

22. Diabetes mellitus – type 1

Forfattere

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

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

Kåre Birkeland, professor, *Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo og avdelingsoverlege, Avdeling for klinisk endokrinologi, Aker universitetssykehus, Oslo*

Sammendrag

Type 1-diabetes er en kronisk sykdom med hyperglykemi (økt eller unormalt høyt blodsukkerinnhold) på grunn av insulinmangel. Type 1-diabetes behandles med insulin, oftest med flere daglige injeksjoner. Hos personer med type 1-diabetes forandres glukosenivået ved fysisk aktivitet, i stor grad avhengig av insulinivået i blodet. Siden insulinivået under arbeid, som en effekt av behandlingen vanligvis er høyere hos personer med diabetes enn andre, kan det lett oppstå hypoglykemi under arbeid. Tendensen til hypoglykemi kan holde seg i mange timer etter en aktivitetsøkt. Denne risikoen kan imidlertid unngås ved å planlegge næringsinntak og insulindoser i forbindelse med fysisk arbeid, og den kan sannsynligvis også reduseres ved fysisk trening. Regelmessig fysisk aktivitet øker insulinfølsomheten, særlig i skjelettmuskulaturen, og dette fører til redusert insulinbehov. Etersom personer med diabetes har mye høyere risiko enn andre for å utvikle hjerte-karsykdom, er det svært viktig med regelmessig fysisk trening i denne gruppen, akkurat som hos personer uten diabetes, for å påvirke risikofaktorer som økte blodfettverdier og høyt blodtrykk. De studiene som finnes i litteraturen, har vist at blodsukkerkontrollen, målt som glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}), ikke har blitt nevneverdig påvirket av fysisk trening. Det kan imidlertid ikke utelukkes at enkelte kan oppnå bedre glukosekontroll ved å kombinere fysisk aktivitet med andre tiltak. Personer med type 1-diabetes bør som de fleste andre mennesker være fysisk aktive i minst 30 minutter per dag

med en intensitet av minst moderat grad, for eksempel i form av raske spaserturer, sykling osv. For å oppnå ytterligere helseeffekter bør dette kombineres med fysisk aktivitet/mosjon/trening med noe høyere intensitet 2–3 ganger per uke, for eksempel mosjongsjmnastikk, ballspott, skigåing eller liknende, avhengig av interesse.

Definisjon

Type 1-diabetes er en kronisk sykdom som ledsages av hyperglykemi (økt eller unormalt høyt blodsukkerinnhold) på grunn av insulinmangel. Sykdommen ble tidligere kalt barne- og ungdomsdiabetes eller insulinavhengig diabetes, men disse betegnelseene bør ikke brukes lenger.

Forekomst

Type 1-diabetes kan debutere i alle aldre, men det vanligste er at den rammer barn og unge voksne med økt risiko i førskolealderen og i puberteten. Sykdommen forekommer i de fleste land, men den årlige forekomsten varierer stort: i Europa mellom 3/100 000 på Balkan og 30–40/100 000 i Skandinavia og på Sardinia. I Sverige og Norge er det beregnet at type 1-diabetes utvikles hos 4/1000 før 15-årsalderen og i alt 7/1000 før 35-årsalderen. Type 1-diabetes har lenge vært ansett å representere 10–15 prosent av all diabetes, men det er mulig at andelen i realiteten er noe høyere på grunn av oversett autoimmun diabetes som debuterer hos eldre.

Årsak

I de fleste tilfellene (>90 %) forårsakes sykdommen av en autoimmun prosess som gradvis forstyrrer de insulinproduserende betacellene i de Langerhanske øyer. Den nøyaktige årsaken til sykdommen er ikke klarlagt, men synes å være kompleks. Antakelig utløser omgivelsesfaktorer type 1-diabetes hos individer som er genetisk predisponert. Tvillingstudier har vist konkordans for sykdommen hos 30–50 prosent av monozygote (eneggede) og 5–15 prosent av dizygote (toeggede) tvillinger. Man regner med at det arvelige grunnlaget utgjøres av flere gener, og det er sterkest kopling til gener som koder for HLA (DR-3 og DR-4) i MHC (major histocompatibility complex)-regionen på kromosom 6. Det er også økt samforekomst av type 1-diabetes og andre autoimmune sykdommer, for eksempel Hashimotos struma, pernisiøs anemi og Addisons sykdom.

