ringesignal' starter bl.a. en proces i de kropsceller, som har GLUT4-glukosetransportører, der er insulinpåvirkelige, og det har muskel-, fedt- og hjertemuskelceller. I modsætning til de andre glukosetransportører – se evt. fig. 4.2 – befinder GLUT4 sig i puljer på membranområder – i Golgiapparatet – inde i cellen, og insulinreguleringen handler netop om, at GLUT4 skal flyttes ud på cellemembranen, så de kan optage glukose. Jo mere insulin, jo flere GLUT4 flyttes ud på cellemembranen.

Glukoseoptagelsen finder sted over flere trin:

1. Insulinmolekylet binder sig til et specielt sted på A-delen af insulinreceptoren.
2. Umiddelbart i forbindelse med bindingen aktiveres et enzym i B-delen, hvorved der sendes et kemisk signal ind i cellen. Tyrosin-kinase aktiveres, og dette starter en kaskade af processer.
3. Kaskaden resulterer bl.a. i, at membranområderne med GLUT4-glukosetransportørpuljer transporteres ud til cellemembranen, og ved en exocytose (sæbeboblemetoden) smelter de sammen med denne. Der sker også flere andre ting, som kun delvis er kendt.



Figur 5.4. GLUT4's funktion (se teksten).

4. Glukosen bindes til GLUT4, som dermed hjælpes gennem cellemembranen ved en faciliteret diffusion. GLUT4 forbliver på celleoverfladen, så længe der kommer signaler fra insulinreceptoren. Derefter transporteres de ind i cellens indre igen.

En stor del af glukosen, der nu er optaget i cellen, omdannes til glykogen, som lagres i cellen, eller glukosen indgår i cellens stofskifte eller andre af cellens funktioner.

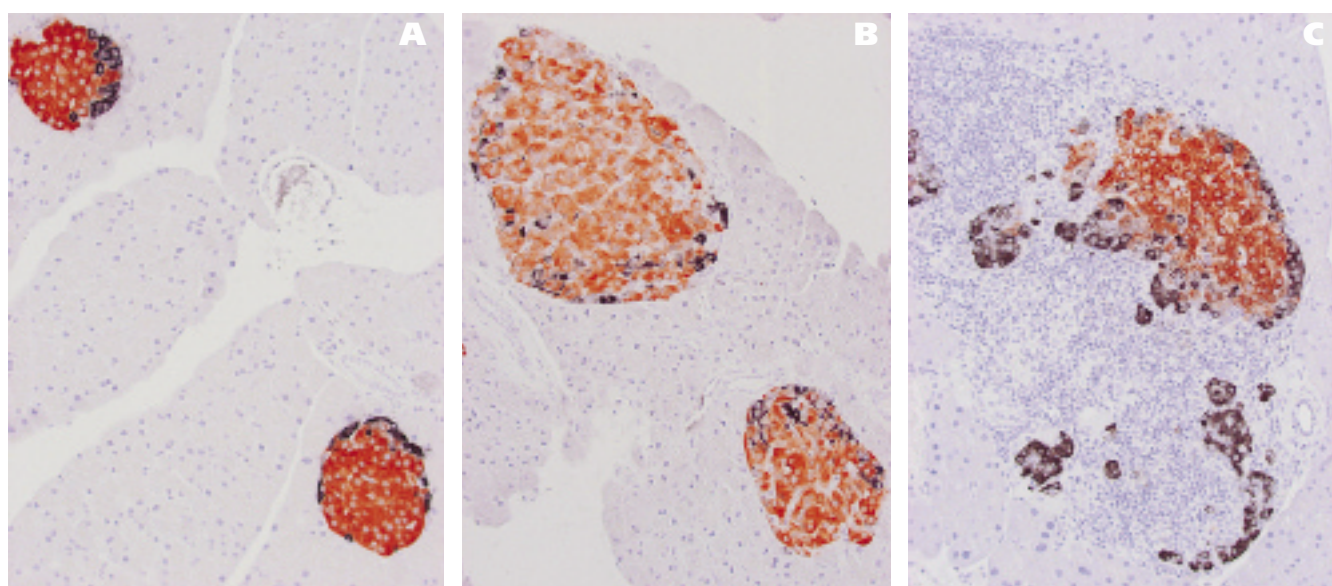
Regulering af glukoseoptagelsen med GLUT4

Insulinreceptorkomplekset optages sammen med det bundne insulinmolekyle fra tid til anden i cellen, ved at membranstykket, hvorpå insulinreceptoren sidder, foldes ind og danner en vakuole i cellen. Det kaldes også endocytose. Derefter transporteres det til vakuoler med enzymer inde i cellen (lysosomer), der frakobler insulin, hvorefter det nedbrydes. Det er selve bindingen af insulin til receptoren, der stimulerer endocytosen, og det bevirker alt i alt, at et givet insulinmolekyle ikke bliver ved med at 'ringe på døren' ret længe. Insulinmolekylet eksisterer i gennemsnit i fem minutter, fra det produceres i beta-cellerne, til det nedbrydes, f.eks. i en muskelcelles lysosom.

Den kaskade, der var resultatet af sammenkoblingen mellem insulin og receptor, forstærker signalet, så få insulinmolekyler hurtigt får flyttet mange glukosetransportører ud på celleoverfladen. Jo mere insulin, jo flere glukosetransportører på celleoverfladen. Hvordan samspillet helt præcist fungerer mellem

insulinreceptorerne, GLUT4 og selve glukoseoptagelsen i cellerne er ikke helt klarlagt. F.eks. er det uklart, hvordan antallet af glukosetransportører på celleoverfladen reguleres.

Præsentationen af receptorerne på celleoverfladen er heller ikke fuldt klarlagt. De reguleres af mange forskellige faktorer, hvor tilstedeværelse af insulin i blodet blot er en af dem. Enten er de på celleoverfladen, eller de transporteres ind i cellen ved endocytose, hvor de kan blive nedbrudt i lysosomet med det samme eller transporteres tilbage til cellemembranen igen, hvor den så genbruges. Receptorernes liv er i gennemsnit mellem 7 og 12 timer. ■



Figur 5.5. Snit af bugspytkirtlen med langerhanske øer fra A: en normal mus, B: en fed mus med type 2-diabetes og C: en NOD-mus (en genetisk variant, der let udvikler diabetes med type 1-diabetes, normalvægtig). Snittene er farvet, så beta-cellerne insulin fremstår orangerødt, og glukagon i alfa-cellerne er sort. Cellekernerne i snittenes øvrige celler er farvet blå. Forklaring se teksten nedenfor. Kilde: Carsten Gotfredsen, Novo Nordisk.

A: Beta-cellerne hos den normale mus udgør ca. 0,5% af hele bugspytkirtelvævet, og de er fyldt jævnt op med insulin, som det fremgår af de farvede områder.

B: Den fede mus med type 2-diabetes vejede ca. 80% mere end den normale mus, og beta-cellerne udgjorde ca. 1,7% af hele bugspytkirtlen. På grund af øget vægt og insulinresistens udskiller beta-cellerne her store mængder insulin, og produktionen af insulin kan ikke længere følge med den hastighed, hvormed insulin udskilles. Derfor kan man nu stort set kun finde insulin i ER (endoplasmatisk retikulum). Det er årsagen til, at den orangerøde farve på dette billede er mere diffus end på figur A.

C: Musen har netop udviklet type 1-diabetes. På snittet ses en af de få langerhanske øer med tilbageværende beta-celler med 'insulitis'. Det viser sig typisk ved talrige små lymfocytter, der på billedet ses som cellekerner med ganske lidt cytoplasma i og omkring en ø, der delvis er 'sprængt' i stykker. Disse NOD-mus udvikler autoimmun-diabetes fra ca. 13 ugers alderen med autoantistoffer mod beta-celler samt beta-celle specifikke T-lymfocytter, der medfører specifik ødelæggelse af beta-cellerne. Få uger efter diabetesdebut vil der ikke være nogen beta-celler tilbage i bugspytkirtlen, musene vil dø, hvis de ikke får tilført insulin.

6. Hvordan påvirker diabetes kroppen,

og hvorfor går det så galt?

"Jeg var så træt, men det kunne jo være lektierne. Desuden drak jeg meget, fordi jeg var tørstig hele tiden – og hele tiden skulle jeg på toilettet. Jeg er god til at føle, hvor mit blodsukker ligger. Som regel vågner jeg, hvis blodsukkeret falder til 3-4 (mmol/mL red.) i løbet af natten. Så må jeg op og drikke en juice og spise noget. Men jeg har engang oplevet at vågne op i en ambulance med iltmaske og det hele, fordi jeg var gået i seng med et alt for lavt blodsukker. Det var heldigt, at der var nogen, der fandt mig."

Pernille, 18 år



Type 1-diabetes

Når man stiller diagnosen type 1-diabetes, er insulinproduktionen typisk nede på under 10% af det normale. I den situation er blodsglukoseindholdet forhøjet hele tiden, og af osmotiske grunde vandrer vand derfor ud af kropscellerne og udskilles gennem urinen. Cellerne bliver dehydrerede, og det er noget, der får en til at føle sig træt. Pernille nævner altså de hyppigst forekommende symptomer på type 1-diabetes: træthed, tørst og hyppig vandladning. Den nedsatte insulinproduktion skyldes ødelæggelsen af beta-cellerne. Lad os i første omgang undersøge dette lidt nærmere.

Hvorfor ødelægges beta-cellerne hos personer med type 1-diabetes?

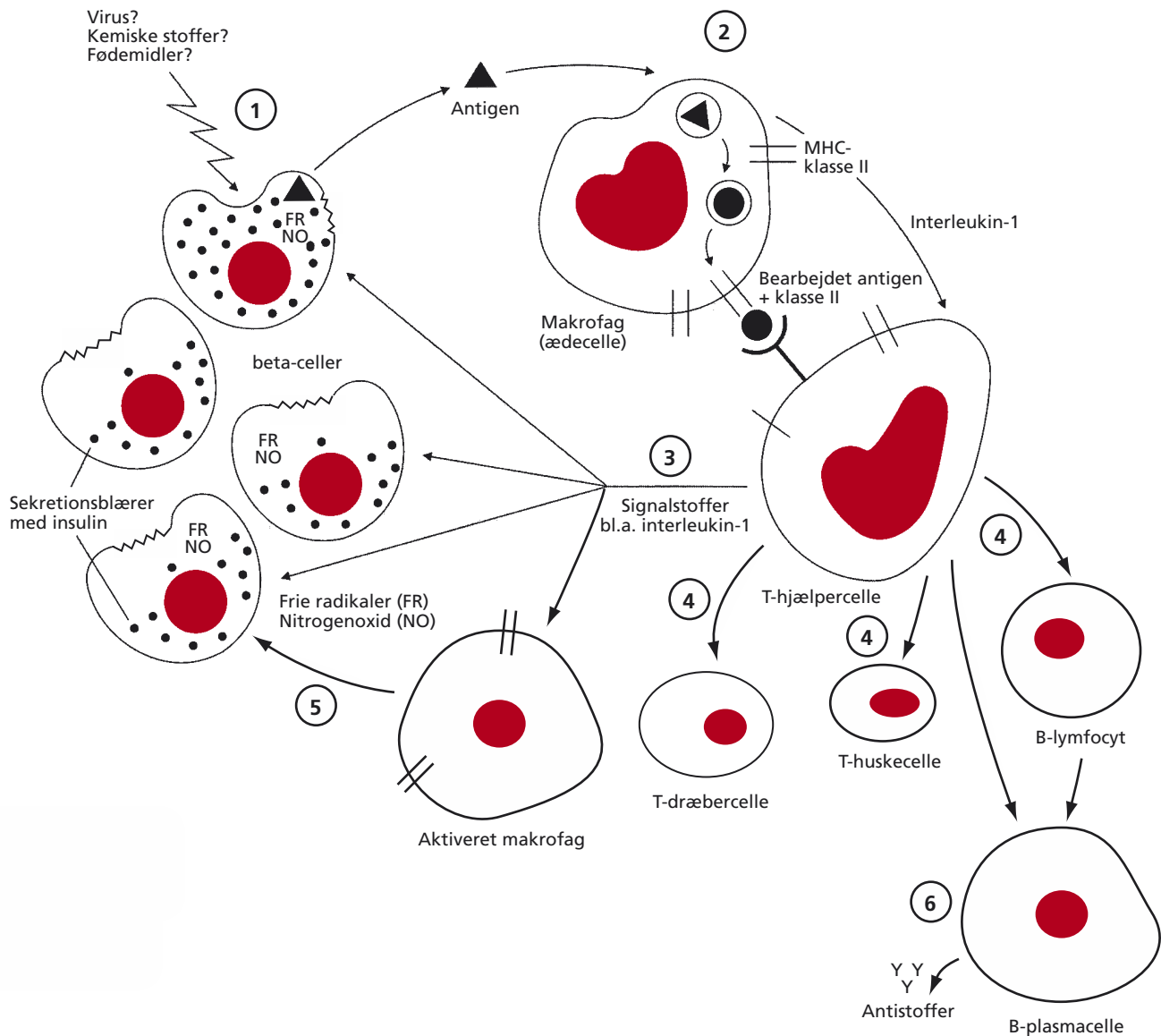
Insulin produceres som sagt i beta-cellerne i de langerhanske øer (flere detaljer i kapitel 5). Det blev allerede nævnt i kapitel 2, at type 1-diabetes er en autoimmun sygdom. Det vil sige, at kroppens eget immunforsvar ødelægger beta-cellerne med det resultat, at der ikke længere bliver produceret insulin. Det blev også omtalt, at MHC-systemets klasse II-gener, som er ansvarlige for vævstypeproteinerne – dvs. gener, der styrer opbygningen af cellers overfladestruktur – har stor betydning for udvikling af type 1-diabetes jvf. bl.a. figur 2.1.

