

Fra hormon til handling: Insulin og glukagon i klinisk praksis

Regulering af blodglukose er en nøje reguleret proces, hvor selv små afvigelser kan få store konsekvenser for kroppens funktioner. To af de vigtigste hormoner i denne regulering er insulin og glukagon, som i et dynamisk samspil sikrer, at væv får tilført energi, og at hjernen konstant har adgang til glukose. For kliniske diætister er forståelsen af hormonernes fysiologi og deres påvirkning af metaboliske processer central, da den danner grundlag for ernærings- og diætbehandling til personer med diabetes.

Af: Line Bak, klinisk diætist og cand.scient i klinisk ernæring, Hejdoktor, Andreas Andersen¹, læge, ph.d. og seniorforsker, og Per Hagelqvist¹, læge, ph.d. og postdoc.

¹Steno Diabetes Center Copenhagen

Kontakt: line@hejdoktor.dk

Insulins og glukagons roller i reguleringen af blodglukose

Insulin produceres i β -cellerne i de langerhanske øer i pancreas og udskilles primært som respons på stigende blodglukose efter måltider, understøttet af aminosyrer og inkretinhormoner som glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og glukoseafhængigt insulinotropt polypeptid (GIP) (1). Glukagon dannes derimod i α -cellerne og frigives, når blodglukosen falder, f.eks. under faste eller fysisk aktivitet. Hvor insulin fremmer lagring og udnyttelse af næringsstoffer, mobiliserer glukagon energi fra kroppens depoter. Insulin er det eneste anabole hormon, der aktivt sænker blodglukoseniveauet gennem tre centrale mekanismer: øget glukoseoptag i insulinafhængige væv (særligt muskel- og fedtvæv), stimulation af glykogensyntese i lever og muskel samt hæmning af glukoneogenese og glykogenolyse i leveren (1). Glukagon virker modsat, idet det katabolsk øger blodglukoseniveauet via stimulation af glykogenolyse og glukoneogenese i leveren og sikrer dermed tilgængeligheden af glukose mellem måltider og under længerevarende faste (1).

Fra måltid til metabolisme

Efter et måltid, i den absorptive fase, stiger koncentrationen af glukose, aminosyrer og lipider i blodet. Denne næringsstofrigdom stimulerer β -cellerne i pancreas til øget insulinsekretion. Insulin dominerer derfor i denne fase og fremmer lagring af energi i kroppens væv (1):

I **leveren** omdannes glukose til glykogen (glykogenese), og når glykogenlagrene er fyldt, omdannes overskydende glukose til fedtsyrer, der lagres som triglycerider.

I **muskler** stimulerer insulin glukoseoptag via glukosetransportør 4 (GLUT4), hvilket danner grundlag for både glykogenlagring og proteinsyntese.

I **fedtvæv** fremmer insulin optagelse af glukose og fedtsyrer, der lagres som triglycerider. Samtidig hæmmes lipolyse.

Den absorptive fase varer typisk 3–4 timer efter et måltid og er karakteriseret ved, at kroppen prioriterer lagring og opbygning af energireserver. For diætister er dette centralt i forhold til forståelsen af postprandiale glukosestigninger, glykæmisk respons og de ernæringsmæssige tiltag, der kan modvirke hyperglykæmi hos personer med nedsat glukosetolerance (1).

I den postabsorptive fase, som indtræder når næringsstofferne er absorberet, falder blodglukosen gradvist, og insulinsekretionen aftager. Samtidig stiger udskillelsen af glukagon. Denne hormonelle ændring sikrer, at kroppens væv fortsat får tilført energi, særligt hjernen, som er stærkt afhængig af glukose (1):

I **leveren** stimulerer glukagon glykogenolyse, som frigiver glukose til blodet. Når glykogenlagrene tømmes, igangsættes glukoneogenese fra laktat, glycerol og aminosyrer.

I **muskler** nedbrydes glykogen til glukose-6-fosfat, som forsyner musklen selv under aktivitet, men ikke direkte bidrager til blodglukoseniveauet. Muskelprotein kan nedbrydes til aminosyrer, som via leveren indgår i glukoneogenesen.

I **fedtvæv** stimuleres lipolyse, hvilket frigiver frie fedtsyrer til energi samt glycerol, der kan anvendes i glukoneogenesen.

Overgangen mellem de to faser er glidende, men balancen mellem insulin og glukagon er central. Den absorptive fase kan beskrives som en "opbygningsfase", mens den postabsorptive fase er en "mobiliseringsfase" (1). Forståelsen af denne dynamik er vigtig i diætetisk praksis, fordi mange patienter med insulinresistens eller diabetes oplever en ændret regulering, hvor insulinresponset er nedsat, og glukagonsekretionen ofte uhensigtsmæssigt forhøjet. Dette bidrager til forhøjet fastende blodglukose og forværret metabolisk kontrol.