Risikofaktorer

Det er først og fremst virusinfeksjoner som har vært på tale blant de ytre faktorene som kan sette i gang den autoimmune prosessen i bukspyttkjertelen. Økt risiko for å bli syk av type 1-diabetes om høsten og vinteren kan relateres til virusepidemier, men også til kulde (som kan føre til svekket glukosetoleranse og større insulinbehov). Andre risikofaktorer som har vært nevnt, uten at det foreligger bevis for at de spiller noen rolle, er nitrosaminer i maten og tidlig eksponering for kumelkprotein. Dessuten er det sannsynlig at den autoimmune prosessen i pankreas kan akselerere hos individer som befinner seg i rask vekst (puberteten), ved infeksjoner og i forbindelse med stressende opplevelser.

Patofysiologiske mekanismer

Allerede før diabetes debuterer klinisk kan man i Langerhanske øyer se tegn på kronisk betennelse, såkalt insulitt, med infiltrasjon av makrofager, T- og B-lymfocytter samt pågående ødeleggelse av betaceller. Hos de fleste personer med etablert type 1-diabetes har betacellene forsvunnet helt. Ved den kliniske debuten har personene forhøyede titrer av autoantistoffer mot GAD (glutamic acid decarboxylase) i nesten 80 prosent og tyrosinfosfatasen IA-2 i drøyt 55 prosent av tilfellene. Mer enn 90 prosent har positiv titer hvis GAD og IA-2 kombineres. Det er også påvist insulinantistoffer. Studier har vist at det forekommer forhøyde antistofftitrer før debut av de kliniske symptomene. Det er imidlertid uklart om disse antistoffene spiller en aktiv rolle ved ødeleggelsen av betacellene eller snarere oppstår som følge av denne ødeleggelsen.

Symptomer og prognose

Ubehandlet type 1-diabetes fører til alvorlig insulinmangel med hyperglykemi og ketoacidose. Symptomer på denne tilstanden omfatter blant annet unormal rikelig urinutskillelse (polyuri), unormal tørste (polydipsi), vekttnap og tretthet. Til tross for så optimal behandling som mulig med insulin er det fare for å utvikle til dels akutte komplikasjoner i form av hypo- og hyperglykemi, til dels sein-komplikasjoner, blant annet i øynene, nervene, nyrene og hjerte-karsystemet. Disse komplikasjonene kan påvirke personens mulighet til fysisk aktivitet.

Diagnostikk

Diabetes defineres ved fastende plasmaglukose større enn eller lik 7,0 mmol/l, eller symptomer på diabetes og stikkprøve av plasmaglukose over 11,0 mmol/l, eller plasmaglukose over 11,0 mmol/l to timer etter inntak av 75 g glukose (oral glukosetoleransetest). Ved debut av type 1-diabetes er plasmaglukosenivåene typisk over 20 mmol/l, som oftest ledsaget av økt produksjon av ketonlegemer og noen ganger acidose. C-peptidnivået i blod er oftest lavt, og personen har som regel positive titrer for GAD- og IA-2-antistoffer.

Behandling

Type 1-diabetes behandles med insulin. Dette skjer oftest med flere daglige injeksjoner, for eksempel hurtigvirkende insulin før måltider og middels langtidsvirkende insulin om natten eller miksinsulin (hurtiginsulin pluss middels langtidsvirkende) før frokost og middag. Insulin kan også administreres via insulinpumpe.