Men hvorfor går det så galt? Det er der ingen, der med sikkerhed ved i dag. En teori går imidlertid på, at 'problematisk' MHC-alleler, visse DR- og DQ-alleler (se figur 2.1) er bedre til at præsentere beta-celle proteiner for immunsystemet end andre

DR- og DQ-alleler. Det kan man se, hvis man undersøger overfladeproteinernes rumlige struktur, og det har man efterhånden gode computerprogrammer til at kunne gøre.

Hvis en person har en problematisk kombination af MHC-alleler og dermed er genetisk disponeret for type 1-diabetes, kan immunsystemet overreagere, hvis personen udsættes for forskellige miljøpåvirkninger. Det kunne f.eks. være bestemte virusinfektioner eller for tidlig introduktion af komælk. Overreaktionen vil resultere i en immunologisk reaktion på beta-cellernes overfladestruktur (autoantigener), så cellerne beskadiges. Det betyder i næste omgang, at immunforsvaret også reagerer mod forskellige cellebestanddele fra cellernes indre, da de vil blive opfattet som fremmede antigener, fordi de normalt ikke cirkulerer i blodbanen. Derved aktiveres immunforsvaret yderligere. Alle beta-cellerne ødelægges ikke på en gang. Det tager typisk mellem 10 og 15 år, før insulinproduktionen er nede på ca. 10% af det normale.

Det er omdiskuteret, om virus er nødvendig for beta-celle-ødelæggelsen, men teorien er, at en virus, som ikke i sig selv ødelægger beta-cellen, får cellen til at udtrykke evt. modificerede virus-antigener, som krydsreagerer med beta-antigener. Det får immunsystemet til at 'se' beta-cellerne som fremmede og reagerer på dem. Det har ikke været muligt eksperimentelt at kunne eftervise hypotesen. En anden hypotese er, at virus enten via begrænsede skader på beta-celler eller ved forceret at udtrykke beta-celle-antigener fører til aktivering af immunforsvaret, men her savner vi også et bevis. →



Figur 6.1.

Udviklingen af type 1-diabetes kunne tænkes at foregå på følgende måde i forenklet fremstilling:

1. Kroppen udsættes for en miljøpåvirkning f.eks. virus. Beta-cellerne inficeres, og deres normale antigener kan evt. modificeres. Hos genetisk disponerede personer kan det også betyde, at beta-cellerne kan gå i stykker ved virusangrebet. Derved frigøres f.eks. forskellige proteiner, bl.a. antigener fra ødelagte celler.
2. Disse antigener fremkalder en immunologisk reaktion, idet makrofager – også kaldet æde- eller skraldemandsceller – optager antigenerne, bearbejder dem og præsenterer dem på overfladen sammen med MHC-klasse II-molekyler.
3. Dette hidkalder T-hjælpeceller, som reagerer ved at producere forskellige signalstoffer, interleukin-1 er et af dem, og det er ret giftigt for beta-celler.

4. Desuden aktiveres dannelsen af forskellige T-lymfocytter (f.eks. T-dræber- og T-huskeceller) samt B-lymfocytter, der igen aktiverer dannelsen af B-huske-, og plasmaceller. Desuden aktiveres flere makrofager.

5. De forskellige T-lymfocytter udskiller som sagt forskellige signalstoffer, og de aktiverede makrofager udskiller frie radikaler (FR) og nitrogenoxid (NO), der er giftige for beta-celler.

6. Plasmacellerne udskiller specifikke antistoffer mod proteiner og/eller antigener fra beta-cellerne.

Alt dette bevirker, at antallet af beta-celler stille og roligt nedsættes, hver gang personen bliver inficeret med en virus. Det skal dog understreges, at der ikke er ført bevis for det viste forløb.

→ Alt i alt bevirker dette, at antallet af beta-celler stille og roligt nedsættes, hver gang personen bliver inficeret med en virus eller udsættes for en anden uheldig påvirkning. Det skal dog som sagt understreges, at der ikke er ført bevis for det viste forløb. Man har prøvet at behandle personer med nykonstateret type 1-diabetes med stoffer, der nedsætter immunforsvarets aktivitet, såkaldte immunsuppressive midler. Det har forhindret en yderligere ødelæggelse af beta-cellerne – altså er immunforsvaret aktivt i ødelæggelse af beta-cellerne. Det er i øvrigt ikke en behandling, man kan blive ved med i længere tid – desværre – for derved nedsættes personens immunforsvar også generelt.

Men hvorfor 'overreagerer' immunforsvaret, og hvorfor er det specielt beta-cellerne, det går ud over? Det ved vi ikke i dag. Der mangler også en præcisering af, hvorfor immunforsvaret vender sig mod 'egne' celler, og hvor immunresponsen helt præcist kører af sporet. Hypotesen om, at type 1-diabetes er en autoimmun sygdom rejser mindst lige så mange nye spørgsmål, som den besvarer.

Ændringer af stofskiftet hos type 1-diabetikere

Ved ubehandlet type 1-diabetes ændres stofskiftet på følgende måde:

1. Optagelsen af glukose i insulinfølsomme væv er meget nedsat.
2. De glukagonproducerende celler i bugspytkirtlen (alfa-cellerne) standser normalt deres produktion og udskillelse af glukagon, når blodglukosen er forhøjet, for så er insulin-niveauet højt, og insulin hæmmer glukagonproduktionen. Derfor dannes der fortsat glukagon ved ubehandlet type 1-diabetes, fordi hæmningen mangler, hvilket betyder, at glykogen omdannes til glukose, specielt i leveren. Derved stiger blodsukkeret yderligere.
3. På grund af den manglende insulin svækkes optagelsen af aminosyrer i cellerne, hvorved opbygningen af proteiner nedsættes samme sted. Det samme sker med fedtoptagelsen i lever- og muskelceller samt fedtopbygningen, eller syntesen af triglycerider. Resultatet er vægttab.
4. Energi til cellerne skaffes nu ved en øget forbrænding af fedt, hvorved der dannes ketonstoffer, f.eks. acetone og forskellige organiske syrer. Denne proces kendes også hos personer, der faster eller sulter. Acetone kan meget tydeligt lugtes.
5. Dannelsen af de forskellige ketonstoffer medfører, at blodets pH falder, og det stimulerer åndedrætscentret til dybere åndedrag.
6. Hvis blodglukosekoncentrationen stiger til over 10 mmol/L kan nyrerne ikke længere tilbageholde sukkeret, som udskilles med urinen. Nyrerne udskiller store mængder urin, fordi sukkeret af osmotiske grunde 'trækker' vandet med. Herved udskilles også store mængder Na⁺- og K⁺-ioner. Disse to ioner er bl.a. af meget stor betydning for nerve- og muskelceller, herunder også hjertets funktion. Samtidig medfører den store væskeudskillelse stor tørst.
7. Tab af Na⁺- og specielt K⁺-ioner, samt den faldende pH i vævsvæskekerne, er medvirkende til, at personen muligvis mister bevidstheden.

Cellestofskiftet uden glukose

Normalt omsættes fedt og kulhydrater i nogenlunde lige store mængder i cellens energistofskifte, hvis kroppen ikke er alt for fysisk aktiv. Energi kan imidlertid også skaffes udelukkende ved fedtforbrænding. Det har imidlertid nogle omkostninger. Hvis energi skaffes ved udelukkende at nedbryde fedt i cellerne, resulterer det i et overskud af acetyl-CoA som på grund af den manglende glukose ikke kan nedbrydes videre via citronsyrecyklen til CO₂ og H₂O. Omdannelsen af acetyl-CoA resulterer derfor i dannelsen af flere ketonstoffer som aceteddikesyre, betahydroxysmørsyre og acetone. Syredannelsen vil medføre et fald i pH. Situationen normaliseres ved tilførsel af glukose til cellerne.

Symptomer og behandling

Det er ikke altid helt let at opretholde konstant blodglukose. Ca. halvdelen af personerne med type 1-diabetes debuterer, som tidligere omtalt, før eller i puberteten, som jo er en svær tid for alle. Og selv om både personen selv og behandlersystemet arbejder energisk på – og med held – at få indarbejdet procedurer, så blodglukosen hele tiden er under kontrol, er der netop i denne periode af livet mange fysiologiske faktorer, der ændres. De mange forskellige hormonelle svingninger, der karakteriserer puberteten, er årsag til, at også insulinbehovet svinger meget – og mere hos nogle end andre. Der kan også være andre grunde til en dårligt reguleret type 1-diabetes. Så undertiden sker det, at blodglukosen hos sådanne personer falder til under 2,5 mmol/L blod. Det kaldes hypoglykæmi. Personer med så lav blodglukose kan undertiden virke ukoncentrerede og uden initiativ. Derfor skal de undertiden hjælpes til at indtage f.eks. en frugtjuice, der hurtigt bringer blodglukosen op igen.

I tilfælde, hvor insulintilførslen er meget uregelmæssig, eller hvor den tilførte insulinmængde er for lille i forhold til behovet, kan der opstå en langt farligere tilstand, hvor mængden af ketonstof i blodet er alt for høj. Det sker, fordi cellerne i mangel af glukose øger forbrændingen af fedt i produktionen af ATP. Det fører til ketoacidose (syreforgiftning), hvor personen er stærkt dehydreret, blodglukosen alt for høj, og der er mangel på f.eks. kalium i blodplasmaet. Behandlingen i dette tilfælde kræver en hurtig indsats på flere områder samtidig og bør derfor altid foregå på hospital.





“Mit gennemsnitlige blodsukker ligger på 4-7 (mmol/L red.). Jeg er ved at øve mig på at mærke, hvornår blodsukkeret er enten for højt eller for lavt. Jeg får piller, der nedsætter mit blodsukker, og noget andet, der giver mig mere insulin. Nu, hvor jeg gerne vil være gravid, skal jeg bruge insulin i stedet for pillerne, der kan være fosterskadende.”

Camilla, 24 år

Type 2-diabetes

Fedtvæv og hormoner

Hvor type 1-diabetes er en sygdom, der får dødelig udgang, hvis ikke den behandles med insulin dagligt, som regel flere gange, er det karakteristisk, at personer med type 2-diabetes producerer for meget insulin i hvert fald til at begynde med. Man taler om det metaboliske syndrom, som er ændringer af omsætningen af fedt og kulhydrat i kroppens stofskifte. Disse ændringer optræder som følge af insulinresistens, dvs. cellernes nedsatte evne til at reagere på insulinpåvirkning. Det resulterer i forhøjet blodtryk og forhøjet risiko for et forhøjet indhold af den farlige kolesterol, der medfører åreforkalkning. Den forhøjede insulinproduktion kompenserer i første omgang for insulinens utilstrækkelige virkning. Senere nedsættes insulinproduktionen nok på grund af slid på beta-cellerne. Men hvorfor opstår der insulinresistens hos personer med type 2-diabetes?

Vi ved, at ca. 80% af alle personer med type 2-diabetes er overvægtige eller regulært fede. Det kan udtrykkes med BMI eller Body Mass Index. Inden vi derfor nøjere kan svare på spørgsmålet om sammenhængen mellem fedme og insulinresistens, skal vi en lille tur omkring kroppens fedt, for det er nemlig ikke bare en inaktiv masse, der findes i fedtcellerne i fedtvævet. Vi ved, at fedtvævet må betragtes som et aktivt hormonproducerende væv, der producerer mere end 20 forskellige identificerede hormoner og signalstoffer, hvoraf i hvert fald nogle er vigtige i forbindelse med kroppens energistofskifte. Forståelsen af disse hormoners virkemekanisme er sandsynligvis nøglen til forståelsen af insulinresistens, og hvorfor det er så svært at tabe sig.

