

---

# Behandling och uppföljning av typ 1-diabetes

DANIEL GORDIN, MARKKU SARAHEIMO OCH VALMA HARJUTSALO

---

Incidensen för typ 1-diabetes är hög i Finland men ökningen ser nu ut att avta. Framsteg inom sjukdomens patofysiologi har gett hopp om att vi i framtiden ska kunna hindra sjukdomen att bryta ut hos en del riskindivider. Stommen för behandling av typ 1-diabetiker ligger i multipla dagliga insulininjektioner eller insulinpumpbehandling. Förutom insulinbehandling bör övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar såsom kost, hypertoni, dyslipidemi och rökning beaktas noggrant och behandlas intensivt. Nya behandlingsformer, såsom insulinanaloger, orala antidiabetika och artificiell bukspottkörtel hägrar, även om mycket arbete kvarstår.

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som bryter ut som ett resultat av en kaskad av biologiska händelser. Dessa leder slutligen till att de insulinproducerande betacellerna ( $\beta$ -cellerna) i bukspottkörteln förstörs (1–3). Tidigare talade man om barn- och ungdomsdiabetes eller juvenil diabetes, men senare har studier visat att sjukdomsdebuten inte är begränsad till barndomen (4). Den insjuknade är i omedelbart behov av exogent insulin, ett behov som fortsätter livet ut. I denna översiktsartikel beskriver vi epidemiologi, patofysiologi, behandlingsformer (inkluderande patientfall) och uppföljning samt framtidsutsikter inom området typ 1-diabetes.

## SKRIBENTERNA

**Daniel Gordin** är docent i experimentell inre medicin och läkare under specialistutbildning vid HUCS, Nefrologiska kliniken. Hans forskning har främst fokuserat på hjärt- och kärlsjukdomar hos typ 1-diabetiker.

**Markku Saraheimo**, MD, är specialist i inre medicin.

**Valma Harjutsalo** är docent i epidemiologi. Hennes forskning har fokuserat på epidemiologi vid typ 1-diabetes, bl.a. incidens, mortalitet och familjerisk.

## Epidemiologi

I Finland har cirka 50 000 personer typ 1-diabetes, vilket är omkring 15 procent av alla diabetiker i landet. Man kan insjukna i typ 1-diabetes i vilken ålder som helst, också om sjukdomen oftast bryter ut innan man fyllt 15 år. I Finland är risken att insjukna störst hos barn i åldrarna 5–14 år, men i många andra länder är den störst hos tonåringar. Flickor och pojkar har en lika stor risk att insjukna i typ 1-diabetes ända fram till tonåren. Därefter är risken större hos pojkar (5, 6).

Incidensen av typ 1-diabetes är högst i världen i Finland (år 2011; 64/100 000 barn) (Figur 1) (7). Ökningen i incidensen av typ 1-diabetes är ett världsomfattande fenomen (8). I Finland har den ökat femfaldigt sedan 1950-talet. Globalt sett har ökningen varit störst i de länder där den från början varit lägst och vice versa. I och med att förändringar i genpoolen inte kan förklara ökningen under en så kort tidsperiod har misstankarna riktats mot miljöfaktorer och livsvanor, och åtminstone en del av riskfaktorerna anses vara globala fenomen. Intressant nog har incidensen avtagit av orsaker man inte känner till i länder eller regioner med tidigare stigande siffror, såsom Finland, Sverige, Norge och Sardinien (7, 9–11).

## Patofysiologi

Den klassiska uppfattningen om patogenesen vid typ 1-diabetes bygger på en lång rad händelser av autoimmun natur som slutli-

gen resulterar i att de insulinproducerande  $\beta$ -cellerna i bukspottkörteln förstörs (12). Aktiv forskning kring området har gett skäl att starkt misstänka en infektiös komponent (enterovirus) som sparkar igång en kaskad hos personer med genetisk predisposition (13). Härefter krävs åtminstone en annan exogen faktor (trigger), som eventuellt kan vara diät, för att starta en autoimmun reaktion som slutligen förstör  $\beta$ -cellerna i bukspottkörteln och sjukdomen bryter ut. Det är möjligt att den autoimmuna reaktionen vidare företräds av en proinflammatorisk metabol serumprofil som är associerad med tarmens mikroflora. Hypotesen medför en lång asymtomatisk preklinisk period, då man med hjälp av en intervention i teorin kunde förhindra att sjukdomen bryter ut. Framtiden får utvisa om en sådan intervention är möjlig. Men positiva om än preliminära resultat angående vaccin mot enterovirus finns redan nu (14).