Effekter av fysisk aktivitet

Effekt av hardt arbeid

Hos personer med type 1-diabetes forandres glukosenivået ved fysisk aktivitet, noe som i stor grad er avhengig av insulinivået i blodet. Derfor er det viktig å passe på hvilken type insulin (hurtiginsulin eller langtidsvirkende) som er tatt samt tidsintervallet mellom insulininjeksjon og aktivitet. Blodsukkernivået synker ved hyperinsulinemi under den fysiske aktiviteten hvis den er langvarig (over 30–60 minutter) eller intensiv, hvis det er gått over tre timer siden forrige måltid, og hvis man ikke spiser ekstra før og under aktiviteten (1, 2). Lavere blodsukkernivåer enn normalt kan forekomme opptil 24 timer etter en treningsøkt. Blodsukkernivået kan derimot stige ved hypoinsulinemi, svært anstrengende mosjon eller ved inntak av store mengder karbohydrater før og under aktiviteten.

Effekt av regelmessig trening

Fysisk aktivitet øker insulinfølsomheten, særlig i skjelettmuskulaturen, og dette fører til redusert insulinbehov (2–4). De studiene som finnes i litteraturen (2, 4), har vist at blodsukkerkontrollen, målt som glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}), ikke har blitt nevneverdig påvirket av fysisk trening. Det må imidlertid påpekes at disse resultatene stammer fra grupper av forsøkspersoner som har gjennomgått standardiserte treningsprogrammer, og det kan ikke utelukkes at man

hos enkelte kan oppnå bedre glukosekontroll ved å kombinere fysisk aktivitet med andre tiltak. Siden personer med diabetes har mye større fare for å utvikle hjerte-karsykdom, er det også viktig at fysisk trening i denne gruppen fører til redusert risiko for hjertesykdom, for eksempel forbedret blodfettprofil og lavere blodtrykk (4–6). For øvrig ser det ut til at kroppen ved type 1-diabetes tilpasses trening med normal økning av den maksimale oksygenopptaksevnen og av musklens forbrenningskapasitet (mitokondriell oksydativ kapasitet), mens økningen av muskulaturens kapillariseringsgrad med trening kan være noe nedsatt ved type 1-diabetes (8, 9). Økt oksygenopptakskapasitet fører til at en større del av muskulaturens energikrav ved et gitt arbeid dekkes ved fettforbrenning. Dette skulle bety at risikoen for hypoglykemi, i alle fall ved moderat intensivt arbeid, er mindre hos fysisk veltrente personer med type 1-diabetes, men forskningsdataene er ennå ikke tilstrekkelige på dette området (10).

Indikasjoner

Primærforebygging

Det er ingenting som tyder på at fysisk aktivitet kan forebygge utvikling av type 1-diabetes.

Sekundærforebygging

Regelmessig fysisk aktivitet anbefales for personer med type 1-diabetes, men det må tas spesielle hensyn for å unngå hypoglykemi (1). Det er ikke sikkert at fysisk aktivitet fører til bedre blodsukkerkontroll. Derimot reduseres blodlipider og andre risikofaktorer for hjerte-karsykdom (4–6). I dag er det ingen studier som tyder på at fysisk aktivitet forebygger diabetiske senkomplikasjoner. Det kan imidlertid ikke utelukkes at man på individuell basis kan nå et slikt mål via bedre glukosekontroll ved å kombinere fysisk aktivitet med andre tiltak.

Anbefaling

Personer med type 1-diabetes bør som de fleste andre mennesker være fysisk aktive i minst 30 minutter per dag med en intensitet av minst moderat grad, for eksempel i form av raske spaserturer, sykling osv. For å oppnå ytterligere helseeffekter bør dette kombineres med fysisk aktivitet/mosjon/trening med noe høyere intensitet 2–3 ganger per uke, for eksempel mosjongsymnastikk, ballspport, skigåing eller liknende, avhengig av interesse (se også tabell 22.1).

Den fysiske aktiviteten bør planlegges nøye med blodsukkermåling både før og etter (og iblant under) aktiviteten. Et passende blodsukkernivå før trening er 6–15 mmol/l. Hvis blodsukkernivået er over 15 mmol/l og/eller det foreligger ketose, skal man ikke trene, og hvis blodsukkeret er under 6 mmol/l, skal

man avgjort spise ekstra før treningen. Det er en fordel å la den fysiske aktiviteten foregå én til to timer etter et måltid og over en time etter insulininjeksjon. Unngå å injisere insulin i kroppsdelene som er aktive under mosjoningene. Hvis nødvendig skal den forutgående insulindosen reduseres med 30–50 prosent, særlig foran hard trening eller ved regelmessig mosjon. Også ved insulininjeksjon etter den fysiske aktiviteten kan det være nødvendig å minske dosen (5).