Et af hormonerne, der dannes i fedtcellerne, er leptin. Det påvirker centret for appetitreguleringen i hypothalamus på en sådan måde, at optagelse og forbrug af energi så vidt muligt holdes konstant. Herved kan det konstante indre miljø (homeostase) opretholdes. Hvis man forsøger at tabe sig, produceres

der mindre leptin, og derved nedsættes stofskiftet, samtidig med at appetitten øges. Det betyder, at mængden af fedt hos mange svinger ganske lidt omkring en bestemt værdi.

Men hvis der er et højt indhold af fedt i blodet over længere tid, nedsættes leptins evne til at opretholde kroppens homeostase. Det betyder, at jo mere fedtvæv, jo mere leptin dannes der, og jo mere sulten bliver man, altså en selvforstærkende effekt. Hvad det er, der udløser ændringen i reguleringen, så homeostasen ikke længere opretholdes, ved man ikke så meget om. Der er tale om en slags leptinresistens, som måske bl.a. skyldes, at leptin forhindres i at passere blod-hjerne-barrieren og dermed i at dæmpe appetitten via appetitreguleringscentret i hypothalamus.

Fedtvævet infiltreres ofte af makrofager. De vil normalt blive tiltrukket, hvis der er opstået en betændelsestilstand – også kaldet inflammatorisk tilstand – der kunne skyldes en bakterieinfektion, og det vil resultere i, at bakterier inklusive forskellige stofskifteprodukter fra såvel bakterier som immunforsvarsceller, pus m.m. fjernes. En inflammatorisk tilstand kan også opstå, selv om der ikke er bakterier til stede. Makrofager vil tiltrækkes af dannelsen af forskellige stofskifteprodukter, og det kan være medvirkende til insulinresistens – mener nogle, måske fordi nogle af fedtcellerne ødelægges af immunforsvaret.

Fedtvæv producerer også adiponectin, et andet af de hormoner, som kun produceres af fedtceller. Niveauet af adiponectin falder, når mængden af fedtvæv stiger – og samtidig stiger insulinresistensen. Hvordan disse faktorer præcist hænger sammen, ved man fortsat ikke, men både arvelige og miljømæssige faktorer er sandsynligvis på spil.

Hormonet påvirker henholdsvis lever- og muskelceller. I levercellerne forbedrer det virkningen af insulin, dvs. fremmer om-dannelsen af glukose til glykogen, samtidig med at leverens

udskillelse af glukose til blodkredsløbet nedsættes. Desuden fremmer det forbrændingen af fedt.

I muskelcellerne stimuleres glukoseoptagelsen og omdannelsen til glykogen. Det sker, fordi adiponectin stimulerer signalerne fra insulin, der får GLUT4-glukosetransportører til at vandre ud på celleoverfladen, se figur 5.4. Alt i alt kan man sige, at

adiponectin er et helt specielt fedtvævsproduceret hormon, der i hvert fald har tre vigtige funktioner: det er antidiabetisk, anti-inflammatorisk, og det modvirker åreforkalkning. ■

	Type 1-diabetes	Type 2-diabetes	MODY
Beta-celler i bugspytkirtel	Under 10% tilbage ved diagnose	Efter nogen tid reduceret til ca. 40%	Betydelig, men mangler evnen til at udskille insulin fra beta-cellerne hurtigt nok
Egen insulinproduktion	Forsvinder helt jvf. destruktion af beta-celler	Alt for stor til at begynde med, falder efterhånden	Normal til forstørret
Ketose	Undertiden	Sjældent	?
Vægt	Normal- eller undervægtig	80% er overvægtige med BMI på 25-30 eller over 30 kg/m ²	Normal- eller undervægtig
Debut	Ca. 50% debuterer før 20-års alderen, resten mellem 20 og 40 år. Udvikles hurtigt – over få uger	Mest i voksenalderen, forekommer undertiden også hos børn og unge. Langsom udvikling – over flere år	Før 25-års alderen
Forekomst i Danmark	Ca. 10% af alle diabetes mellitus-tilfælde = ca. 16-25.000	Ca. 85% af alle diabetes mellitus-tilfælde = ca. 170.000	Ca. 2% af alle diabetes mellitus-tilfælde
Insulinresistens	Nej	Ja	Nej
Specifikke antistoffer i blodet autoimmunreaktion	Ja, hos 80-90% af ny-diagnostiserede	Sjældent, mellem 5 og 10%	Nej
Forekomst af forhøjet blodglukose ved diagnosetidspunktet	Ja, altid	Ca. 75%	Ja, ved nogle MODY-typer
Spec. MHC-typer	Ja, som regel	Nej	Nej
Arv	Arvelig immunsygdom. Arvegang uklar. Mange gener involveret	Uheldig kombination af bestemte gener i 'uheldigt' miljø	Sygdommen arves dominant. Der kendes seks gener, der kan forårsage MODY
Miljøfaktorer	Muligvis virus – ikke afklaret	'Uheldigt' miljø – f.eks. for meget og for fed mad samt for lidt motion	Af ringe betydning
Behandling	Ja, flere gange dagligt fra diagnosetidspunktet med insulin	Først blodglukosesænkende tabletter. Med tiden bruger 50% insulin.	Medicin, der forbedrer udskillelsen af insulin fra beta-cellerne til blodet
Kan sygdommen følges i familier?	Nej	Ja	Ja, meget præcis arvegang

Figur 6.2. Sammenligning af effekten på kroppen af henholdsvis type 1- og type 2-diabetes, samt MODY.

7. Kostens betydning



"På grund af min far har vi altid spist fedtfattigt. Men jeg skulle lige huske det med mellemmåltiderne. Nogen gange svinger blodsukkeret efter et måltid helt uforståeligt. Derfor måler jeg blodsukkeret så tit, men det – og det hele med insulinen – bliver en vanesag."

"Hvis jeg skal ud og drikke lidt med vennerne, tager jeg altid lidt mindre insulin til aften – efter at jeg er kommet hjem, tjekker jeg altid blodsukkeret og spiser lidt, hvis blodsukkeret ligger mellem 10 og 12."

Pernille, 18 år

Du er hvad du spiser," siger man, og det er jo ikke helt ved siden af, måske specielt for folk, der har problemer med blodglukosen, men alle kan sandsynligvis lære af den forskning, der har fundet sted i forbindelse med tilrettelæggelse af kosten for folk med diabetes. Tidligere anbefalede man disse personer at spise meget få kulhydrater og slet ikke noget sukker. Eventuelt kunne man så søde med andre sødemidler end sukker. Der var ligefrem en speciel hylde med varer i fødevarerbutikkerne med diabetesprodukter. I dag er kost-rådene de samme for alle. De kan udtrykkes på flere måder. Her er en måde at skrive dem på:

- Spis tilstrækkeligt (hverken for meget eller for lidt)
- Spis tilstrækkeligt protein (1/2-1 g pr. kg legemsvægt pr. dag) – eller 10-15% af energien skal komme fra proteiner
- Spar på fedt og sukker eller maks. 30% af energien fra fedt og gerne lavere. Fedtet skal for en stor dels vedkommende være umættet fedtstof, dvs. med enkelte undtagelser vegetabilsk fedt. Raffineret sukker må maks. udgøre 10% af kulhydratindtagelsen
- Resten, dvs. 55-60% af energien, skal komme fra kulhydrat med hovedvægten på produkter med mange fibre
- Spis varieret og naturligt, dvs. ikke for meget dåsemad eller færdiglavede middagsretter f.eks.

Specielt for folk med diabetes er, at de ikke må gå for lang tid uden at spise. Derfor er mellemmåltider meget vigtige.

Det er kostens indhold af kulhydrater, der direkte får blodglukosen til at stige. Kulhydrater kan inddeles i forskellige grupper. Det er mono-, di- og polysakkarider.

Fibre er polysakkarider, som ikke kan fordøjes. De går blot gennem fordøjelsessystemet. Når vi spiser fordøjelige kulhydra-

ter, nedbrydes alle til monosakkarider i fordøjelsen, og senere – efter passage af leveren – er alle monosakkarider omdannet til glukose. Tidligere troede man, at polysakkarider var sundere end mono- og disakkarider, fordi den enzymatiske nedbrydning i tarmen forsinkede optagelsen af stivelsesholdige næringsstoffer. Den betragtning holder ikke. Der er rigeligt med fordøjelsesenzymer i tarmen, så forsinkelsen skyldes snarere andre faktorer, som f.eks. mængden og arten af kostfibre i næringsstofferne. De er afgørende for, hvor hurtigt og hvor meget et næringsmiddel bidrager til blodglukosestigningen. Kartoffler kan få blodsukkeret til at stige lige så hurtigt som glukose, og det samme er tilfældet, hvis man spiser hvidt brød, dvs. brød bagt af hvedemel helt uden kerner.

Der findes i princippet to forskellige typer kostfibre: de vandopløselige og de ikke-vandopløselige. De vandopløselige findes især i kornsorter og grove grønsager, herunder bønner. I tarmen svulmer de op og bliver geleagtige, og derved medvirker de til, at optagelsen af monosakkariderne gennem tarmvæggen går langsommere. De binder også stoffer som bl.a. kolesterol til sig, og det resulterer derfor i, at blodets kolesterolindhold nedsættes, specielt en god ting for personer med diabetes. Hvordan de ikke-vandopløselige fibre virker i tarmen, ved man ikke så meget om, men de nedsætter også hastigheden, hvormed stoffer optages gennem tarmvæggen. Fibrene kan blive så længe i tarmen, at de påvirker det næste måltid også, så hvis morgenmåltidet er rigt på fibre, vil det sandsynligvis påvirke den efterfølgende frokost, så blodglukosen også her stiger langsommere.

I figur 7.1 ses blodglukoseændringerne efter indtagelse af morgenmad med forskelligt fiberindhold.

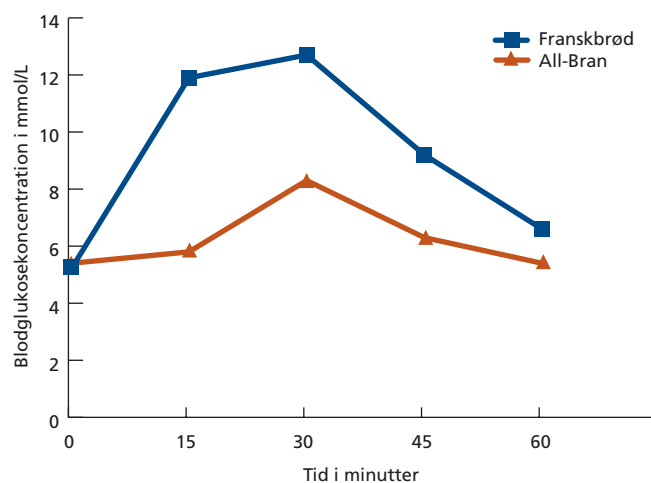
Blodglukosen er normalt i gennemsnit mellem 3 og 6 mmol/L.

Koncentrationen opretholdes af det autonome nervesystem, flere modsatrettede hormoner og processer, hvor de vigtigste hormoner som sagt er insulin og glukagon. Begge hormoner produceres i bugspytkirtlen. Insulin stimulerer muskel-, fedt- og hjertemuskelceller til glukoseoptagelse, hvorimod glukagon stimulerer levercellerne, så de frigiver glukose til blodet. Måltider og fysisk arbejde er nogle af de processer, der også påvirker blodglukosen.

Glykæmisk index – GI

Da hastigheden, hvormed blodglukosen stiger efter et måltid, er af stor betydning for personer med diabetes, har man udarbejdet et såkaldt glykæmisk index – GI. Det er et udtryk for det blodglukosestigningsforløb, der fremkommer ved indtagelse af et bestemt næringsmiddel sammenlignet med blodglukosestigningsforløbet, hvis man i stedet spiser samme mængde kulhydrat som ren glukose eller hvidt brød. Glukose- og hvidt brød-sammenligningerne giver lidt forskelligt GI, så derfor vælger de forskellige forskere, der undersøger disse ting, enten at sammenligne med glukose eller hvidt brød. Her er de angivne GI-værdier beregnet ud fra sammenligninger med hvidt brød. Et højt GI vil betyde en hurtig og høj stigning i blodglukosekoncentrationen.