### Behandling av typ 1-diabetes

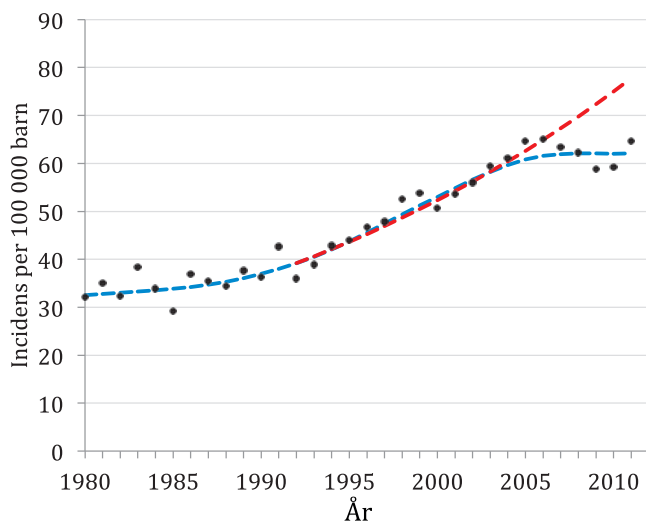
Upptäckten av insulin gav patienter med typ 1-diabetes möjlighet att överleva. Problemen kring sjukdomen visade sig emellertid snabbt vara allt annat än lösta. Den komplicerade metabola balansen, som hos dessa patienter är rubbad, var trots insulinet mycket svår att återställa med kroniska diabeteskomplikationer som följd. I dagens läge fokuseras målen för diabetesvården redan vid sjukdomsdebuten starkt mot att förebygga kroniska komplikationer, såsom diabetisk nefropati, neuropati, och retinopati samt hjärt- och kärlsjukdomar. De tre förstnämnda (nefropati, neuropati, retinopati) kallas med ett gemensamt begrepp för mikrovaskulära och

de sistnämnda (hjärt- och kärlsjukdomar) för makrovaskulära komplikationer.

Banbrytande studier från de nordiska länderna i slutet av 1980-talet visade att en strikt glukoskontroll minskar risken för att utveckla mikrovaskulära komplikationer, nämligen diabetisk retinopati och nefropati (15, 16). Kort därefter publicerades resultat från en studie med över 1 400 typ 1-diabetiker. Den visade att intensiv insulinbehandling med multipla dagliga insulininjektioner (flerdosbehandling) alternativt behandling med insulinpump ledde till god glukoskontroll jämfört med den dåvarande insulinbehandlingen med två dagliga injektioner (17). Den förbättrade glukoskontrollen medförde över 50 procent lägre risk att utveckla nefropati och lade grunden till den insulinbehandling som är etablerad behandling än idag. Förekomsten av diabetisk njursjukdom ökar risken för en tidig död mångfaldigt hos patienter med typ 1-diabetes och kan därmed anses starkt påverka prognosen hos dessa patienter (18). Förutom insulinbehandling rekommenderas det att övriga riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar såsom kost, hypertoni, dyslipidemi och rökning beaktas noggrant och behandlas intensivt hos typ 1-diabetiker (19).

### Insulinbehandling

Efter sjukdomsdebuten har en del av patienterna fortgående marginell endogen insulinutsöndring. Denna utsöndring är viktig i och med att patienterna är mindre utsatta för den fruktade komplikationen av insulinbehandling, nämligen hypoglykemi (lågt blodsocker) (20). Insulinutsöndringen kan uppskattas genom att man mäter C-peptid, ett förstadium till insulin som utsöndras av  $\beta$ -cellerna.



Figur 1. Utveckling av incidensen för typ 1-diabetes hos barn under 15 i Finland 1980–2011.

• Observerad incidens  
 - - - Estimerad incidens  
 - - - Estimerad incidens  
 på grundval av ökning sedan 1992

Tabell I. Lång-, kort- och direktverkande insulinanaloger (ersätts till 100 procent av FPA).