Ta med «raske karbohydrater» i form av druesukkertabletter, energidrikk eller frukt under treningen. Under lange mosjonsøkter kan det være nødvendig å ta 15–30 gram druesukker hvert 30. minutt.

Virkningsmekanismer

Blodsukkerkonsentrasjonen er et resultat av balansen mellom leverens evne til å frigjøre glukose til blodomløpet og vevets opptak av glukose. I ro frigjør leveren ca. 7,5 gram sukker per time, som stort sett (ca. 6 gram/time) forbrukes av sentralnervesystemet og vev som mangler evnen til aerob metabolisme, først og fremst de røde blodlegemene. Ved fysisk arbeid forandres bildet i og med at glukoseopptaket i de arbeidende musklene øker kraftig. For eksempel forbruker man omtrent 30 gram karbohydrater per time på en spasertur, og av dette dekkes 15–20 gram av blodsukker. Ved moderat løping kan forbruket av karbohydrater ligge på 90–100 gram per time, hvorav ca. en fjerdedel dekkes av blodsukker (7).

Den normalt fint regulerte balansen mellom leverens frigjøring og vevets opptak av glukose blir lett forstyrret i forbindelse med arbeid hos personer med type 1-diabetes. Vanligvis fører fysisk arbeid til at insulinkonsentrasjonen i blodet minker kraftig. Det er en følge av den kraftige aktiveringen av det sympatiske nervesystemet som skjer i forbindelse med fysisk arbeid, noe som resulterer i en hemning av de insulinproduserende cellene. Til tross for det lave insulinnivået i blodet øker sukkeropptaket i musklene kraftig i forbindelse med arbeid. Dette ekstra sukkeropptaket i muskelcellene er i stor grad uavhengig av insulin. Ved type 1-diabetes kan denne fine reguleringen forstyrres av det insulinet som er i blodet siden forrige insulindose, som har en tendens til dels å øke skjelettmuskulaturens opptak av sukker, dels å redusere leverens frigjøring av sukker (2). Resultatet er at det lett oppstår hypoglykemi under arbeid, og denne tilstanden kan vedvare i mange timer etter en treningsøkt (1). Blant årsakene til at hypoglykemien kan bli langvarig, er den økte insulinfølsomheten i skjelettmuskulaturen som finnes 1–2 døgn etter en arbeidsøkt, noe som i stor grad skyldes redusert glykogeninnhold i musklene (2, 3). Trening fører til en betydelig økning av musklenes forbrenningskapasitet (mitokondriell oksydativ kapasitet) (8). Den resulterer i at en større del av muskulaturens energikrav ved et gitt arbeid dekkes ved fettforbrenning. Det reduserte forbruket av karbohydrater under arbeid kan være betydelig og minske muskulaturens behov for blodsukker med 20 prosent eller mer med den følgen at det er nedsatt risiko for arbeidsindusert hypoglykemi.

Ved dårlig metabolsk kontroll med høyt blodsukker og ketosetendens kan en mosjonsøkt gi omvendt effekt, det vil si hyperglykemi. Årsaken til dette er uklart, men har sannsynligvis sammenheng med insulinmangel som gir høyt blodsukker, samtidig som det kan være mindre økning av insulinfølsomheten i skjelettmuskulaturen på grunn av arbeid, for eksempel som følge av høye nivåer av fettsyrer og ketonstoffer i blodet (2).

Tabell 22.1. Generelle anbefalinger for fysisk aktivitet ved diabetes mellitus – type 1 (11).