Moderne behandling af type 1-diabetes tager udgangspunkt i de anførte kostråd, men også, at man stort set kan spise, hvad man har lyst til i små mængder og så indrette insulinbehand-



Figur 7.1. Ændringer i blodglukosekoncentrationen i forbindelse med indtagelse af to forskellige slags morgenmad. I begge tilfælde er indtaget 60 g fordøjeligt kulhydrat. Kilde: Elevforsøg

lingen efter dette, se mere i kapitel 9. Det er dog sådan, at kulhydrater med et lavt GI bør foretrækkes.

For type 2-diabetikere og personer, der ikke har diabetes, er det vigtigt, at blodglukosen ikke stiger for hurtigt og for meget. En blodglukosestigning vil sætte en kædereaktion i gang, der



Levnedsmidler	GI	Levnedsmidler	GI
Dadler, tørrede	147 +/- 30	Ris, kogte forskellige slags	81-68
Glukose	138	Appelsinjuice	74
Kartofler, bagte	135	Havregrød	70
Lynris	128	Rugbrød, fuldkorn	68
Corn Flakes (Kellogg's)	116	Laktose (mælkesukker)	65
Vandmelon	103	Pasta	64
Hvidt brød	100	Appelsin	62
Sodavand	97	All-Bran (Kelloggs')	60
Kartofler, kogte	93	Mælk, 3%	39
Couscous	93	Bønner, tørrede røde (kidney)	39
Sukrose (hvidt sukker)	92	Linser, røde	36
Rosiner	91	Fruktose	27
Havregryn	89	Gulerødder, rå	23
Wienerbrød	84	Jordnødder, ristede	21
Gulerødder, kogte	82	Tykmælk, 3% fedt	15

Figur 7.2. Forskellige fødevarers glykæmiske index, GI. De anvendte tal er gennemsnitsværdier, hvor intet andet er angivet. Gennemsnittene er ofte målt med variationer på op til 10, undertiden dog helt op til 20. Undersøgelsen af Corn Flakes og All-Bran er foretaget på Kellogg's produkter med disse navne. Når fabriksnavnet anføres her, har det intet at gøre med produkternes evt. sundhedsværdi i forhold til andre, tilsvarende produkter, men GI varierer meget afhængig af fabrikat. Kilde: Foster-Powell, K et al., 2002 og Arvidsson-Lenner, R, 2004.

Højt GI: over 90. Mellem GI: 70-90. Lavt GI: under 70

GI er afhængig af typen af mad og tilberedningen af den

Forskellige faktorer påvirker GI-værdien af et levnedsmiddel:

- Fiberindholdet. Jo flere fibre, jo lavere GI.
- Arten af fibre. Pasta og bønner har lavere GI end kartofler.
- Formalingen. Hele korn eller stykker giver lavere GI end mosede eller formalede.
- Forskellig behandling i køkkenet. Kogning eller stegning af levnedsmidlet påvirker GI.
- Faste eller flydende. Faste levnedsmidler giver lavere GI.
- Kogt stivelse får blodglukosen til at stige hurtigere end rå stivelse.
- Forholdet mellem kulhydrat-, fedt- og proteinindhold. Jo mere fedt og protein, jo lavere GI.
- Type af stivelse. Jo højere andel af amylose¹ i forhold til amylopektin² jo lavere GI.
- Type af sukkerart. Sukkerarter, der først skal passere leveren for at blive omdannet til glukose, har lavere GI.
- pH. Jo mere surt, jo lavere GI.
- Mælkeprodukter, specielt fermenterede som tykmælk eller yoghurt, nedsætter GI.



bl.a. forøger insulinudskillelsen, jo højere blodglukose, jo større insulinudskillelse. En hurtig blodglukosestigning vil også følges af et tilsvarende hurtigt fald i blodglukosekoncentrationen – undertiden til under fasteværdien – på grund af en efterfølgende hurtig insulinudskillelse. Vi ved også, at blodglukosekoncentrationen er en af de faktorer, der påvirker mæthedsførmelsen, og her bliver emnet så pludselig af interesse for mange flere. For hvis man gerne vil tabe sig – som sagt et mål for de fleste personer med type 2-diabetes, men også for mange andre, er det hensigtsmæssigt at spise på en sådan måde, at man ikke meget hurtigt bliver sulten igen – altså vælg kulhydrater med lavt GI.

Figur 7.2 viser eksempler på glykæmisk index fra forskellige levnedsmidler. Værdierne er fremkommet som resultat af gennemsnitsberegninger på forsøgsresultater foretaget på mange forskellige mennesker, hvor de enkelte resultater kan ligge langt fra hinanden. Det skyldes, at der er store individuelle forskelle på, hvordan de enkelte menneskers fordøjelsessystem fungerer. Det får betydning for, hvordan figurens oplysninger kan bruges, se senere.

Er fødevarer med lavt GI automatisk sunde?

Man spiser normalt ikke kun et enkelt levnedsmiddel, men en blanding til de enkelte måltider, og det er måltidets samlede GI, der er interessant. Derfor diskuteres det også meget blandt diætister – folk, der rådgiver om kosten – i hvilket omfang GI-begrebet kan bruges i kostanbefalinger. Tilhængere mener, at oplysningerne kan være værdifulde, hvis de kun anvendes vejledende og med omtanke. F.eks. må man tage højde for, at GI-værdierne kan variere meget fra person til person. Specielt kan det bruges, når et måltid kun består af et enkelt produkt. Mange spiser morgenmad, der kun består af et enkelt eller gan-

ske få produkter, havregryn med mælk eller yoghurt. Det er ikke hensigtsmæssigt kun at se på GI værdien uden også at være opmærksom på indholdet. Ristede jordnødder (se figur 7.2) har netop et lavt GI, fordi de ikke indeholder sukker, men meget fedt, og selvom det er umættede fedtstoffer, som jo er sundere end de mættede, kan man ikke sige, at det er et sundt næringsmiddel. Kartoffler og gulerødder indeholder flere hensigtsmæssige næringsstoffer, som man ikke får, hvis man spiser pasta i stedet for. Derfor har nogle ernæringsforskere arbejdet videre med GI-begrebet og udarbejdet et GL-begreb (Glykæmisk Load), hvor indholdet af kulhydrat, fordelingen på de tre næringstofgrupper samt portionernes størrelse også medtages.

$$GL = (\text{kulhydrat i g} \times \text{GI}): 100$$

GI-værdierne er baseret på indtagelse af 50 g fordøjeligt kulhydrat fra de respektive levnedsmidler. Gulerødder har, som det fremgår af figur 7.2, et højt GI. Det fremgår imidlertid sjældent af GI-tabellerne, at man skal spise 575 g kogte gulerødder for at få 50 g kulhydrater. Energiindholdet i så mange gulerødder er 718 kJ. Sammenligner vi et kort øjeblik dette med jordnødder med en GI-værdi på 21, skal man spise nogenlunde den samme mængde for at få 50 g kulhydrat. Den indtagede energimængde vil med denne mængde jordnødder være 5.142 kJ!

Lavt GI - større mæthedsførmelse?

Indtagelse af fiberholdige og kulhydratrige næringsstoffer med et lavt GI får blodglukosen til at stige langsomt og ikke særlig meget. Det resulterer i udskillelse af en beskeden mængde insulin, som derfor langsomt får blodglukosen til at falde igen. Mæthedscentret i hypothalamus registrerer kun et lille fald i blodglukosekoncentrationen, og derfor vil man ikke føle sig sul-

¹ lige kæder af glukose

² grenede kæder af glukose

ten i lang tid efter at have indtaget kulhydratrige næringsstoffer med mange fibre. Denne type næringsstoffer anbefales alle.

Er GI-værdien derimod lav, fordi der er et højt indhold af fedtstoffer, er anbefalingen at lade være at spise ret meget af det. Behandling af personer med type 2-diabetes vil – hvis de også har et vægtproblem – specielt være rettet mod et vægttab, fordi det også forbedrer insulinfølsomheden.

Alkohol

Alkohol blokerer omdannelsen af glykogen til glukose. Når man drikker alkohol, betyder det derfor, at der frigøres mindre glukose fra leveren til blodet. For raske mennesker vil et fald i blodglukosen følges af et fald i insulinproduktionen. Hos personer med type 1-diabetes fungerer denne mekanisme imidlertid ikke. Der er derfor stor risiko for, at de vil få for lav blodglukose i forbindelse med alkoholindtagelse. Hvis

de har taget den sædvanlige mængde insulin, forværrer alkohol situationen. Det har de fleste type 1-diabetikere normalt ikke svært ved at registrere, men efter et par genstande bliver de fleste mindre opmærksomme på kroppens advarselstegn. Man føler sig omtåget, mister koncentrationsevnen, bliver mat og ryster på hænderne. Derfor anbefales det type 1-diabetikere at spise lidt ekstra, når de drikker alkohol.

Indtagelse af alkohol er normalt ikke på samme måde et problem for personer med type 2-diabetes, fordi de fortsat producerer insulin. Men alkohol indeholder næsten lige så meget energi som fedt – 30 kJ pr. g alkohol – så hvis de har et vægtproblem, bør de overveje situationen. ■



“Det har været en enorm kostomvæltning for mig. Det med at passe på fedtet havde jeg vænnet mig til tidligere, men sukkeret er fortsat et problem for mig. Det er utroligt, så mange fødevarer der er sukker i. Frugt må jeg f.eks. ikke spise uhæmmet af.

Jeg arbejder jo i en børnehave, og min sygdom har givet anledning til, at vi har holdt møde med forældrene om, hvad vi ser som en god madpakke. Her har vi sagt, at toastbrød med Nutella ikke er godt i en madpakke, fordi blodsukkeret så kører alt for meget op og ned. Nu er der rugbrød med, og de meget sukkerholdige yoghurter er blevet erstattet af frugt, ost eller rosiner. Børnene bliver mere rolige på den kost.”

Camilla, 24 år

8. Motion og sundhed



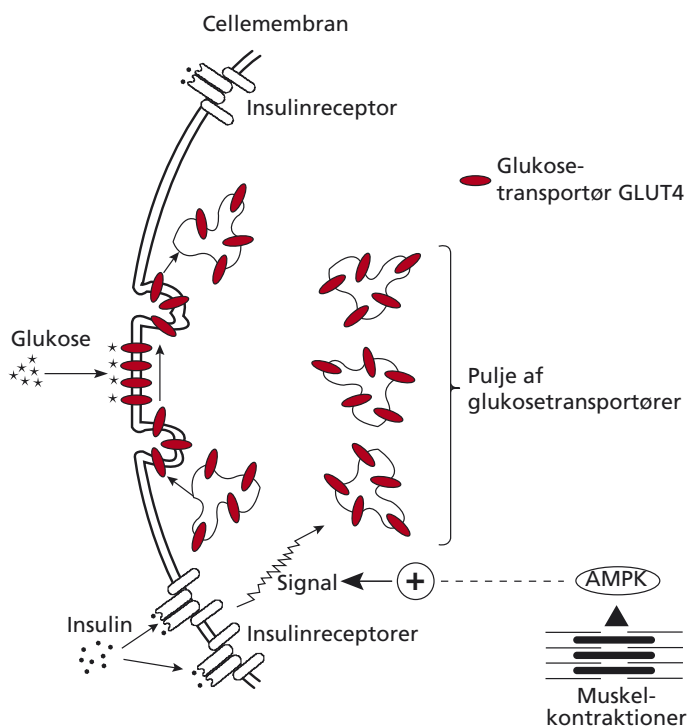
"Jeg spiller badminton to-tre gange om ugen og følger derfor mit blodsukker tæt, men det er undertiden svært at forudse, hvor meget insulin jeg skal tage i forbindelse med en kamp. Jeg har fået at vide, at det er godt, jeg dyrker sport. Jeg måler altid blodsukkeret, før jeg går på banen, og drikker lidt juice efter ca. en times træning. Så går det fint."