Typ av insulin	Molekyl	Handelsnamn®	Tid till insättande effekt (minuter)	Tid till avslutad effekt (timmar)
<b>Långverkande</b>				
	Glargininsulin	Lantus	60–120	22–24
	Detemirinsulin	Levemir	60–120	12–20 (–24)
	Humaninsulin	Protaphane	60–120	8–16
<b>Kortverkande*</b>				
	Humaninsulin	Actrapid	30–60	4–6 (–8)
<b>Direktverkande</b>				
	Aspartinsulin	Novorapid	15	2–3 (–4)
	Lisproinsulin	Humalog	15	2–3 (–4)
	Glulisininsulin	Apidra	15	2–3 (–4)

Verkningstiderna är alltid individuella och därmed estimat i tabellen.

\* Kortverkande insulin används allt mindre på grund av dess långa verkningstid som måltidsinsulin.

För tillfället pågår flera studier som söker svar på frågan om immunterapier kan förhindra förstörelsen av de kvarvarande  $\beta$ -cellerna i ett tidigt skede av sjukdomen (21).

Själva insulinbehandlingen verkställs antingen genom multipla dagliga insulininjektioner eller genom behandling med insulinpump. Med båda metoderna försöker man efterlikna den endogena insulininsöndringen hos icke-diabetiker. Multipla dagliga insulininjektioner består i praktiken av en långverkande insulinanalog med uppgift att täcka kroppens basala insulinbehov samt en direktverkande insulinanalog vid måltider med dosen beräknad enligt måltidens kolhydratinnehåll (Tabell I). Det senaste decenniet har antalet patienter med insulinpumpbehandling ökat markant. Studier har visat att glukoskontrollen hos patienter med insulinpumpbehandling är bättre än hos patienter med multipla dagliga insulininjektioner (22). Det är trots allt fortfarande oklart om pumpbehandling är till fördel för typ 1-diabetiker genom att förhindra kroniska diabeteskomplikationer (23). För att minska svårbemästrad hyperglykemi på morgonen, stora svängningar i den dagliga glukoskontrollen och hypoglykemier har det hävdats att 15–20 procent av (de vuxna) typ 1-diabetikerna skulle behöva insulinpumpbehandling (23). I Sverige och Norge har detta mål uppnåtts men Finland ligger tyvärr långt efter.

Förutom framstegen med insulinpreparat och administrationssätt har det tagits fram kontinuerlig subkutan glukosmätning

(CSGM), som har visat sig minska den tid som patienter drabbas för hypoglykemier (24). Kontinuerlig glukosmätning rekommenderas till patienter med dålig glukoskontroll och återkommande hypoglykemier och till patienter som är väl motiverade att ta hand om sin sjukdom.

Under årtionden har forskning pågått i syfte att sluta cirkeln (closed-loop), med andra ord att frekventa glukosmätningar sker med sensorer som automatiskt och med precision styr infusionshastigheten från en bärbar insulinpump (25). I dagens läge handlar det om två olika apparater men studier pågår för att integrera dessa i samma apparat. Denna apparat har använts av ett litet antal patienter i ett par år, men den är ett lovande alternativ för betydligt fler typ 1-diabetiker i framtiden.

Tabell II. Mål för behandling av typ 1-diabetiker.

1. Optimera sockerbalansen,  $HbA_{1c} < 53$  mmol/mol (< 7 %).
2. Rekommendera energianpassad, hälsosam, allsidig kost med låg salthalt.
3. Målsättningen för blodtrycket är under 140/80 mmHg (< 130/80 mmHg hos patienter med diabetesnefropati).
4. Inkludera renin-angiotensinsystemet (ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockare) i behandlingen om det är möjligt.
5. Avråd patienten från att röka.
6. Behandla eventuell dyslipidemi med statiner. Målsättningen för LDL-kolesterol är < 2,5 mmol/l (< 1,8 mmol/l om patienten även insjuknat i makrovaskulära komplikationer).