GLUT4 i centrum – hvorfor signalveje betyder noget i praksis

En af insulins vigtigste funktioner er at stimulere glukoseoptag i muskel- og fedtceller via transportproteinet GLUT4. Under basale forhold befinder GLUT4 sig i intracellulære vesikler. Når insulin binder til insulinreceptoren på cellemembranen, aktiveres en kaskade af signalproteiner (bl.a. insulin receptor substrate-1 (IRS-1), phosphoinositide 3-kinase (PI3K) og protein kinase B (Akt/PKB)). Denne signalvej medfører, at GLUT4 translokeres til celleoverfladen, hvor transportøren muliggør et effektivt glukoseoptag fra blodbanen (1).

Hos personer med normal insulinfølsomhed fungerer denne mekanisme hurtigt og effektivt, hvilket sikrer stabile blodglukoseniveauer efter måltider. Ved insulinresistens er signaleringen imidlertid svækket (1,2):

1. Aktiveringen af signalproteinerne IRS-1 og PI3K er reduceret, hvilket begrænser GLUT4-translokationen.
2. Færre GLUT4-transportører når cellemembranen, og muskel- og fedtceller optager derfor mindre glukose.
3. Konsekvensen bliver forhøjede glukosekoncentrationer og en øget insulinsekretion fra pancreas som kompensatorisk respons.

Med tiden ses faldende insulinniveauer grundet β -celledysfunktion, hvilket bidrager til stigende blodsukker og type 2-diabetes.

Insulinresistens – når kost, aktivitet og inflammation spiller sammen

Insulinfølsomhed afhænger i høj grad af, hvor effektivt signalet fra insulinreceptoren videreføres intracellulært. Når denne signalvej forstyrres, reduceres translokationen af GLUT4, og glukoseoptaget nedsættes. Flere faktorer kan påvirke signaleringen:

Kostens sammensætning

Et højt indtag af mættet fedt og transfedt øger ophobning af lipider i muskel- og leverceller. Disse lipidophobninger kan aktivere visse enzymer (proteinkinase C (PKC)), som påvirke signalproteinerne IRS-1 og PI3K på en hæmmende måde. Resultatet er en blokeret signalvej, hvilket nedsætter GLUT4-translokationen og dermed insulinfølsomheden. Omvendt kan flerumættede fedtsyrer og kost med højt kostfiberindhold reducere lipidophobning og understøtte normal signalering og dermed bedre insulinfølsomheden (3).

Adipositas og inflammation

Visceralt fedtvæv er metabolisk aktivt og øger udskillelsen af proinflammatoriske cytokiner interleukon-1 (IL1), interleukin (IL-6) og tumor Necrosis-alpha (TNF- α) samt reducerer udskillelsen af hormonet adiponectin. (TNF- α) kan direkte hæmme insulinsignaleringen, mens et lavt niveau af adiponectin svækker cellernes evne til at optage glukose, da antallet af GLUT4 falder. Den kroniske lave grad af inflammation, der ses ved overvægt, kan derfor påvirke udviklingen af insulinresistens (2,3).

Fysisk inaktivitet

Uden regelmæssig muskelkontraktion reduceres både mængden og funktionen af GLUT4 i muskelcellerne. Træning øger antallet af GLUT-4 og øger dermed glukoseoptaget uafhængigt af insulin (3).

Aldring

Med stigende alder falder musklernes evne til at udnytte ilt og producere energi effektivt. Den nedsatte funktion kan medføre ophobning af fedtstoffer og reaktive iltforbindelser i muskelcellerne, hvilket svækker insulinsignaleringen. Resultatet er, at glukoseoptaget bliver dårligere, og risikoen for insulinresistens øges (2,3).

Genetiske forhold

Variationer i gener, der koder for insulinreceptoren, signalproteiner eller GLUT4, kan disponere for nedsat insulinfølsomhed. Derudover kan epigenetiske ændringer, påvirket af miljø og livsstil, ændre ekspressionen af centrale signalproteiner (3).

Stressrelaterede faktorer

Ved både akutte tilstande (fx infektion, traume, kirurgi) og kroniske sygdomme (fx kronisk nyresygdom, hjertesvigt eller cancer) ses ofte en udtalt påvirkning af insulin-signaleren. Stresshormoner som kortisol, adrenalin og noradrenalin stiger, hvilket øger glukoneogenese og glykogenolyse i leveren og samtidig hæmmer perifert glukoseoptag. Dertil frigiver immunsystemet signalmolekyler (IL-1, IL-6, TNF- α), som direkte kan forstyrre insulinreceptorens signalvej og reducere GLUT4-translokationen. Resultatet er en stressinduceret insulinresistens, hvor blodglukoseniveaueu forbliver forhøjet selv ved normal eller øget insulinsekretion (4).