Pernille, 18 år

Fysisk arbejde er den faktor, der er den mest livsforlængende, og som på flere måder forbedrer livskvaliteten mere end noget andet. Det har flere undersøgelser vist. Det er derfor vigtigt at finde ud af, hvad det er ved fysisk arbejde, der er så hensigtsmæssigt. Muskelarbejde er meget energikrævende. Derfor ændres forskellige stofskifteprocesser, så det forøgede energiforbrug kan dækkes. Den arbejdende muskel forbruger både fedt og kulhydrat. Valget mellem disse to energikilder afhænger både af arbejdets intensitet og varighed. Især ved høj arbejdsintensitet er kulhydrater en vigtig energikilde. Kulhydraterne stammer dels fra muskelglykogenet – som omdannes til glukose, og dels fra blodet, som stammer fra omdannelsen af leverglykogenet. Glykogen er et polysakkarid. Afhængig af arbejdsintensiteten kan det tage 20-120 minutter at forbruge størstedelen af glykogendepoterne i musklerne. I takt med glykogennedbrydningen i musklerne skaffes glukose til energiomsætningen ved nedbrydning af leverglykogenet, som udskilles til blodet som blodglukose – så længe lager haves. Sideløbende med kulhydratforbrændingen forbrændes også fedtstofferne, hvoraf hovedparten stammer fra blodets fedtsyrer (frigivet fra fedtvævet).

I hvile og ved moderat arbejde kommer energien ligeligt fra de to kilder. Ved højere intensiteter stiger kulhydratforbrændingen, så ved maksimal arbejdsbelastning kan 90-100% af energien komme fra kulhydrat. Forbrændingen af kulhydrat er afgørende for, hvor længe en given arbejdsintensitet kan opretholdes. En trænet muskel er bedre til at forbrænde fedt (sparer på kulhydratlagrene), og derfor kan en trænet person opretholde den samme intensitet længere end en utrænet. Kulhydrattilgængeligheden kan forøges, hvis man spiser flere kulhydrater i dagene op til arbejdet, eller hvis man indtager kulhydrater under selve arbejdet.

Fedtsyrerne optages let gennem muskelcellens cellemembran, hvorimod glukosens optagelse er mere kompleks, idet stoffet er hydrofilt, se også kapitel 5 og figur 8.1.



Figur 8.1. Ved muskelarbejde transporteres flere GLUT4 ud på muskelcellens membran end hvis man er stillesiddende. AMPK¹ er på flere måder medvirkende til dette. (Se teksten samt figur 5.4). Kilde: J. Wojtaszewski.

¹ AMPK er en kinase, dvs. et enzym, der medvirker ved overførsel af en fosfatgruppe

1. Insulinmolekylet binder sig til insulinreceptoren hvorved der aktiveres en kaskade af processer inde i cellen. De signalerer til membranområderne med GLUT4-glukosetransportørerpuljer om at vandre ud til celleoverfladen. Enzymet AMPK forstærker signalet til GLUT4-glukosetransportørerpuljerne
2. Membranområderne med GLUT4-glukosetransportørerpuljer vandrer ud til cellemembranen og forbinder sig med den
3. Glukose binder sig til GLUT4 som ved faciliteret diffusion flytter glukosen ind i cellerne, hvor det kan indgå i stofskiftet (se evt. også figur 5.4 side 19).

Måling af træningens virkning på glukoseoptagelsen

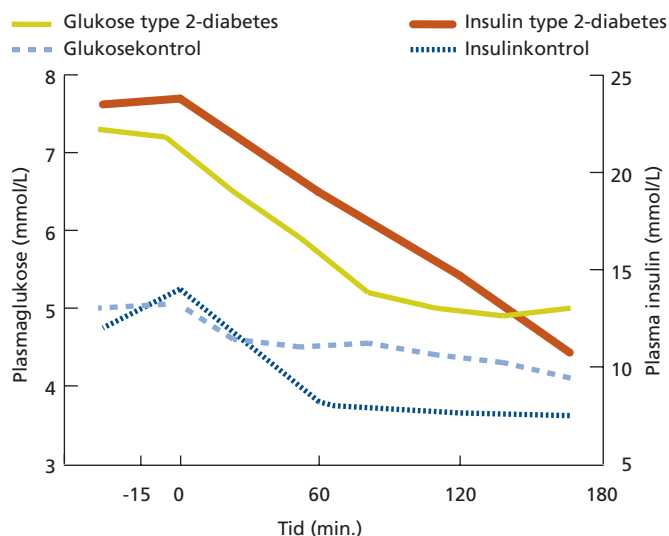
En af de metoder, man har anvendt til at undersøge betydningen af fysisk aktivitet, er at lade en forsøgsperson arbejde kun med det ene ben. Det andet ben har så fungeret som reference. Ved at måle på glykogenindholdet i de to ben er det muligt at følge ændringerne i glykogenniveauet i forbindelse med arbejdet. Hvis personen arbejder en time med høj intensitet, er det muligt at måle et kraftigt fald af glykogenindholdet i de arbejdende muskler – i det ene ben. Efter arbejdets ophør vil der være en forhøjet glukoseoptagelse. Men selv efter at glykogenlagrene er genopbygget, viser muskulaturen, der netop har afsluttet et arbejde, en forøget insulinfølsomhed også efter arbejdet. Det er forklaringen på, at det er muligt at forøge oplagringen af glykogen som resultat af træning, samtidig med at insulinfølsomheden fortsat er forhøjet i musklerne.

Muskelarbejde påvirker glukoseoptagelsen og glukosestofskiftet i muskler ad to veje:

1. Muskelkontraktioner vil starte en signalkaskade, som aktiverer og flytter GLUT4 ud på muskelcellens membran. Denne mekanisme er helt uafhængig af insulin, insulinreceptor og insulin-signaler og er muligvis hjulpet på vej af AMP-aktiveret protein kinase også kaldet AMPK, som aktiveres, når energiniveauet i muskelcellen falder. Det sker f.eks. under arbejde (AMP er Adenosin-Mono-fosfat. Den endelige kobling mellem AMPK-aktivering og øget insulinfølsomhed er endnu ikke bevist, men hypotesen har mange tilhængere inden for muskelforskning).
2. Muskelkontraktioner øger altså insulins virkning. Dvs. når musklerne efter arbejde påvirkes af insulin, f.eks. i forbindelse med et måltid, så virker insulin bedre. Denne effekt kender man ikke mekanismerne bag, men det er nærliggende at tro, at AMPK spiller en rolle, fordi den bliver aktiveret under arbejde, og fordi man kan øge insulinfølsomheden, hvis man farmakologisk aktiverer AMPK. Om AMPK aktiverer den samme pulje af GLUT4, som aktiveres af insulin, vides heller ikke, men man ved, at AMPK ikke er defekt ved insulinresistens, og det har specielt betydning for personer med type 2-diabetes.

I løbet af fysisk arbejde ændres insulin- og glukosekoncentrationen i blodet jo mere des længere arbejdet varer. Det fremgår af figur 8.2.

Trænede personer har et lavere insulinniveau under arbejde end ikke-trænede, og det er også påvist, at træning sænker insulinniveauet. Eller sagt på en anden måde. Det ser ud som om, muskelarbejde 'forbedrer' effektiviteten af insulin, så glu-



Figur 8.2. Ændringer i blodets glukose- og insulinkoncentration i løbet af et langvarigt arbejde, der udgør 30-35% af maksimalt arbejde hos en gruppe personer med type 2-diabetes og en kontrolgruppe.

koseoptagelsen ved en given mængde insulin bliver større. Der opnåes altså en bedre insulinfølsomhed.

Træningens virkning på personer med diabetes

For personer med type 1-diabetes er det helt fint regelmæssigt at dyrke sport. De skal blot være opmærksomme på, at insulinfølsomheden stiger i forbindelse med muskelarbejde. Men da al insulin jo er tilført, er det nødvendigt at spise eller drikke noget mere glukose eller tage mindre insulin for at undgå senere at få for lav blodglukose. Personer med type 1-diabetes må derfor lære sig en procedure, når de dyrker sport, med omhyggelig planlægning af måltider og tilførsel af insulin i kombination med hyppige målinger af blodglukose.

Fysisk aktivitet og egentlig træning anses derimod for at være hjørnестenen i behandlingen af type 2-diabetes, fordi det netop er medvirkende til at nedsætte insulinresistensen hos dem, som det fremgår af figur 8.2.

Hvordan skal man træne som type 2-diabetiker?

Der er kvalitative forbedringer af insulinfølsomheden ved at gennemføre længerevarende træning. Denne form for træning vil resultere i grundlæggende tilpasninger i muskulaturen, og selv om de foreliggende data ikke er entydige, er der dog indikationer på, at en sådan træning kan forbedre kaskaden af signaler inde i muskelcellerne, som reguleres af insulin. Træningen medfører også en kraftig stigning af muskelcellernes totale antal af glukosetransportører – GLUT4, som forbedrer cellernes glukoseoptagelse, hvis der er insulin til stede.

Man har længe troet, at hvis man for alvor skal forbedre insulinfølsomheden, er det nødvendigt at træne intensivt, fordi forbedringen af konditionen er vigtig. Dette har vist sig kun at være delvis korrekt. Nyligt er det nemlig vist, at selv mere moderate styrketræningsprogrammer tre gange om ugen a 30-45 minutters varighed kan øge insulinfølsomheden. Når insulinfølsomheden forbedres, betyder det en forøgelse af glukoseoptaget og en forbedret glukosehomeostase.



"Jeg har lavet om på motionen. Jeg har altid bevæget mig meget, bl.a. fordi jeg har hund, og jeg cykler til og fra arbejde. Så begyndte jeg at overveje, om det var nok. Nu er jeg også begyndt at gå til vandaerobic, og det hjælper på mit vægttab."

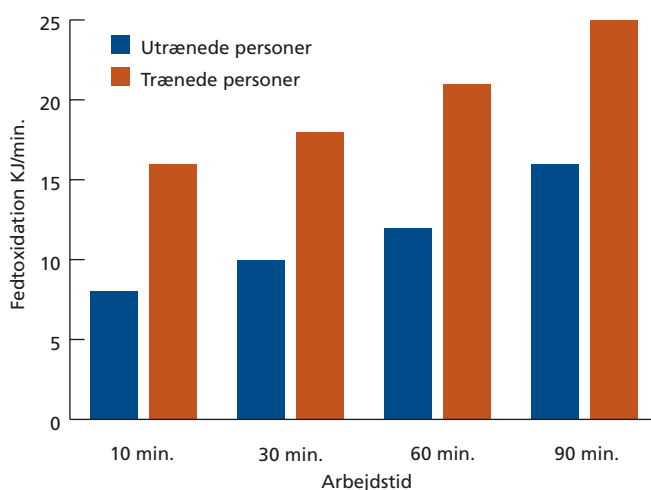
Camilla, 24 år

Hvis træningsintensiteten – og længden af træningsperioden yderligere sættes op, forøges fedtforbrændingen – også i en kort periode efter træningsperiodens ophør. Der er altså en pointe i at være veltrænet, fordi der sker positive ændringer i muskelcellernes stofskifte. For eksempel har trænede en forbedret evne til at bruge fedt som brændstof. Det fremgår af figur 8.3.

Et vægttab er også ønskeligt, fordi det fremmer en forøgelse af adiponektin-produktionen og leptins virkning af appetitreguleringen i hypothalamus – og dermed formindskes insulinresistensen yderligere. ■

Virkningen af træning for alle kan sammenfattes således:

- ved samme arbejdsbelastning er den energi, der stammer fra fedtforbrænding, ca. dobbelt så stor hos den trænede set i forhold til den utrænede,
- ved intensiv og langvarig træning fortsætter denne forøgede fedtforbrænding i en periode lige efter arbejdets ophør specielt i de muskler, der har udført arbejdet. Samtidig foregår der en genopbygning af glykogen,
- jo længere den enkelte træningsperiode varer, jo større bliver fedtomsætningshastigheden og forbedringen af insulinfølsomheden.



Figur 8.3. Energiomsætningen, der stammer fra fedt (fedtoxidationen) hos en gruppe personer, der henholdsvis er trænede og utrænede. Personerne cykler i 90 min., og fedtoxidationen er målt på forskellige tidspunkter af cykelarbejdet, der udgør 65% af maksimalt arbejde.

9. Insulinbehandling nu og i fremtiden

NovoPen® 4 er seneste skud på stammen af pensystemer fra Novo Nordisk. Det er enkelt og sikkert at tage insulin med pennen. Den har tre gange større dosisvælger end NovoPen®3, og man skal bruge halvt så mange kræfter for at trykke stempelknappen i bund. Den giver et tydeligt klik, når injektionen er fuldført.



NovoPen® 3 Junior, blev lanceret i 2000, specielt designet til børn, i glade farver.

Paradigm insulinpumpe
Kilde: Medtronic MiniMed



"Jeg har det fint med at stikke mig, så jeg kan måle mit eget blodsukker, men jeg har det skidt med at skulle starte på insulinbehandling."