Treningsform	Eksempel på aktiviteter	Frekvens	Intensitet	Varighet
Basisaktivitet	Gange, gå i trapper, hagearbeid. Det er dessuten ønskelig å øke stående/gående tid på arbeid og i hjemmet	Hver dag	Snakketempo, 30–50% av maksimalt oksygenopptak, 12–13 på Borgskalaen	> 30 min
Kondisjonstrening	Stavgang, jogging, sykling, langrenn, skøyteløp, mosjons-gymnastikk/aerobics/dans, ballidrett, roing	3–5 dager/uke	Andpusten. Starte lett, øke tempoet gradvis til 40–70% av maksimalt oksygenopptak, 13–16 på Borgskalaen*	20–60 min
Styrketrening	Trening med kroppen som motstand, strikk, vekter, vektmaskin	2–3 dager/uke	Til eller nær muskulær utmattelse for hver øvelse**	8–10 øvelser med 12–13 repetisjoner i hver øvelse

* Det kan være nødvendig å senke belastningen ved uttalte netthinne-, nyre- og hjerte-kar-komplikasjoner samt autonom dysfunksjon

**Byttes till lettere øvelser ved uttalte netthinne-, nyre- og hjerte-kar-komplikasjoner

Anbefalingene må tilpasses den enkeltes allmenne fysiske form, levevaner og eventuelle forekomst av diabeteskomplikasjoner eller andre sykdommer. Når det gjelder forholdsregler, se avsnittet om foreskriving av fysisk aktivitet, funksjonstester og kontraindikasjoner. Kort oppsummert bør kondisjonstreningen bestå av minst 150 minutter middels intensiv aerob aktivitet (60–70 % av maksimal hjerterefrekvens, det vil si lett til litt anstrengende) per uke og/eller minst 90 minutter kraftig intensiv aerob fysisk aktivitet (mer enn 70 % av maksimal hjerterefrekvens, det vil si litt anstrengende til anstrengende) per uke. Dette skal fordeles på minst 3 dager per uke og med høyst to påfølgende dager uten fysisk aktivitet.

Om man velger å drive styrketrening anbefales 2–3 økter per uke, øktene bør

være lettere enn oppgitt i tabellen dersom personen har hjerte-karsymptomer og for eksempel 12–15 repetisjoner av hver øvelse i stedet for de anbefalte 8–12. Ved aktiv diabetes øyesykdom bør det brukes enda lettere vekter og for eksempel 15–20 repetisjoner av hver øvelse. For å unngå blodtrykksøkning skal løftene foretas under utånding, og skal slappe av under innånding.

Ved kondisjons- og styrketrening bør hver økt innledes og avsluttes med oppvarmings- og nedvarmingsperioder på ca. 5–10 minutter hver, inkludert forsiktig tøying av stramme muskler og myke kroppsdelar.

Funksjonstester/behov for helsekontroll

I enkelte tilfeller, særlige hos eldre eller ved langvarig diabetes, er det hensiktsmessig å foreta arbeidstester eller andre undersøkelser for å vurdere hjertestatus. Dessuten bør det vurderes om personen har perifer og autonom nevropati, redusert følelsessans, sviktende leddfunksjon, øyekomplikasjoner (proliferativ retinopati) samt nyresykdom. De to sistnevnte punktene skal undersøkes fordi økt blodtrykk ved aktivitet eventuelt kan forverre øyeproblemer og nyresykdommens utvikling. Til slutt bør føttene undersøkes med hensyn til følelse, skjevbelastning, trykkmerker og harde partier samt eventuell forekomst av sår.

Interaksjoner med legemiddelbehandling

Fysisk aktivitet øker både insulinfølsomheten og det insulinuavhengige glukoseopptaket i musklene og forsterker dermed insulineffekten.

Kontraindikasjoner

Absolutte

Alvorlig hyperglykemi og/eller ketose.

Relative

- Vis forsiktighet ved samtidig hjertesykdom.
- Ved perifer nevropati er det risiko for skader på føtter og ledd.
- Ved proliferativ retinopati er det risiko for forverret øyestatus (sjelden).
- Ved autonom nevropati kan altfor intensiv fysisk aktivitet være forbundet med risiko (hypotensjon og mangel på tidlige varselsignaler ved hjerteiskemi).
- Ved nyresykdom kan høyt blodtrykk (>180–200 mm Hg systolisk) forverre utviklingen av nyreskaden.

Referanser

1. Cryer PE, Davis SN, Shamooh 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. s. 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.