### Övrig behandling

Det finns en uppenbar brist på koststudier bland personer med typ 1-diabetes. I det stora hela motsvarar kostrekommendationerna för typ 1-diabetiker rekommendationerna för befolkningen i stort. Den är energianpassad till den enskilda individens behov och måltiderna är fördelade över hela dagen (Tabell II) (19). Kosten är rik på "långsamma" kolhydrater men fattig på "snabba" kolhydrater. Bland fettrika livsmedel rekommenderas omättade fetter framför mättade. Än så länge har intaget av fetter och proteiner, som höjer blodsockret först flera timmar efter måltiden, inte uppmärksamats i tillräckligt hög grad. Vidare bör saltintaget vara lågt, det vill säga under 5g/dygn. Alkoholbruket rekommenderas att vara på sin höjd måttligt och en typ 1-diabetiker ska absolut inte röka. Intensifierad kostbehandling sänker HbA1c med en procentenhet hos typ 1-diabetiker (26).

Typ 1-diabetiker rekommenderas att motionera på samma sätt som befolkningen i allmänhet (27). Insulindoserna måste anpassas efter intensitet och längd vid motion för att förebygga hypoglykemier. Det bör dock noteras att insulinbehovet kan stiga innan det markant minskar under och genast efter intensiv fysisk ansträngning. Det är viktigt att förstå att behandlingen vid typ 1-diabetes handlar om att kombinera kost, motion och insulin, och det har visat sig att vara ytterst utmanande.

Hos typ 1-diabetiker är det speciellt viktigt att identifiera existerande hypertoni och behandla den väl (Tabell II) (19). Om medicinering inleds bör den inkludera en ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare. De minskar risken för hjärt- och blodkärlsjukdomar effektivare än till exempel betablockerare (28). Om patienten uppvisar tecken på diabetesnefropati är även ACE-hämmare eller angiotensinreceptorblockerare primära preparat genom att de minskar albuminutsöndringen i urinen (29).

Patienter med en välkontrollerad typ 1-diabetes har sällan grav dyslipidemi. Om en typ 1-diabetiker insjuknar i diabetesnefropati förändras ofta lipidprofilen och blir aterogen och bör därför behandlas noggrant (Tabell II) (19). Det är dock viktigt att notera att dessa rekommendationer inte baserar sig på studier på typ 1-diabetiker utan på typ 2-diabetiker och i första hand på allmänna befolkningsbaserade studier.

Efter de något nedslående resultaten från transplantation av langerhanska öar hos typ 1-diabetiker (30) har transplantation av buk-

spottkörteln etablerats som behandlingsform, för en utvald grupp patienter. Den första bukspottkörteltransplantation genomfördes i USA så tidigt som 1966 (31). Utvecklingen av operationsmetoder och nya immunhämmande läkemedel samt selektionen av patienter har förbättrat prognosen betydligt (32, 33). De gynnsamma effekter som påvisats med välfungerande transplantat är förbättring av diabetesneuropati, diabetesretinopati och rentav en tillbakagång av histopatologiska förändringar i njuren vid nefropati (34). Det är dock viktigt att komma ihåg att det är fråga om en omfattande operation med betydande risker för komplikationer vid livslång immunhämmande behandling. Detta framhäver betydelsen av patientselektion. Detaljerade kriterier för denna behandlingsform beskrivs i nummer 2/2014 av Handlingarna (35). I Finland har man hittills utfört 41 pankreastransplantationer i samband med njurtransplantationer och resultaten har varit goda.