Camilla, 24 år

For en person, der har behov for en daglig behandling med insulin, er drømmen at kunne blive behandlet, så man ikke behøver at tænke over, at man har diabetes. Man skulle altså enten kunne helbrede sygdommen eller opfinde et selvjusterende system, som ikke krævede personlig stillingtagen til, hvornår og hvor meget insulin man skal tage i en given sammenhæng. Selv om man er kommet langt i diabetesbehandlingen, er der nu alligevel et stykke vej, før drømmen kan opfyldes – hvis det overhovedet kan lade sig gøre.

Lidt historie

Der er sket meget, siden det i 1922 for første gang i Danmark lykkedes at udvinde insulin fra oksebugspytkirtler. Historien, som går over svinebugspytkirtler og human insulin baseret på svineinsulin, som fik udskiftet en enkelt aminosyre (nr. 30 i B-kæden), er tæt knyttet til historien om udviklingen af Novo Nordisk A/S, for det var her, det skete. Det kan man læse mere om på firmaets hjemmeside under 'About us'. I 1987 fik Novo Nordisk tilladelse til at producere insulin med gensplejset bage-



Novosprøjte fra 1925

gær som produktionsorganisme, og denne produktionsform er nu måden, Novo Nordisk A/S fremstiller insulin på i dag. Ved denne produktionsform fremkommer der råinsulin, som for at kunne anvendes skal renses. Derefter omdannes det til forskellige insulinprodukter og -analoger, afhængig af hvilken virkning insulinen skal have.

Den først producerede insulin i 1922 var en hurtigtvirkende insulin, fordi man kun kunne producere den i en sur opløsning. Det gjorde også ondt at bruge dette præparat, for det har virket irriterende på vævscellerne, f.eks. fedtceller, hvor indsprøjtningen fandt sted. Det var ikke alt for smart, for vævsceller, der ofte udsættes for et lavt pH, dør. Insulin diffunderer med forskellig hastighed gennem områder med henholdsvis levende og døde celler, så det var vanskeligt at give patienterne en dosis,

der virkede ens fra gang til gang. Her er man blevet meget klogere siden, og man fremstiller i dag produkter med en neutral pH, som ikke ødelægger vævet.

Senere blev man i stand til at udvikle langsomtvirkende insulinprodukter ved først at krystallisere insulin med zink, senere med protamin, som er et basisk protein. De moderne præparater findes nu både som hurtigt- og langsomtvirkende præparater samt præparater, der er både og.

Insulinmolekylet – produktion

Gær er en eukaryot organisme med cellekerne og celleorganeller ligesom vores egne celler. Når gær for mange år siden blev valgt som produktionsorganisme, var det bl.a. fordi gær selv udskiller proinsulin, ligesom vores beta-celler gør det. Det sker fra vesikler, der afsnøres fra cellens Golgiapparat, som vandrer ud til cellemembranen. Her smelter de to membraner sammen – vesikel- og cellemembranen – sæbeboblemetoden! – og molekylet er nu ude i gærcellernes næringsvæske (se figur 5.3). Herfra bliver det oprenset, og C-kæden kobles af (se figur 5.1a + b og 5.2). Det kan bakterier ikke. De bruges ellers meget som produktionsorganismer af mange andre stoffer og farmaceutiske produkter.

Det gen, der er indsat i gærcellerne og som skal kode for et insulinmolekyle, har en baserækkefølge svarende til proinsulinmolekylet, men C-kæden består kun af to aminosyrer. C-kædens vigtigste funktion i produktionen er:

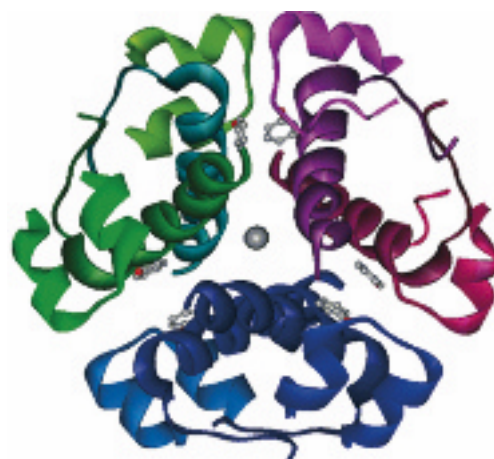
- at det færdige insulinmolekyle får den korrekte foldning. Ellers kan det ikke binde sig til insulinreceptorerne på cellemembranen og igangsætte kaskaden af processer inde i den (kapitel 5),
 - at insulinmolekylet produceres så at sige i et stykke. Det gør det videre oprensingsarbejde af råinsulinen meget lettere.
- De såkaldte insulinanaloger har ikke helt den samme aminosyrerækkefølge. Dem kan man enten lave ved at sætte et gen med en lidt anden baserækkefølge ind i gærcellerne, eller man kan kemisk efterfølgende bygge lidt om på molekylet.

Insulinprodukter

I jagten på de bedste insulinprodukter har man afprøvet en masse forskellige insulinanaloger. Det handler om at finde nogle, der effektivt binder sig til insulinreceptorer i muskel- og fedtceller og får dem til at aktivere en kaskade af processer – den rigtige og på det rigtige niveau – inde i cellerne. En over- eller understimulering kunne meget vel have uoverskuelige konsekvenser for blodglukosereguleringen og for andre processer i cellerne. Derfor er det lidt af et detektivarbejde at finde nogle insulinanaloger, der dur.



FlexPen® blev lanceret i 2002



Figur 9.1. Computerbilledet forestiller en insulin-hexamer – seks insulinmolekyler der sidder sammen to og to, set oppefra (se også figur 9.3). Den lille 'klump' i midten repræsenterer to overlejrede zink-atomer, som stabiliserer hexameren ved kompleksbinding, og de små grå/røde sekskanter repræsenterer fenol-molekyler, som indlejres i denne form for hexamer.

kvenser for blodglukosereguleringen og for andre processer i cellerne. Derfor er det lidt af et detektivarbejde at finde nogle insulinanaloger, der dur.

Som hjælp har man it-programmer, der kan vise proteiners sekundære og tertiære struktur fra alle sider, når man indtaster en bestemt aminosyrerækkefølge, og disse billeder har været en meget stor hjælp til på forhånd at vælge kandidater, fordi man så kan forudsige nogle af molekyernes funktion i forbindelse med insulinreceptorerne. Samtidig må de ikke være så forskellige fra insulin, at de opfattes som fremmede proteiner af kroppens immunforsvar, for så vil kroppen med stor sandsynlighed starte en produktion af antistoffer, der ødelægger den tilførte 'insulin', før den har nået at virke i kroppen. Figur 9.1 viser et billede af en insulin-hexamer.

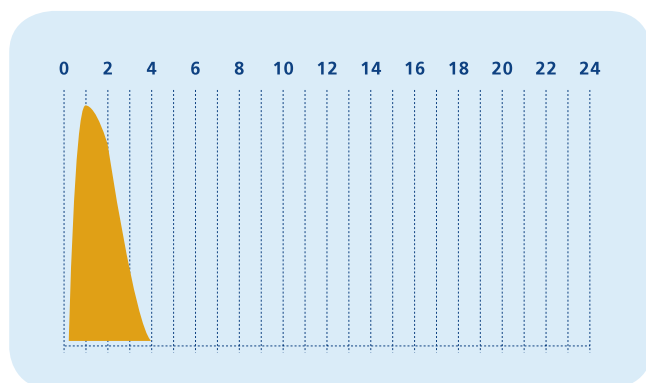
I princippet er der to former for insulin, en form, der virker meget hurtigt eller stort set med det samme, når den er blevet sprøjtet ind i kroppen, som kunne kaldes den hurtigtvirkende insulin, og en, der først virker efter nogen tid, men som til gengæld holder længe, fordi den frigives langsomt – den langsomtvirkende insulin. Den langsomtvirkende effekt kan f.eks. fremkomme ved at krystallisere insulin. Når krystallerne er sprøjtet ind i underhuden, nedbrydes de til enkeltmolekyler af enzymer, der findes under huden. Begge insulinformer er nødvendige for at kunne efterligne den normale insulinprofil mest muligt.

Den hurtigtvirkende

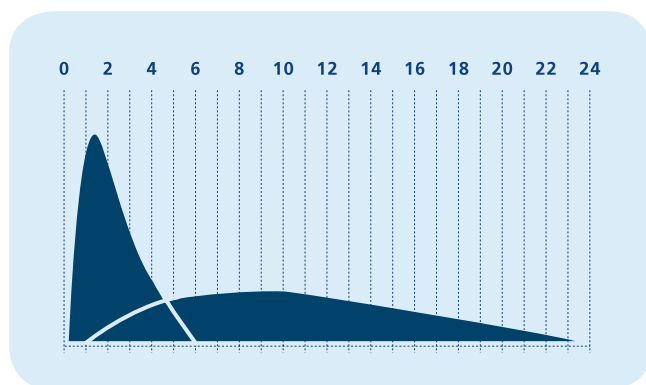
Novo Nordisk producerer præparater der er hurtigtvirkende, og som virker kraftigt i et meget kort tidsrum (se figur 9.2a). Det er en insulinanalog, hvor en aminosyre er skiftet ud i B-kæden, og insulinanalogen transporteres ind i blodet, lige så hurtigt den kommer ind i underhuden. Den nedbrydes også hurtigt i kroppen – hver gang blodet passerer leveren, nedbrydes en stor del af den cirkulerende insulin.



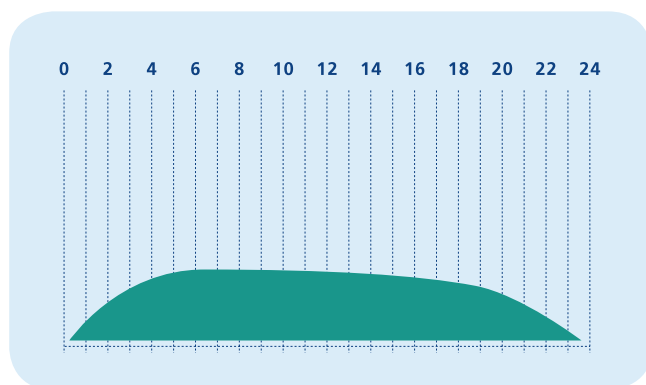
Insulinampuller.



Figur 9.2a. Hurtigtvirkende insulin



Figur 9.2b. Blandingsinsulin



Figur 9.2c. Langsomtvirkende insulin

Figur 9.2a, b og c. Graferne er illustrative gengivelser af insulinvirkningsprofiler for de angivne insulintyper. Der er tale om gennemsnitskurver, og der kan derfor være individuelle variationer.

Den langsomtvirkende

Novo Nordisk producerer også en langsomtvirkende insulin – detemir – med en meget lang depotvirkning. Det sprøjtes ind i underhuden, hvorfra det kommer ud i blodet. Virkningen bliver langt fra så kraftig, som den gør med de hurtigtvirkende præparater. Til gengæld holder virkningen sig i lang tid på næsten

samme niveau, se figur 9.2c. Det er også en insulinanalog. I dette tilfælde har insulinmolekylet fået påsat en fedtsyrekæde



Figur 9.3. Billede af den langsomtvirkende insulinanalog (detemir) (forklaring se teksten).

efter oprensningen. Depoteffekten anses for at opstå primært, fordi insulinanalogen binder sig til et af blodets proteiner – albumin.

Alt i alt betyder det, at den langsomtvirkende insulinanalog er til stede som en hexamer, se figur 9.3, i blodet som depot, og de enkelte molekyler frigives kun langsomt i blodet.

Et blandingspræparat

Novo Nordisk har imidlertid også produceret nogle præparater, der kombinerer den hurtigt- og langsomtvirkende effekt. Som det fremgår af figur 9.2b, indeholder det både måltidsinsulin (hurtigtvirkende) og insulin, der giver det basale niveau over en lang periode (langsomtvirkende). Fordelen er, at man ikke behøver at stikke sig så tit.