Fra fysiologi til diætetisk behandling

For kliniske diætister danner forståelsen af insulin- og glukagonreguleringen et centralt grundlag for både ernæringsudredning og planlægning af målrettede ernæringsinterventioner. Indsigt i mekanismerne bag insulinresistens, herunder samspillet mellem kostkvalitet, kropssammensætning, fysisk aktivitet, hormonelle faktorer og stressmetabolisme, muliggør en differentieret vurdering af de fysiologiske årsager til nedsat insulinfølsomhed. Denne viden udgør forudsætningen for at omsætte kompleks fysiologi til individuel, klinisk diætetisk praksis.

Hos personer med nedsat insulinfølsomhed uden manifesteret type 2-diabetes ligger fokus primært på at fremme metabolisk sundhed og forebygge progression mod type 2-diabetes. Ernæringsstrategien bør her understøtte forbedret insulinfølsomhed og reduktion af inflammation gennem et kostmønster med høj kostkvalitet karakteriseret ved et højt indtag af grøntsager, fuldkorn, bælgfrugter, fisk, nødder og umættede fedtsyrer samt et lavt indtag af raffinerede kulhydrater. Diætistens rolle er at støtte adfærdsændringer, der kan fastholde energibalance og fremme metabolisk fleksibilitet (5).

Ved manifesteret type 2-diabetes er målet at opnå glykæmisk stabilitet, optimere insulinfølsomheden og understøtte medicinsk behandling. Ernæringsinterventionen vil typisk inkludere justering af kulhydratmængde og -kvalitet,

fordeling af måltider, øget kostfiber- og proteinindtag samt en gunstig fedtsyresammensætning. Diætisten kan her anvende metoder som kulhydrattælling eller vurdering af glykæmisk respons for at tilpasse diætbehandlingen til evt. insulinbehandling og patientens ressourcer (5).

Hos personer med nedsat insulinfølsomhed som led i stressmetabolisme i forbindelse med akut eller kronisk sygdom, ændres de diætetiske hensyn væsentligt. Hypermetabolisme og øget katabol aktivitet kombineret med nedsat appetit stiller krav om en ernæringsstrategi, der både imødekommer et forhøjet energi- og proteinbehov og samtidig begrænser store glykæmiske udsving. Ved samtidig insufficient madindtag bør fokus være på energi- og proteintæt kost, fx via berigelse og hyppige små måltider, evt. suppleret med ernæringsdrikke. I denne situation bliver diætistens opgave at finde balancen mellem sufficient indtag og blodglukoseregulering, f.eks. gennem valg af langsomt absorberbare kulhydrater, moderat fedtindhold og tilstrækkelig proteindækning. Hvis denne balance ikke er mulig, kan det være nødvendigt at samarbejde med læge omkring optimering af den medicinske behandling (4).

Den ernæringsfysiologiske forståelse bliver således ikke blot et teoretisk fundament, men et klinisk redskab til at individualisere ernæringsbehandlingen med afsæt i forskellige grader og årsager til insulinresistens, lige fra den tidlige metaboliske ubalance til den komplekse stressrelaterede tilstand.

Referencer

1. Widmaier, E. P., Raff, H., & Strang, K. T. (2023). Events of the absorptive and postabsorptive states. I *Vander's human physiology: The mechanisms of body function* (16th ed., pp. 84 – 86, 575–589). New York: McGraw-Hill.
2. Bou Matar, D., Zhra, M., Nassar, W. K., Altemyatt, H., Naureen, A., Abotouk, N., Elahi, M. A., & Aljada, A. Adipose tissue dysfunction disrupts metabolic homeostasis: Mechanisms linking fat dysregulation to disease. *Frontiers in Endocrinology*, 2025;16:1592683.
3. Martins FO, Conde SV. Impact of Diet Composition on Insulin Resistance. *Nutrients*. 2022;14(18):3716.
4. Jeppesen, P. B., & Rasmussen, H. H. (2023). Ernæring ved faste og sygdom. I G. A. Dam, C. L. Hvas, P. B. Jeppesen, M. B. Kristensen, H. H. Rasmussen & J. Wiis (Red.), *Klinisk ernæring* (6. udg., s. 13-20). Munksgaard Forlag.
5. Fagligt selskab af Kliniske Diætister. (2021). Rammeplan. *Ernærings- og diætbehandling af voksne med type 2-diabetes*. København: Fagligt selskab af Kliniske Diætister.