

23. Diabetes mellitus – typ 1-diabetes

Författare

Claes-Göran Östenson, professor, Kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Kåre Birkeland, professor, avdelningen för klinisk endokrinologi, Akers Universitetssjukhus och Medicinska fakulteten, Universitetet i Oslo

Jan Henriksson, professor, Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Sammanfattning

Typ 1-diabetes är en kronisk sjukdom med hyperglykemi (stegrad eller onormalt hög blodsockerhalt) på grund av insulinbrist. Typ 1-diabetes behandlas med insulin, ofta med multipla dagliga injektioner.

Hos patienter med typ 1-diabetes förändras blodglukosnivån under fysisk aktivitet till stor del beroende på insulinnivån i blodet. Eftersom insulinnivån under arbete, som en effekt av behandlingen, oftast är högre hos diabetiker än hos icke-diabetiker kan hypoglykemi lätt uppstå under arbete. Tendensen till hypoglykemi kan kvarstå i många timmar efter ett träningspass. Denna risk kan dock undvikas genom planering av diet och insulin-doser i samband med fysiskt arbete och kan också sannolikt minska genom fysisk träning.

Regelbunden fysisk aktivitet ökar insulinkänsligheten främst i skelettmuskulaturen, vilket leder till minskat insulinbehov. Eftersom diabetes är kopplad till en starkt ökad risk för att utveckla hjärt-kärlsjukdom, är det av stor vikt med regelbunden fysisk träning i denna patientgrupp, liksom hos icke-diabetiker, för att påverka riskfaktorer såsom förhöjda blodfettvärden och förhöjt blodtryck. Blodsockerkontroll, mätt som glukosylerat hemoglobin (HbA1C), har inte visat sig påverkas nämnvärt av fysisk träning i de studier som redovisats i litteraturen. Det kan dock inte uteslutas att man på individuell basis kan nå förbättrad glukoskontroll genom att kombinera fysisk aktivitet med andra åtgärder.

Patienter med typ 1-diabetes bör, som de flesta andra människor, vara fysiskt aktiva i minst 30 minuter dagligen med en intensitet av minst måttlig grad, såsom raska promenader, cykling med mera. För att uppnå ytterligare hälsoeffekter bör detta kombineras med fysisk aktivitet/motion/träning med något högre intensitet 2–3 gånger per vecka, exempelvis motionsgymnastik, bollsporter, skidåkning eller liknande beroende på intresse.

Definition

Typ 1-diabetes är en kronisk sjukdom som förlöper med hyperglykemi (stegrad eller onormalt hög blodsockerhalt) på grund av insulinbrist. Sjukdomen kallades tidigare barn- och ungdomsdiabetes eller insulinberoende diabetes, men dessa benämningar bör inte längre användas.

Förekomst

Typ 1-diabetes kan debutera i alla åldrar, men vanligast är hos barn och unga vuxna med ökad risk i förskoleåldern och under puberteten. Sjukdomen förekommer i de flesta länder men årsincidensen varierar stort; i Europa mellan 3/100 000 på Balkan och 30–40/100 000 i Skandinavien och på Sardinien. I Sverige och Norge beräknas typ 1-diabetes utvecklas hos 4/1 000 före 15 års ålder och totalt 7/1 000 före 35 års ålder. Typ 1-diabetes har länge ansetts svara för 10–15 procent av all diabetes, men det är möjligt att andelen i realiteten är högre på grund av förbisedd autoimmun diabetes som debuterar hos äldre.

Orsak

I de flesta fall (> 90 %) orsakas sjukdomen av en autoimmun process som gradvis förstör de insulinproducerande betacellerna i Langerhans cellöar. Den exakta orsaken till sjukdomen är inte klarlagd men förefaller komplex. Troligen utlöser omgivningsfaktorer typ 1-diabetes hos individer som är genetiskt predisponerade. Tvillingstudier har uppvisat konkordans för sjukdomen hos 30–50 procent av monozygota (enäggs-) och 5–15 procent av dizygota (tvåäggs-) tvillingar. Flera gener anses svara för den ärftliga bakgrunden, och starkast koppling finns till gener som kodar för HLA (DR-3 och DR-4) inom MHC (major histocompatibility complex)-regionen på kromosom 6. Det finns även en ökad samförkomst av typ 1-diabetes och andra autoimmuna sjukdomar som exempelvis Hashimoto struma, pernicios anemi och Addisons sjukdom.