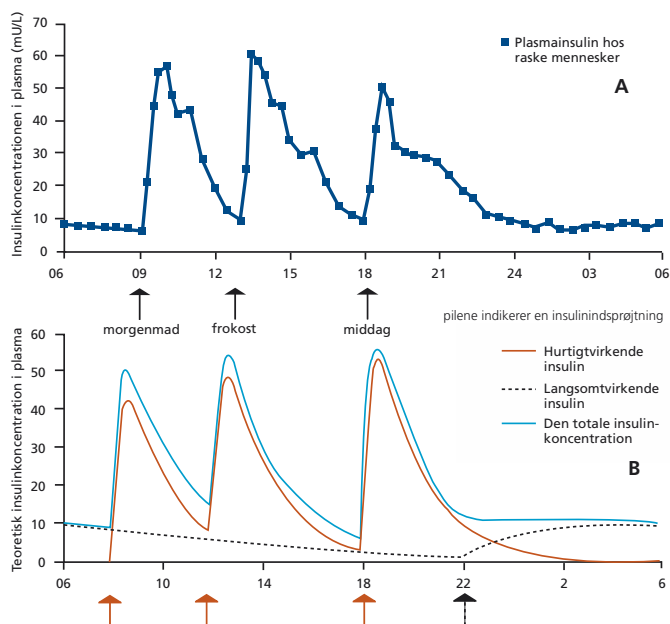
Andre produkter og tilvænning

Derudover producerer Novo Nordisk – og andre virksomheder i branchen – en række andre præparater, også nogle nyere produkter med bedre egenskaber set ud fra et behandlingssynspunkt, men mange med diabetes er konservative med hensyn til valg af insulin og med god grund. Det er ikke helt let at have diabetes og skulle styre sit blodglukoseniveau dag og nat, og det kræver en stor indsats at vænne sig til at bruge nye produkter.

Der er også brug for at kunne give patienterne nogle bedre og lettere muligheder for behandling. Derfor har Novo Nordisk udviklet penne og produkter, der kan tåle at blive båret rundt f.eks. i en jakkelomme og blive rystet og udsat for temperaturændringer. Det giver diabetikere mulighed for i højere grad at leve et normalt liv med rejser, ture til stranden, til at dyrke ekstremidræt eller andet, fordi de f.eks. ikke er afhængige af altid at skulle opholde sig i nærheden af et køleskab med insulin og sterile injektionssprøjter. Målet er at få personer med diabetes væk fra patientrollen og i stedet indtage rollen som ansvarlige personer, der forvalter deres eget helbred.

Insulinbehandling

Et mål for insulinbehandlingen er at efterligne insulinudskillelsen hos raske personer så meget som muligt. I figur 9.4 A kan



Figur 9.4. A: Raske menneskers gennemsnitlige insulinprofil. B: Insulinprofilen hos personer med type 1-diabetes kunne i gennemsnit komme til at se sådan ud ved behandling med en kombination af en hurtigtvirkende- og langsomtvirkende insulin. Forskellige personer reagerer forskelligt, så mængden og tidspunktet for insulinindførslerne skal justeres individuelt.

man se, hvordan den normale insulinprofil, i gennemsnit, ser ud for en almindelig dag hos en rask person. Det bliver sammenlignet med ønske-profilen hos en person med type 1-diabetes i behandling med to produkter, et der virker hurtigt, jvf. figur 9.2a og et der frigøres langsomt i blodet, se figur 9.2c. Det første indsprøjtes tre gange om dagen lige før de store måltider. Det frigives meget hurtigt til blodet og det nedbrydes hurtigt i leveren, så der kommer et meget højt niveau af insulin i kort tid, ligesom hos raske mennesker. Det andet, som er det langsomtvirkende insulin, leverer det basale insulinniveau, som er nødvendigt at have hele døgnet. Hvis det ikke er til stede, vil glukagon f.eks. ikke kunne holdes i skak. Glukagon fremmer som bekendt omdannelsen af leverglykogen til glukose, og så stiger blodglukosen voldsomt med hyperglykæmi til følge. Den langsomtvirkende insulin (detemir) er særlig velegnet til at levere et basisniveau af insulin, fordi der hurtigt frigøres en lille smule insulin i blodet, hvorved virkningen holder sig ca. 24 timer. Det passer så med, at det er tid at tage den langsomtvirkende insulin (detemir) igen. De to produkter tilsammen efterligner insulinniveauet hos raske bedre end andre præparater. For at undgå for lav blodglukose om natten spiser mange, der har type 1-diabetes lidt natmad, samtidig med at de tager deres langsomtvirkende insulin.

Behovet varierer

Det er individuelt, hvor meget insulin de enkelte personer med diabetes har brug for. Det hænger bl.a. sammen med, om der er en vis egenproduktion. En sådan forekommer undertiden selv hos personer med type 1-diabetes. Der er også genetiske forskelle på, hvor effektiv leverenzymen fungerer, som bliver

afgørende for, hvor hurtigt insulin fjernes fra blodbanen. Dertil kommer, at den hastighed, hvormed den tilførte insulin optages, påvirkes af, hvor på kroppen den indsprøjtes, og hvor dybt i underhuden der stikkes. Ændringer i mængden af andre hormoner i forbindelse med puberteten eller under en graviditet spiller også ind. Det påvirker også insulinfølsomheden hos en person med type 2-diabetes, hvis denne er i færd med at tabe sig. Endelig øger stress insulinbehovet, hvorimod det falder ved indtagelse af alkohol og fysisk aktivitet. Derfor tilrettelægges medicineringen individuelt for hver enkelt person sammen med personale på landets forskellige sygehuse – og Steno Diabetes Center har her en meget vigtig funktion i kraft af sine mange specialister på området.

Insulinføling – og hvad kan man gøre?

Insulinføling er betegnelsen for de fysiologiske ændringer, der sker i kroppen, når blodglukosen falder til under 3-3,5 mmol/L. Symptomerne er hjertebanken, bleg hud, rysten på hænderne, koldsved, irritabilitet eller en overvældende træthed og manglende evne til at koncentrere sig og tage beslutninger. Personen kan derfor være ude af stand til at gøre noget – f.eks. drikke en juice eller på anden måde indtage noget sukkerholdigt, der hurtigt optages i blodet, hvis de har for lav blodglukose, også kaldet hypoglykæmi. I værste fald besvimer de, og i en sådan situation er de pårørende ude af stand til at få dem til at drikke noget juice. Derfor kan de give patienten en glukagonindsprøjtning. Personer med diabetes lærer symptomerne på insulinføling at kende under kontrollerede forhold under deres første møde med behandlersystemet, og hvordan de skal forholde sig i situationen, som en vigtig del af tilvænningen til livet som diabetiker.

Drømme om fremtiden

Der forskes over hele verden i mange forskellige aspekter af diabetes. Nogle forsker i en mulig helbredelse af sygdommene, f.eks. ved at finde vacciner, der kan forhindre kroppens autoimmunreaktion i at ødelægge beta-cellerne. Andre forsker i at beskytte, evt. reparere beta-celler eller erstatte dem med andre funktionsdygtige beta-celler. Her kan forskellige typer vacciner også blive aktuelle, og specielt giver stamcelleforskningen håb. En fremtidig brug af stamceller til produktion af beta-celler, der kan transplanteres, har fortsat lange udsigter, hvis man skal tro en nyligt udkommet oversigtsartikel. Det hænger bl.a. sammen

“Jeg drømmer om, at jeg en dag vågner op og ikke har sukkersyge, så jeg ikke behøver at være opmærksom på mit blodsukker og at tage insulin hele tiden. Selv om jeg ikke føler mig syg, så er det jo alligevel et handicap hele tiden at skulle være opmærksom.”

Pernille, 18 år

med manglende viden om, hvordan beta-celler udvikles i fostret, og problemer med udvikling af brugbare stamceller. Der arbejdes også med transplantation af både bugspytkirtler eller blot beta-celler fra de langerhanske øer, men på nuværende tidspunkt er succesraten alt for ringe. Kort sagt: en egentlig helbredelse og dermed udryddelse af diabetes ligger ikke lige for.

Mens der arbejdes på helbredelsen, arbejder mange forskere også med at gøre det så nemt som muligt at leve med diabetes. Der er i princippet to muligheder for tilrettelæggelse af et liv med diabetes:

- *Model A.* Man kan lade det, man spiser, være styrende for insulinindtagelsen.
- *Model B.* Man kan lade insulinindtagelsen styre måltiderne.

Model A

Fordelen ved model A er, at man ikke behøver at spise på samme tidspunkt hver dag og den samme mængde til hvert af de forskellige måltider. Med hensyn til sport kan man også gøre, hvad man vil, og hvornår man har lyst. Man må så til gengæld være villig til at tage insulin fire-fem gange dagligt – om nødvendigt flere gange og måle blodglukosen mindst lige så mange gange. Sådanne personer vil sandsynligvis have fornøjelse af at bruge en kombination af hurtigt- og langsomtvirkende insulin.

En anden mulighed er at bruge en insulinpumpe, der sidder fast på huden og via et kateter fører insulin ind i maveskindet ind i underhuden, hvorfra det optages i blodet. Pumpen tilfører automatisk blodet små mængder af en hurtigtvirkende insulin, med korte mellemrum. I forbindelse med måltider aktiverer personen selv pumpen og tilfører dermed nogle ekstra enheder, der erfaringsmæssigt passer til måltidets størrelse. Dette er i princippet enkelt, men det kræver en del tilvænning og mange blodglukosemålinger hver dag, og pumpen er heller ikke helt billig.

Model B

Hører man til dem, der lever et meget regelmæssigt liv, dvs. spiser de forskellige måltider på samme tidspunkt hver dag, eller kan man bare ikke klare at skulle stikke sig så tit, enten for at tage insulin eller for at måle blodglukosen, kan man klare sig med at tage insulin færre gange. Personer med type 2-diabetes kunne have fornøjelse af et blandingspræparat, som indeholder både den hurtigtvirkende og den langsomtvirkende insulin. For eksempel kunne præparatet med en virkning som fremgår af

figur 9.2b, være løsningen en til to gange dagligt evt. kombineret med piller, der forøger insulinfølsomheden.

Man kan ikke sige, at en måde at tilrettelægge behandlingen af diabetes på er bedre end en anden. Det kommer helt an på personernes ønsker og behov, og det er vigtigt at skræddersy en behandlingsform, som er fysiologisk optimal for den enkelte og som personen samtidig kan acceptere. Behandlingen er livslang for personer med type1-diabetes, og som nævnt tidligere for ca. halvdelen af de personer der har type 2-diabetes. ■



Paradigm insulinpumpen kan sidde forskellige steder, her sidder den fast i linningen.

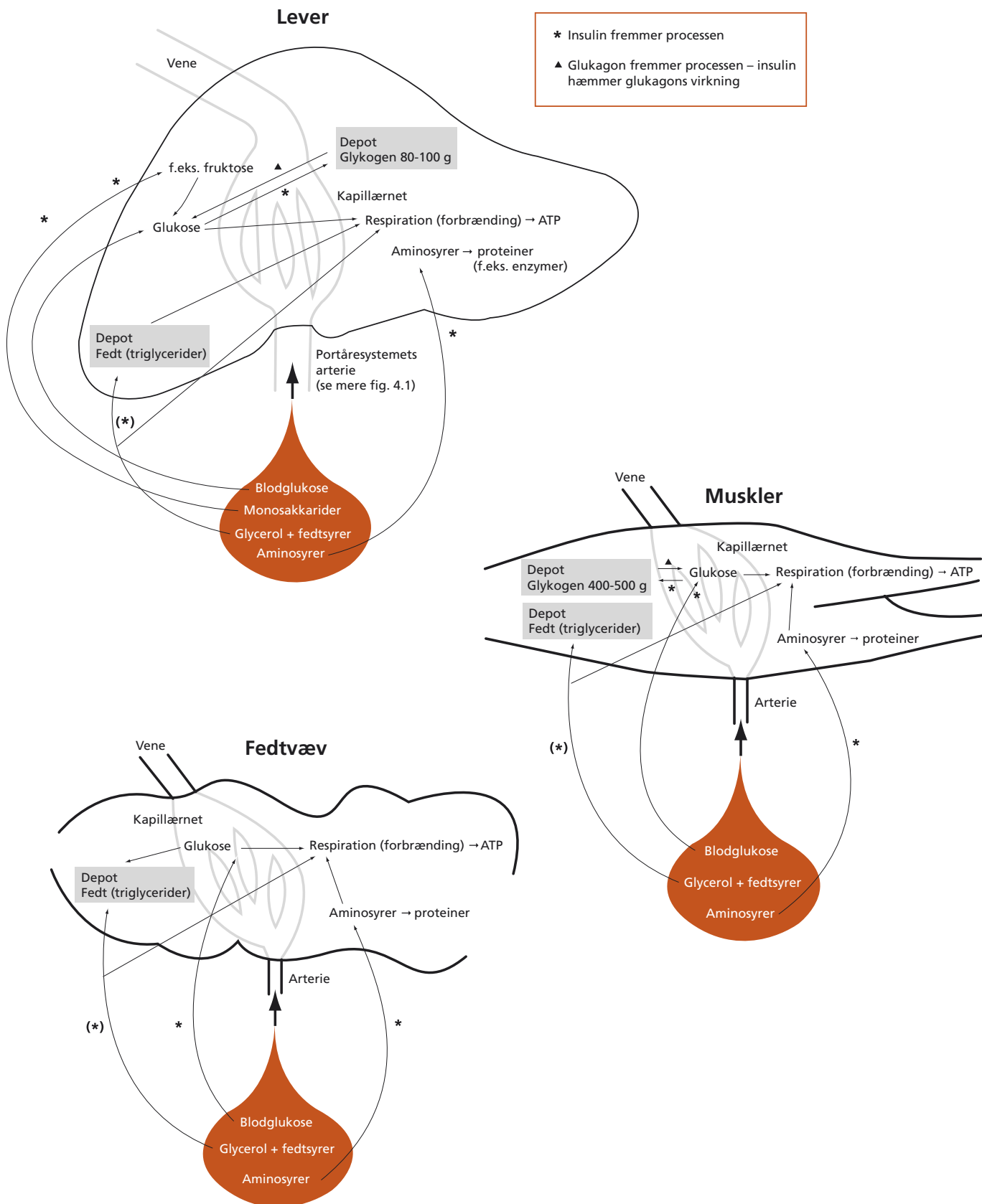
"Insulinpumpen sidder nede ved knæet, og den er indstillet til at give mig et vist antal enheder pr. tidsinterval hele døgnet. Så når jeg skal spise, måler jeg blodsukkeret og trykker et ekstra antal enheder, afhængig af hvad jeg vil spise. Pumpen indeholder en lille glasbeholder med insulin, hvor der er nok til tre-fire dage. Derefter skifter jeg beholderen ud. Jeg er rigtig glad for pumpen. Den har lettet mig meget i hverdagen."

