

Guidelines for **type 2-diabetes**

En fælles behandlingsvejledning med
enslydende kliniske behandlingsmål

indhold

Forord	3
Farmakologisk behandling af type 2-diabetes	4
Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes	15



Forord

Type 2-diabetes er en folkesygdom, der ikke længere rammer fortrinsvist den ældre del af befolkningen, men i stigende grad yngre mennesker. Sygdommen er ikke kun en endokrin sygdom med forstyrrelser i glukosemetabolismen, men i lige så høj grad en sygdom i det kardiovaskulære system. Patienterne behandles med fordel i »shared care« mellem almen praksis og den endokrinologiske specialafdeling, hvorfor en fælles behandlingsvejledning med enslydende kliniske behandlingsmål synes oplagt. Det er lige netop, hvad du sidder med i hænderne her!

Nærværende vejledning er blevet til gennem et længevarende, tæt samarbejde mellem Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) med Institut for Rationel Farmakoterapi (IRF) som den kritiske røst og ikke mindst »forligsmand« mellem specialisten og generalisten. Det har været et meget stort, men også meget interessant og fagligt tilfredsstillende arbejde. Vejledningen var ikke blevet til det, den er, uden den utrættelige indsats leveret af de to hovedforfattere Ole Snorgaard og Thomas Bo Drivsholm. Uden deres kollegiale bagland i de to selskaber havde denne vejledning ikke fået den faglige forankring, som er nødvendig for, at den også kan finde indpas i daglig klinisk praksis. En stor tak til dem alle.

Som allerede anført er type 2-diabetes ikke kun en endokrinologisk sygdom, men i lige så høj grad en kardiovaskulær sygdom. Derfor indeholder denne vejledning ikke kun anbefalinger om optimal glykæmisk kontrol, men også om optimal kardiovaskulær farmakoterapi. Det er derfor også på sin plads at sige tak til Dansk Cardiologisk Selskab

og Dansk Hypertensionsselskab for deres velvillige høringsvar, som har sikret at vejledningens anbefalinger også på disse områder er opdaterede.

»» Denne vejledning indeholder ikke kun anbefalinger om optimal glykæmisk kontrol, men også om optimal kardiovaskulær farmakoterapi.

Vejledningen er finansieret i fællesskab af DSAM, DES og IRF og udsendes sammen med Ugeskrift for Læger til alle læger i Danmark. En elektronisk version vil også være frit tilgængelig på internettet.

Jeg håber vejledningen vil blive læst med interesse og ikke mindst brugt til patienternes bedste.

Steffen Thirstrup
Institutchef, ph.d.
IRF

April 2011



Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

– mål og algoritmer

Ole Snorgaard¹, Thomas Bo Drivsholm², Leif Breum¹, Jens Sandahl Christiansen¹, Christian Hansen², Douglas Henderson², Jan Erik Henriksen¹, Søren Tang Knudsen¹, Jette Kolding Kristensen², Berit Lassen², Torsten Lauritzen², Hans-Henrik Lervang¹, Peter Rossing¹ og Peter Schultz-Larsen²

Der er i de kommende år behov for en tilpasning af sundhedsvæsenets organisation til en forbedret – og i højere grad tværfaglig og tværsektoriel – indsats over for den kronisk syge patient. På diabetesområdet har Sundhedsstyrelsen lanceret et nationalt »Forløbsprogram for diabetes«, og efterfølgende har de fleste regioner udformet regionale forløbsprogrammer for type 2-diabetes (T2DM).

Disse regionale forløbsprogrammer indeholder en tværsektoriel konsensus om organisation og indhold af tilbud om livsstilsbehandling eller »rehabilitering«, men ikke nødvendigvis retningslinjer for den medicinske behandling.

Denne artikel samt artiklen om insulinbehandling af T2DM er udformet i et samarbejde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og er et forsøg på at supplere landets forløbsprogrammer med nationale retningslinjer for den farmakologiske behandling af T2DM.

Behandling af T2DM er et område i rivende udvikling. Nationale retningslinjer vil derfor løbende være til debat, og regelmæssig revision med 1-2 års mellemrum vil derfor være påkrævet.

Guidelines fra the International Diabetes Federation (IDF 2005) er forældede, og to forsøg på »consensus

statements« fra det europæiske (EASD) og det amerikanske (ADA) diabetesselskab (Nathan 2007, 2009) har ikke bragt enighed og klarhed om den farmakologiske behandling af T2DM. Det gælder også ved sammenligning af de nyeste offentliggjorte nationale guidelines fra England (NICE 2009), Scotland (SIGN 2009), Canada (CDA 2008) og USA (AAACE/ACE 2009). Uenigheden gælder ikke metformins og insulins rolle i behandlingen, men gælder anvendelsen af sulfonylurinstof (SU) og de nyere lægemidler.