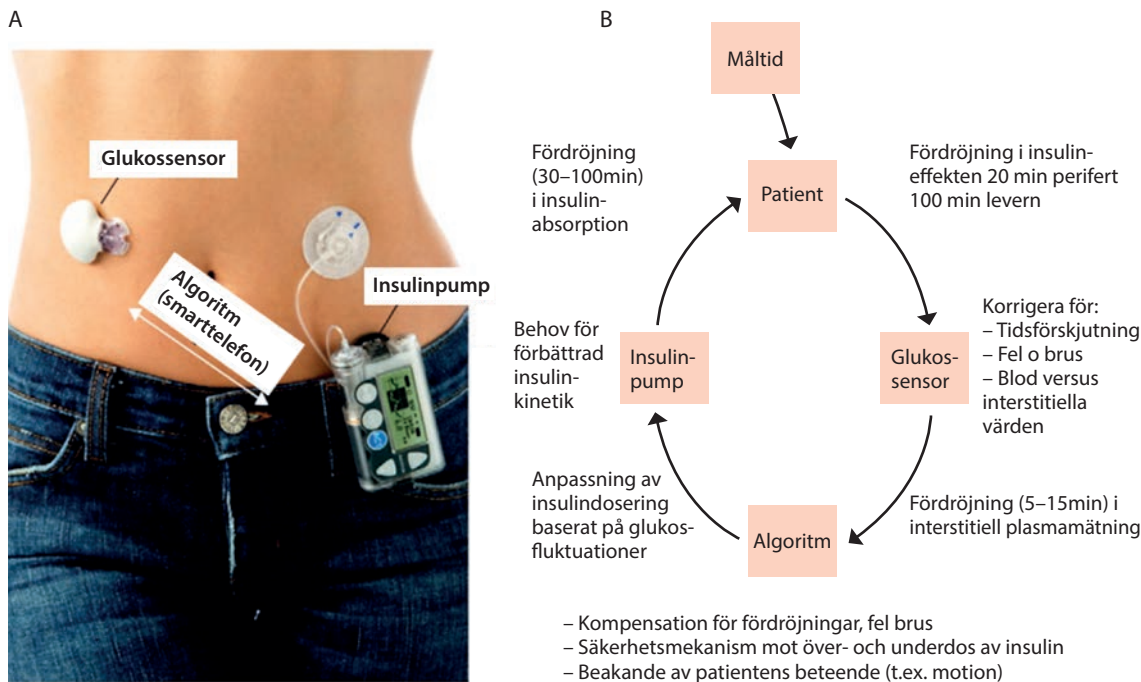
### Uppföljning

En typ 1-diabetiker bör följas upp av en endokrinolog, diabetolog eller en läkare som är väl insatt i typ 1-diabetes. Det är väldigt utmanande för en icke-invigd läkare att behärska detta komplicerade område. Enligt rekommendationerna för god medicinsk praxis bör en typ 1-diabetiker följas upp med tre till sex månaders mellanrum beroende på den kliniska situationen (19). Detta är inte alltid verklighet i Finland. Vid varje besök ska patienten undersökas kliniskt (speciellt fötterna vid fotproblematik i anamnesen) samt patienternas bokföring på blodsockermätningar och insulindoser läsas igenom. Dessutom bör blodtrycket mätas (sittande och stående för att upptäcka ortostatism) samt eventuella symtomatiska och asymtomatiska hypoglykemiepisoder diskuteras. Härutöver bör patientens ögonbotten fotograferas årligen för att möjliggöra behandling och därmed förhindra långt gången diabetesretinopati. Likaså rekommenderas det att man undersöker albuminutsöndring i urinen (natturinprov eller albumin/kreatininkvot i ett normalt urinprov) och kolesterolvärden årligen. Frekvens och omfattning av undersökningarna intensifieras enligt patientens kliniska situation.

### Framtidsutsikter inom behandling av typ 1-diabetes

Trots framsteg med ett flertal insulinpreparat är behovet av nya insulinanaloger med mång-





**Figur 2.** Det slutna systemet (artificiell bukspottkörtel) som behandlingsform vid typ 1-diabetes. (A) Prototyp av det slutna systemet (B). Bilden visar komponenterna i det slutna systemet. Tre potentiella faser för fördröjningar i systemet: i) glukosmätning i interstitiell vätska, ii) insulinabsorption, iii) insulineffekt i perifer vävnad och lever (3).

sidigare egenskaper uppenbar. Som exempel kan vi nämna det ultralångverkande insulinet degludec som i preliminära studier visat sig förbättra sockerbalansen och minska risken för nattlig hypoglykemi (36). Vidare finns det ett behov av ultradirektverkande insulin. Det skulle vara av vikt både vid behandling med multipla dagliga insulininjektioner och vid behandling med insulinpump (37).

Även om det inte är någon ny idé finns det hopp om perorala antidiabetika för typ 1-diabetiker. De för typ 2-diabetiker utvecklade inkretinläkemedel har visat preliminära positiva resultat vid sidan om insulinbehandling för postprandiell (efter måltid) hyperglykemi hos typ 1-diabetiker (38). Likaså visade en nyligen publicerad pilotstudie att typ 1-diabetiker som behandlades med icke-insulinberoende SGLT2-hämmare (sodium-glucose cotransporter 2) förutom med insulin uppvisade en gynnsammare glukoskontroll jämfört med de som endast behandlades med insulin (39). Randomiserade kontrollerade studier kring dessa preparat är under planering.