Riskfaktorer

Bland yttre faktorer, som skulle kunna initiera den autoimmuna processen i endokrina pankreas, har främst diskuterats virusinfektioner. Ett ökat kliniskt insjuknande i typ 1-diabetes under höst och vinter skulle kunna relateras till virusepidemier, men även till kyla (som kan leda till försämrad glukostolerans och ökat insulinbehov). Andra riskfaktorer som förts fram, men inte entydigt bevisats spela roll, är nitrosaminer i föda och tidig exponering för komjolkprotein. Slutligen är det sannolikt att den autoimmuna processen i pankreas kan accelerera hos individer som befinner sig i stark tillväxttakt (pubertet), vid infektioner och i samband med stressande upplevelser.

Patofysiologiska mekanismer

Redan före debuten av klinisk diabetes ses i Langerhans cellöar tecken på kronisk inflammation, så kallad insulit, med infiltration av makrofager, T- och B-lymfocyter samt pågående destruktion av betaceller. Hos de flesta patienter med etablerad typ 1-diabetes har betacellerna fullständigt försvunnit. Vid den kliniska debuten har patienterna förhöjda titrar av autoantikroppar mot GAD (glutamic acid decarboxylase) i nära 80 procent och tyrosin-fosfatset IA-2 i drygt 55 procent. Mer än 90 procent har positiv titer om GAD och IA-2 kombineras. Även insulinantikroppar har påvisats. Studier har visat att förhöjda antikroppstitrar förekommer före debut av de kliniska symtomen. Det är dock oklart om dessa antikroppar spelar aktiv roll vid betacellsdestruktionen eller snarare uppkommer sekundärt till denna.

Symtom och prognos

Obehandlad typ 1-diabetes leder till svår insulinbrist med hyperglykemi och ketoacidosis. Symtom vid detta tillstånd omfattar bland annat onormalt riklig urinutsöndring (polyuri), onormal törst (polydipsi), avmagring och trötthet. Trots så optimal behandling som möjligt med insulin finns risk för utveckling dels av akuta komplikationer i form av hypo- och hyperglykemi, dels sena komplikationer bland annat i ögon, nerver, njurar och hjärt-kärlsystem. Dessa komplikationer kan inverka på patientens möjlighet till fysisk aktivitet.

Diagnostik

Diabetes definieras av fasteplasmaglukos 7,0 mmol/l eller högre, eller symtom på diabetes och slumpmässigt taget plasmaglukos över 11,0 mmol/l, eller plasmaglukos över 11,0 mmol/l två timmar efter intag av 75 gram glukos (oral glukostoleranstest). Vid debut av typ 1-diabetes är plasmaglukosnivåerna typiskt över 20 mmol/l, oftast förenat med ökad ketonkroppsproduktion och ibland acidosis. C-peptidnivån i blod kan vara låg och patienten har som regel positiva titrar för GAD- och IA-2-antikroppar.

Behandling

Typ 1-diabetes behandlas med insulin. Detta sker ofta med multipla dagliga injektioner, exempelvis snabbverkande insulin före måltider och medellångverkande insulin till natten eller mixinsulin (snabb- plus medellångverkande) före frukost och middag. Insulin kan också administreras genom insulinpump och inhalation.

Effekter av fysisk aktivitet

Effekt av akut arbete

Hos patienter med typ 1-diabetes förändras blodglukosnivån under fysisk aktivitet till stor del beroende på insulinnivån i blodet. Härigenom är det viktigt att beakta vilken typ av insulin (snabb- eller mer långverkande) som patienten tagit samt tidsintervallet mellan insulininjektion och aktivitet. Blodglukosnivån sjunker vid hyperinsulinemi under den fysiska aktiviteten, om den senare är långvarig (mer än 30–60 minuter) eller intensiv, om mer än tre timmar gått sedan föregående måltid och om patienten inte äter extra före och under aktiviteten (1, 2). Lägre blodglukosnivåer än normalt kan förekomma upp till 24 timmar efter ett träningspass. Blodglukosnivån kan däremot stiga vid hypoinsulinemi, mycket ansträngande motion eller vid intag av stora mängder kolhydrater före och under aktiviteten.