Pernille, 18 år

Bilag

Brug denne side til at træne din forståelse af, hvordan næringstoffer kommer ind i lever, muskler og fedtvæv, og hvad der her sker med dem. Forklar også betydningen af insulins- og glukagons virkning på processerne og diskuter, hvorfor det ser forskelligt ud afhængig af, om der er tale om en

rask person, en person med type 1-diabetes eller en med type 2-diabetes. Tag udgangspunkt i stofskiftet, som det er beskrevet på side 14 og figur 4.2, 5.3 og 5.4.



Ordliste

Adiponectin	Et af de over 20 hormoner, som produceres af fedtceller. Mængden falder, når mængden af fedtvæv stiger. Det fremmer forbrændingen af fedt og forøger insulins virkning. Antidiabetisk, antiinflammatorisk og modvirker åreforkalkning.	Glukagon	Hormon, der fremmer udskillelse af glukose fra leveren til blodet.
Alfa-celler	Her betyder det de celler, der producerer glukagon i de langerhanske øer	Glukose-transportører	Særlige proteiner, der sidder på tværs af cellers cellemembran og transporterer glukose over membranen ved en faciliteret diffusion.
Allele gener	Gener, der er ens eller forskellige, som bestemmer samme egenskab.	Glykoproteiner	Proteiner med påhæftede simple kulhydrater. Findes specielt i eukariote cellers cellemembraner, hvor de danner et karakteristisk overflademønster.
Antigen	Overfladestruktur på kroppens celler, se glykoproteiner.	Glykæmisk Index	Et udtryk for et næringsstofs påvirkning af blodglukosestigningen i forhold til den tilsvarende stigning, som glukose eller hvidt brød påvirker blodglukosen med, målt i procent.
Antistof	Stof – protein – der reagerer med det tilsvarende antigen, se dette. En del af antistofferne produceres af B-lymfocytter	Golgiapparat	Membransystem i cellerne, der i afgrænsede membranafsnit – vesikler – kan flytte stoffer f.eks. til celleoverfladen. Forskellige stoffer bl.a. præ-pro-insulin viderebearbejdes i golgiapparatet her ved fraspaltning af 'prædelen'.
Beta-celler	Her betyder det de celler i de langerhanske øer, som producerer insulin.	HbA1c	Hæmoglobinmolekyler, hvorpå der er bundet et glukosemolekyle. HbA1c er et mål for, hvordan blodglukosekoncentrationen har ligget over de seneste tre måneder.
BMI	Body Mass Index beregnes som vægten i kg divideret med højden ² i m. Normalt 18-25 kg/m ² . Over 25 kg/m ² = overvægtig.	HLA-systemet	Et andet navn for MHC, se dette.
Det metaboliske syndrom	Den ændring, der opstår i stofskiftet ved insulinresistens	Hypothalamus	Den del af hjernen, der ligger lige over hypofysen.
Diagnostisering	At finde ud af, om en person har en bestemt sygdom og i givet fald hvilken.	Human insulin	Menneskeinsulin.
Diffusion	Vandring af stoffer over en membran fra høj til lav koncentration, 'med strømmen'	Hyperglykæmi	For højt blodsukker.
Endocytose	Cellers stofoptagelse – sæbeboblemetoden.	Hypoglykæmi	For lavt blodsukker.
Endoplasmatisk retikulum. ER	Et netværk af membraner, der er udformet som rør og flade rum. Heri transporteres forskellige stoffer. Ribosomer sidder undertiden på ER, og så kaldes det det 'ru' ER. Her foregår proteinsyntesen.	Hæmoglobin	Det protein, der transporterer ilten i de røde blodlegemer. Proteinet er rødt på grund af hæmoglobinet jernindhold.
Enzym	Et protein, der katalyserer en kemisk proces i cellen uden at forbruges ved processen. Der findes flere tusinde forskellige enzymer i hver celle, der hver for sig katalyserer en og kun en proces.	Insulin	Hormon, der fremmer visse cellers optagelse af glukose, aminosyrer og visse fedtstoffer.
Eukariot celle	Celle med cellekerne, celle fra en højere organisme (højere end bakterier og blågrønalger).	Insulinanaloger	Molekyler, der er opbygget næsten som insulin – enkelte aminosyrer er udskiftet – med samme virkning som insulin.
Exocytose	Cellers udskillelse af stoffer – sæbeboblemetoden.	Insulinresistens	Celler, specielt muskelceller, ufølsomme over for insulin og optager derfor ikke sukker fra blodet.
Exon	En del af et gen, der koder for en aminosyrekæde.	Interleukin	Et signalstof, der bl.a. produceres af T-hjælpeceller.



Ordliste fortsat

Intron	En del af et gen, der ikke koder for en aminosyrekæde.	Portåresystemet	De vener, der passerer leveren fra tyndtarmen. Blodet løber herfra videre til nedre hulvene.
Kaukasisk afstamning	Europæere til og med folk fra Kaukasus.	Proinsulin	Forstadie til insulin.
Ketoacidose	Syreforgiftning. Personen er dehydreret, har forhøjet blodglukose og for lavt indhold af kalium i blodet. Undertiden er personen uden bevidsthed.	Signalstoffer	Stoffer, der produceres i nogle celler transporteres med blodet og påvirker andre i kroppen og derved sætter en proces i gang i de sidste celler.
Ketose	Produktion af ketonstoffer – acetone er et eks.	Svovlbro	Dannes, når to cysteinmolekyler (svovlholdig aminosyre) reagerer med hinanden. Svovlbroer er vigtige for udformningen af proteinets sekundære struktur, som er afgørende for proteinets funktion.
Leptin	Et af de over 20 hormoner, som produceres af fedtceller. Jo mere fedt, jo mere leptin, og jo mere sulten.	T-lymfocytter	Bestemte hvide blodlegemer, som er vigtige i bekæmpelse af fremmede antigener.
Lysosym	Vesikel, der indeholder fordøjelsesenzymer.	Promotor	Det område i genet, som regulerer, hvor ofte genet skal udtrykkes.
Makrofag	Æde- eller skraldemandscelle.	Vesikler	Små membranklædte blærer i cellen, som kan indeholde forskellige stoffer. Vesikler kan flyttes rundt i cellen, se også golgiapparatet.
MHC-systemet	System af gener, der bestemmer vævstypen. MHC betyder Major Histocompatibility Complex.		
MODY	Mature Onset of Diabetes of Young. En særlig form for diabetes, som nedarves dominant.		
Nedre hulvene	En af kroppens største vener, der fører blodet til hjertets højre forkammer.		
Nitrosamin	Aminosyre påhæftet en NH_2 -gruppe.		

Referenceliste

Behandlerbladet, Tidsskrift for diabetesbehandling, Diabetesforeningen.

Gisp (Gymnasieskolernes Idrætslærerforeningsblad) nr.112, 2002. Tema: Ny forskning i idræt side 28-68. Sammenhæng mellem motion og diabetes berøres i flere af artiklerne.

Poul-Erik Philbert 2003, Diabetes i kraftig vækst på Grønland i *Polarfronten* 3, 2003. Dansk Polarcenter. www.dpc.dk/polarfrontenDPC/303/Diabetes.htm

Inger Björck 2001, Pasta är nyttigare än vitt bröt, Tidsskriftet *Vår Föda* 6 nr. 9 under Matt og Vetenskap,

Ugeskrift for Læger – temanr. om diabetes under 'videnskab og praksis', 164/16 15. April 2002

www.Perspektiv.nu har flere artikler om kost og glykæmisk index, GI

Diabetesforeningen i Danmark: www.diabetes.dk

Bladet *Helse* har flere gode artikler. Gå ind på: <http://www.helse.dk> tryk på 'artikler' og gå videre til 'diabetes'.

Prøv også Netdoktor på: netdoktor.dk/tema/sukkersyge.html

NovoNordisk: Altomdiabetes.dk – for patienter og pårørende, i et let tilgængeligt sprog. Novonordisk.dk – hvor man vil kunne downloade publikationen. Her findes også noget lettilgængeligt generisk info om diabetes.

Sundhedsstyrelsen behandler også emnet diabetes. Se f.eks. følgende webside: www.sst.dk/Planlaegning_og_behandling/Planer_Indsatser/Diabetes.aspx?lang=da

Margit Eika Jørgensen 2004, Glucose intolerance and its relation to cardiovascular risk factors among Greenland Inuit, Ph. d.-afhandling, Københavns Universitet,

Erik A. Richter and Henrik Galbo 2004, Diabetes and exercise, *International Diabetes Monitor* vol 16, nu. 5

Pickup og Williams (ed) 2003, *Textbook of diabetes*, Blackwell.

Medicinsk Kompendium 2004, Nyt Nordisk Forlag, kap. 59 Oluf Borbye Pedersen, Henning Beck-Nielsen, Thomas Mandrup-Poulsen og Allan Flyvbjerg Diabetes Mellitus

Alberti, K.G.M.M. et al. (ed), *Diabetes Atlas*, 2. udg. 2003, World Diabetes Foundation

Tidsskriftet *diabetes* udgivet af American Diabetes Association: <http://diabetes.diabetesjournals.org/>

Denne proces var slet ikke lykkedes, hvis ikke jeg havde modtaget hjælp mange steder fra. Jeg vil især takke Oluf Borbye Pedersen og Thomas Mandrup-Poulsen, begge overlæger på Steno Diabetes Center, som beredvilligt hjalp med materiale og gode forslag til korrektur. Grete Hansen og Tove Gøricke, begge gymnasielærere i biologi, har været dejligt vedholdende i deres støtte og opbakning med gennemlæsning, ændringsforslag og gode råd til specielt den pædagogiske udformning. Læge, ph.d. Marit Eika Jørgensen hjalp beredvilligt med specialviden om diabetessituationen på Grønland, og ph.d. Jørgen Wojtaszewski har tålmodigt suppleret med specialviden om sammenhæng mellem fysisk aktivitet og insulinfølsomhed. Flemming Manique, Novo Nordisk var der på rette tid og sted med oplysninger om forskellige insulinpræparater. På tilsvarende måde har Margareta Bensow Bacos, ledende diætist på Steno Diabetes Center, sørget for at opdatere mit kendskab til Glykæmisk Index. Tine Jacobs Kihl, klinisk sygeplejespecia-

list, og overlæge Allan Vaag, begge på Steno Diabetes Center, hjalp med gode råd. Fra Novo Nordisk har Susanne Rugh, Olga Santiago, Per Balschmidt og Carsten Gotfredsen, suppleret med viden og materiale af forskellig art, og Charlotte Hammelev har desuden været en fremragende sparringspartner på næsten alle tidspunkter af døgnet. Tak også til Søs Elletoft, for en enestående tålmodighed og en aldrig svigtende sikker stil i arbejdet med layout af hæftet.

Tusind tak til alle.

Venlig hilsen
Dorte Hammelev