Forskningen kring kombinerade glukossensorer och insulinpumpar (den slutna cirkeln) är extra aktiv. Målsättningen har varit att kombinera de två apparaterna med hjälp av en

matematisk algoritm, dvs. ett integrerat slutet system eller en så kallad artificiell bukspottkörtel (Figur 2). Algoritmen kan drivas av en smarttelefon och dess uppgift är att med hjälp av kontinuerliga glukosmätningar uppskatta kommande förändringar i sockerhalten hos patienten och således optimera insulininfusionshastigheten (40). Forskare har fört vidare tanken att med hjälp av en algoritm infundera både insulin och glukagon (bionic artificial pancreas) för att förbättra glukoskontrollen utan att öka risken för hypoglykemier (41). Resultaten har varit lovande och apparaterna har visat sig vara bättre och säkrare än de tidigare insulinpumparna.

Avslutningsvis kan det konstateras att det återstår mycket arbete kring nya behandlingsformer för patienter med typ 1-diabetes, men framtiden ser ljus ut.

### Patientfall

En 25 år gammal patient med insulinpump kommer på ett vanligt mottagningsbesök på diabetespolikliniken. Patienten insjuknade i diabetes för arton år sedan och har utvecklat retinopati, men inga andra komplikationer. Personen har behandlats med insulinpump i

tre år och hela den tiden har HbA<sub>1c</sub> varit kring 7 procent. Två svåra hypoglykemier nattetid har förekommit de tre senaste månaderna. Båda hypoglykemierna kom utan någon förklaring och ledde till nattlig hemipares i höger kroppshalva. Hypoglykemianfallen sköttes hemma och hemiparesen reagerade snabbt på en glukagoninjektion och mat efter uppvaknandet.

Anamnesen gav ingen information om orsaken till de hypoglykemiska anfallen (fysisk aktivitet, alkohol eller modediet) och neurologen kunde inte heller ge någon förklaring till varför hemipares båda gångerna drabbade den högra kroppshalvan. EEG kollades och den var helt normal. Men när egenkontrollerna av blodsockret kollades i glukosmätarens minne visade det sig direkt att patienten varje vecka hade haft 3–5 värden under 3 mmol/l. Det hade lett till bortfall av typiska insulinkänningar. Samtidigt var risken för att drabbas av svårt insulinkoma markant förhöjd, 5–6 gånger så stor som för patienter som inte har förlorat känningarna.

Patienten använde stora doser basalinsulin nattetid klockan 3–6 på morgonen till följd av gryningsfenomenet. Därför reducerades basalinsulinet först med 15 % och sedan ytterligare med 15 %, och de nattliga hypoglykemierna försvann.

Långt senare berättade patienten för sin diabetessköterska att han hade gjort en liten ändring i kosten som enligt honom själv inte borde ha påverkat blodsockret särskilt mycket. Han hade inte minskat brödontaget på dagen eller kvällen och inte heller fettintaget. Däremot hade han tänkt att han inte behöver lika mycket protein längre som i tonåren när han hade sportat mycket. Han hade minskat proteinintaget vid frukost och lunch och på kvällen måttligt, men inte varje dag eller varje kväll. De dagar när proteinhalten i kosten var lägre hade han ställt om kvällsmålet från 2–3 brödbitar med ost och skinka plus yoghurt till 2–3 brödbitar och lite grönsaker på brödet.

Det här var sannolikt åtminstone en delorsak till de ökade hypoglykemierna och de extra svåra hypoglykemierna nattetid klockan 3–7 på morgon. Enligt amerikanska studier kommer 15 % av den dagliga glukosmängden från protein, dvs. från glukoneogenes i levern. Proteinet och dess specifika aminosyror är basen för den sockerproduktion som får sockret att stiga 3–5 timmar efter maten. Den här ökningen spelar en roll om man minskar eller ökar proteinintaget kraftigt, och kanske en ännu större roll om effekten återspeglas i ett nattligt behov av basalinsulin.