Effekt av regelbunden träning

Fysisk aktivitet ökar insulinkänsligheten främst i skelettmuskulaturen, vilket leder till minskat insulinbehov (2–4). Blodsockerkontroll, mätt som glukosylerat hemoglobin (HbA1C), har inte visat sig påverkas nämnvärt av fysisk träning i de studier som redovisats i litteraturen (2, 4). Det ska dock påpekas att dessa resultat härrör sig från grupper av försökspersoner som genomgått standardiserade träningsprogram och det kan inte uteslutas att man på individuell basis kan nå förbättrad glukoskontroll genom att kombinera fysisk aktivitet med andra åtgärder. Eftersom diabetes är kopplad till en starkt ökad risk för utvecklande av hjärt-kärlsjukdom är det också av vikt att fysisk träning i denna patientgrupp leder till sänkta riskfaktorer för hjärtsjukdom, exempelvis en förbättrad blodfettprofil och ett sänkt blodtryck (4–6). I övrigt tycks kroppen vid typ 1-diabetes anpassas till träning med normala ökning av den maximala syreupptagningsförmågan och av muskulaturens förbränningskapacitet (mitokondriell oxidativ kapacitet), medan ökningen av muskulaturens kapillariseringsgrad med träning kan vara något nedsatt vid typ 1-diabetes (8, 9). Den ökade oxidativa kapaciteten leder till att, på givet arbete, en större del av muskulaturens energikrav klaras med fettförbränning. Detta borde innebära att risken för hypoglykemi, åtminstone under måttligt intensivt arbete, är minskad hos fysiskt vältränade personer med typ 1-diabetes, men forskningsdata är ännu otillräckliga på detta område (10).

Indikationer

Primärprevention

Inget talar för att fysisk aktivitet kan förebygga utveckling av typ 1-diabetes.

Sekundärprevention

Regelbunden fysisk aktivitet rekommenderas för personer med typ 1-diabetes, men särskild hänsyn måste tas för att undvika hypoglykemi (1). Det är inte säkert att fysisk aktivitet leder till förbättrad blodglukoskontroll, men däremot förbättras blodlipider och andra riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom (4–6). Inga studier talar i dag för att fysisk aktivitet förebygger diabetiska senkomplikationer. Det kan dock inte uteslutas att man på individuell basis kan nå detta mål via förbättrad glukoskontroll genom en kombination av fysisk aktivitet och andra åtgärder.

Ordination

Patienter med typ 1-diabetes bör, som de flesta andra människor, vara fysiskt aktiva i minst 30 minuter dagligen med en intensitet av minst måttlig grad, såsom raska promenader, cykling med mera. För att uppnå ytterligare hälsoeffekter bör detta kombineras med fysisk aktivitet/motion/träning med något högre intensitet 2–3 gånger per vecka, exempelvis motionsgymnastik, bollsporter, skidåkning eller liknande, beroende på intresse (se vidare tabell 1).

Den fysiska aktiviteten bör planeras noga med blodglukosmätning både före och efter (och ibland under) aktivitetspasset. Lämpligt blodglukosintervall inför träningen är 6–15 mmol/l. Om blodglukosnivån är över 15 mmol/l och/eller ketos föreligger ska man inte träna, om blodglukosnivån är under 6 mmol/l ska man definitivt äta extra före träningen. Förlägg helst den fysiska aktiviteten en till två timmar efter en måltid och mer än en timme efter insulininjektion. Undvik att injicera insulin i kroppsdel som är aktiv under motionsutövandet. Reducera om nödvändigt föregående insulindos med 30–50 procent, särskilt före omfattande träning eller vid regelbunden motion. Även vid insulininjektion efter den fysiska aktiviteten kan dosen behöva minskas (5).

Ta med ”snabba kolhydrater” i form av druvsockertabletter, energidryck eller frukt under träningen. Under långa motionspass kan det vara nödvändigt att ta 15–30 gram druvsocker var 30:e minut.

Verkningsmekanismer

Blodsockerkoncentrationen är ett resultat av balansen mellan leverns förmåga att frisätta glukos till cirkulationen och vävnadernas upptag av glukos. I vila frisätter levern cirka 7,5 gram socker per timme som till den största delen (cirka 6 gram/timme) konsumeras av det centrala nervsystemet och de vävnader som saknar förmåga till aerob ämnesomsättning, främst de röda blodkropparna. Under fysiskt arbete förändras bilden i och med att den arbetande muskulaturens upptag av glukos ökar kraftigt. Exempelvis förbrukar man på en promenad i storleksordningen 30 gram kolhydrater per timme, varav 15–20 gram täcks av blodsocker. Vid måttlig löpning kan förbrukningen av kolhydrater vara 90–100 gram per timme, varav cirka en fjärdedel täcks av blodsocker (7).

Den normalt fint reglerade balansen mellan leverfrisättning och vävnadsupptag av glukos rubbas lätt i samband med arbete hos personer med typ 1-diabetes. Normalt leder fysiskt arbete till att blodets koncentration av insulin minskar kraftigt. Det är en följd av den kraftiga aktiveringen av det sympatiska nervsystemet som sker i samband med fysiskt arbete, vilken leder till en hämning av de insulinproducerande cellerna. Att muskulaturens sockerupptag, trots den låga insulinnivån i blodet, ökar kraftigt i samband med arbete beror på en icke-insulinberoende ökad genomsläpplighet för socker till muskelcellen. Vid typ 1-diabetes kan denna fina reglering störas av det insulin som finns kvar i blodet sedan föregående insulindos, som tenderar att dels öka skelettmuskulaturens upptag av socker, dels minska leverns sockerfrisättning (2). Resultatet är att hypoglykemi lätt uppstår under arbete, vilket kan kvarstå i många timmar efter ett träningspass (1). Medverkande till att hypoglykemin kan bli långvarig är den ökade insulinkänslighet i skelettmuskulaturen som finns 1–2 dygn efter ett arbetspass, till stor del orsakad av en sänkt muskelglykogenhalt (2, 3). Träning leder till en betydande ökning av musklernas förbränningskapacitet (mitokondriell oxidativ kapacitet) (8). Denna leder till att, vid givet arbete, en större del av muskulaturens energikrav klaras med fettförbränning. Det minskade kolhydratanvändandet under arbete kan vara betydande och sänka muskulaturens behov av blodsocker under arbete med 20 procent eller mer med därav följande minskad risk för arbetsinducerad hypoglykemi.

Vid dålig diabetesinställning med högt blodsocker och ketostendens kan ett motionspass ge omvänd effekt, det vill säga hyperglykemi. Orsaken till detta är oklar, men har sannolikt samband med insulinbrist som ger högt blodsocker samtidigt som ökningen av skelettmuskulaturens insulinkänslighet till följd av arbete kan vara minskad, exempelvis till följd av höga blodnivåer av fettsyror och ketonkroppar (2).

Tabell 1. Generella rekommendationer för fysisk aktivitet vid diabetes mellitus – typ 1-diabetes (11).

Träningsform	Exempel på aktivitet	Frekvens	Intensitet	Duration
Basaktivitet	Promenad, gå i trappor, trädgårdsarbete. Det är dessutom önskvärt att öka stående-/gåendetid på arbetet och i hemmet	Varje dag	Pratvänlig 30–50% av max. syreupptag; 12–13 enl. Borgskalan	> 30 min
Konditions- träning	Stavgång, joggning, cykling, simning, skidor, skridskor, motionsgymnastik/ aerobics/dans, bollsporter, rodd	3–5 dagar/ vecka	Andfådd Börja lätt, trappa gradvis upp till 40–70 % av max. syreupptag; 13–16 enl. Borgskalan *	20–60 min
Styrketräning	Rörelser med kroppen som motstånd, gummiband, vikter, vikt-/motståndsmaskin	2–3 dagar/ vecka	Till eller nära muskulär utmattning för varje övning **	8–10 övningar, med 8–12 repetitioner i varje övning

* Belastningen kan behöva sänkas vid näthinne-, njur- och hjärt-kärklkomplikationer samt autonom dysfunktion

** Bytes till lättare övningar vid näthinne-, njur- eller hjärt-kärklkomplikationer

Rekommendationerna måste anpassas till individens allmänna fysiska kondition, livsstil och eventuell förekomst av diabeteskomplikationer eller andra sjukdomar. Rörande försiktighetsåtgärder, se avsnitten om ordination av fysisk aktivitet, funktionstester och kontraindikationer. Sammanfattningsvis bör konditionsträningen innefatta minst 150 minuter per vecka måttligt intensiv aerobisk aktivitet (60–70 % av maximal hjärtfrekvens, det vill säga lätt till något ansträngande) och/eller minst 90 minuter per vecka kraftigt intensiv aerobisk fysisk aktivitet (mer än 70 % av maximal hjärtfrekvens, det vill säga något ansträngande till ansträngande). Allt detta fördelat över åtminstone 3 dagar per vecka och med högst två påföljande dagar utan fysisk aktivitet.