I Finland räknar vi bara ut kolhydraterna, men i Sverige och Tyskland kan kalkylatorerna ta hänsyn till fett och protein i kosten.

**Daniel Gordin**

**daniel.gordin@helsinki.fi**

**Markku Saraheimo**

**markku.saraheimo@helsinki.fi**

**Valma Harjutsalo**

**valma.harjutsalo@helsinki.fi**

*Bindningar:*

*Daniel Gordin: Inga bindningar*

*Valma Harjutsalo: Inga bindningar*

## Referenser

1. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature* 2010;464:1293–300.
2. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity* 2010;32:457–467.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82.
4. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes* 2010;59:330–331.
5. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371:1777–82.
6. Lammi N, Taskinen O, Moltchanova E, Notkola IL, Eriksson JG, Tuomilehto J, Karvonen M. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996. *Diabetologia* 2007;50:1393–400.
7. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310:427–428.
8. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000;23:1516–26.
9. Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0–14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014;57:57–62.
10. Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, Songini M; Sardinian Group for Diabetes Epidemiology. More than twenty years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis and year of birth. *Diabetes* 2013;62:3542–6.
11. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G; Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes*. 2011;60:577–581.
12. In't Veld P. Insulinitis in human type 1 diabetes: The quest for an elusive lesion. *Islets* 2011;3:131–138.
13. Knip M, Simell O. Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a007690
14. Hyöty H, Knip M. Developing a vaccine for Type 1 diabetes through targeting enteroviral infections. *Expert Rev Vaccines* 2014;13:989–999.
15. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Rosenqvist U. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand* 1988;224:115–122.
16. Hanssen KF, Bangstad HJ, Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jørgensen K. Blood glucose control and diabetic microvascular complications: long-term effects of near-normoglycaemia. *Diabet Med* 1992;9:697–705.

17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
18. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, Wadén J, Thorn L, Mäkinen V-P, Rosengård-Bärlund M, Saraheimo M, Hietala K, Heikkilä O, Forsblom C, FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–58.
19. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätauti-lääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. *Diabetes. Käypä hoito* 12.9.2013.
20. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003;26:832–836.
21. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, Fonfrede M, Rosenzweig M, Bernard C, Klatzmann D. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:295–305.
22. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347.
23. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *Br Med J* 2011;343:3805.
24. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 59:1464–76.
25. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1616–24.
26. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608–613.
27. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. *Liikunta. Käypä hoito* 27.6.2012.
28. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
29. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285–93.
30. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM. Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060–9.
31. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Al-lotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61:827–837.
32. White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808–17.
33. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:555–562.
34. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69–75.
35. Lempinen M, Ekstrand A. Kombinerad pankreas- och njur-transplantation – ett attraktivt alternativ vid typ 1-diabetes och njursvikt. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2014;174:10-15.
36. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L, Renard E, Russell-Jones DL, Hansen CT, Rana A, Heller SR; BEGIN® Basal-Bolus Type 1 trial investigators. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2013;30:1293–7.
37. Pandeyarajan V, Weiss MA. Design of non-standard insulin analogs for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12:697–704.
38. Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function. *Diabetes* 2011;60:1599–607.
39. Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, Fagan NM, Kaspers S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. *Diabetes Care* 2014;37:1480–3.
40. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM, Brown SA, Chernavsky DR, Breton MD, Mize LB, Farret A, Place J, Bruttomesso D, Del Favero S, Boscari F, Galasso S, Avogaro A, Magni L, Di Palma F, Toffanin C, Messori M, Dassau E, Doyle FJ 3rd. Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2014;37:1789–96.
41. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313-25.

## Summary

### Treatment and follow-up of type 1 diabetes

*The incidence of type 1 diabetes in Finland is high, although the increase in cases has now ceased. Recent knowledge of the pathogenesis of type 1 diabetes may in the future provide tools to prevent the disease. Multiple-daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin-infusion pumps are the gold standard of its treatment today. In addition to insulin treatment and diet, additional cardiovascular risk factors such as hypertension, dyslipidemia, and smoking should be considered and receive aggressive attention. New therapies such as insulin analogues, oral anti-diabetic medicines, and the artificial pancreas may come into use in the near future.*