Styrketräningen, 2–3 gånger per vecka, bör vara lättare än vad tabellen visar om hjärt-kärlsymtom föreligger, exempelvis 12–15 repetitioner av varje övning i stället för rekommenderade 8–12. Vid ögonsymtom bör ännu lättare vikter användas och exempelvis 15–20 repetitioner av varje övning genomföras. För att undvika blodtrycksstegring ska lyft göras under utandning, medan man slappnar av under inandning.

Vid konditions- och styrketräning bör varje pass inledas och avslutas med uppvärmnings- och nedvarvningsperioder om cirka 5–10 minuter vardera innefattande försiktig töjning av strama muskler och mjukdelar.

Funktionstester/behov av hälsokontroll

I vissa fall, särskilt hos äldre patienter eller vid lång diabetesduration, är det lämpligt att utföra arbetsprov eller annan undersökning för att bedöma hjärtstatus. Dessutom bör man bedöma förekomst av perifer och autonom neuropati, dålig känsel, bristande ledfunktion och proliferativ retinopati, liksom njursjukdom. De senare på grund av att stegrad blodtryck under aktivitet eventuellt kan förvärra ögonbesvär och njursjukdomens utveckling. Slutligen bör man undersöka fötterna avseende känsel, snedbelastningar, tryckmärken och hyperkeratoser samt eventuell förekomst av sår.

Interaktioner med läkemedelsbehandling

Fysisk aktivitet ökar såväl insulinkänsligheten som insulinoberoende glukosupptag i muskel och förstärker därmed insulineffekten.

Kontraindikationer

Absoluta

- Vid hyperglykemi och/eller ketos.

Relativa

- Försiktighet vid samtidig hjärtsjukdom.
- Vid perifer neuropati finns risk för skador på fötter och leder.
- Vid proliferativ retinopati finns risk för försämrad ögonstatus (ovanligt).
- Vid autonom neuropati kan alltför intensiv fysisk aktivitet vara förknippad med risker (hypotension och avsaknad av tidiga varningssignaler vid hjärtischemi).
- Vid njursjukdom kan högt blodtryck (180–200 mm Hg systoliskt) förvärra sjukdomens utveckling.

Referenser

1. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
2. Wallberg-Henriksson H. Acute exercise. Fuel homeostasis and glucose transport in insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc* 1989;21:356-61.
3. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity. A review. *Int J Sports Med* 2000;21:1-12.
4. Peirce NS. Diabetes and exercise. *Br J Sports Med* 1999;33:161-72; quiz 172-3, 222.
5. Wallberg-Henriksson H, Krook A. Motion. I: Agardh C-D, Berne C, Östman J, red. *Diabetes*, 3. uppl. Stockholm: Liber AB; 2005, ss. 97-108.
6. Rigla M, Sanchez-Quesada JL, Ordonez-Llanos J, Prat T, Caixas A, Jorba O, et al. Effect of physical exercise on lipoprotein(a) and low-density lipoprotein modifications in type 1 and type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2000;49:640-7.
7. Henriksson J, Sahlin K. Metabolism during exercise. Energy expenditure, hormonal changes. I: Kjaer M, Magnusson P, Roos H, red. *Textbook of sports medicine*. Oxford: Blackwell Science; 2003.
8. Henriksson J. Effects of physical training on the metabolism of skeletal muscle. *Diabetes Care* 1992;15:1701-11.
9. Kivelä R, Silvennoinen M, Touvra AM, Lehti TM, Kainulainen H, Vihko, V. Effects of experimental type 1 diabetes and exercise training on angiogenic gene expression and capillarization in skeletal muscle. *FASEB J* 2006;20:1570-2.
10. Ramchandani N, Cantey-Kiser JM, Alter CA, Brink SJ, Yeager SD, Tamborlane WV, et al. Self-reported factors that affect glycemic control in college students with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2000;26:656-66.
11. Standards of medical care in diabetes 2007. *Diabetes Care* 2007;30 (suppl 1):S4-41.