Behandlingen af type 2-diabetes

Behandlingen af T2DM består af livsstilsintervention (»rehabilitering«) og farmakologisk behandling. Det er grundlæggende vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse ved debuten inklusiv kostomlægning og råd om eller program for øget fysisk aktivitet. En omlægning af en u hensigtsmæssig livsstil ved sygdomsdebut har ofte stor effekt. Ved svær overvægt og diabetes er fedmekirurgi desuden et muligt anvendt alternativ/supplement.

1) Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

2) Dansk Selskab for Almen Medicin

Livsstilsintervention består af

- sygdomsspecifik patientuddannelse:
 - viden og kunnen
 - egenomsorg
- diætbehandling
- rådgivning/program for fysisk aktivitet
- rygeafvænning

Der er evidens for, at livsstilsintervention har gunstig effekt på vægt, glukoseniveau (HbA_{1c}), risikofaktorer og patientens viden om sygdommen, men det er ikke direkte vist, at interventionen forebygger komplikationer og hjerte-kar-sygdom. Livsstilsintervention er dog grundlaget for den farmakologiske behandling, og der er evidens for, at diætbehandling og øget fysisk aktivitet forebygger udvikling af diabetes hos personer med nedsat glukosetolerans. Fastholdelse af både ændret livsstil og farmakologisk behandling kræver vedblivende understøttelse på personnært niveau og behandlerkontakt. Vedrørende patientuddannelsen er der bedst evidens for en effekt, hvis den tilbydes gruppebaseret og hvis det undervisende personale ud over faglige også har sundhedspædagogiske kompetencer. Specielle tilbud til særligt sårbare grupper, herunder etniske minoriteter, er ofte hensigtsmæssige.

Generelt om den farmakologiske behandling

Ud fra et ønske om at forebygge både hjerte-kar-sygdom og senkomplikationer er en intensiv, polyfarmakologisk behandling af alle risikofaktorer vigtigt:

- lipidsænkende behandling
- antihypertensiv behandling
- antihyperglykæmisk behandling, og
- evt. antitrombotisk behandling.

Makrovaskulære komplikationer

Kolesterolsænkende behandling og farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse reducerer mortaliteten og risikoen for udviklingen og progressionen af hjerte-kar-syg-

dom (Sundhedsstyrelsen (MTV) 2003). Det sammen gælder antitrombotisk behandling (acetylsalicylsyre) hos patienter med kendt hjerte-kar-sygdom. Der er evidens for, at en systematisk og intensiv livsstilsbehandling og farmakologisk behandling af alle risikofaktorerne hos patienter med øget æggehvidestofudskillelse i urinen (mikroalbuminuri) reducerer mortaliteten og risikoen for både makro- og mikrovaskulære komplikationer (Gæde 2003, 2008).

For diskussionen af behandlingsmål for lipidsænkende behandling og blodtryk henvises til »Diabetes og hjertesygdom« (DCS og DES, 2008), »Hypertensio arterialis – behandlingsvejledning« (Dansk Hypertensionselskab 2009) og den deraf følgende udmøntede og opdaterede »Nationale kardiologiske behandlingsvejledning« (NBV2010, www.cardio.dk).

Betydningen af behandlingen af glukoseniveauet for udviklingen og progressionen af hjerte-kar-sygdom er mere uklar. Der er fra prospektiv opfølgning efter en stor randomiseret undersøgelse holdepunkter for, at en tidlig og effektiv behandlingsindsats med lægemidler efter sygdomsdebut er af prognostisk betydning (UKPDS(33) 1998, UKPDS(34) 1998, UKPDS(35) 2000, UKPDS(80) 2008). På den anden side er der ingen påviselig effekt af forsøg på en nærnormisering af glukoseniveauet senere i sygdomsforløbet, og i visse tilfælde kan det endda øge patientens risiko (ACCORD 2008, ADVANCE 2008, Duckworth 2009, Ray 2009).

Baggrunden for den øgede generelle og kardiologiske dødelighed i ACCORD-studiet (ACCORD 2008) er ikke klarlagt, men en række faktorer som aggressiviteten i behandlingsstrategien, den øgede forekomst af hypoglykæmi, diabetesvarigheden, højt gennemsnitsglukose ved interventionens start samt tilstedeværende komplikationer har vist sig at være associeret med den øgede risiko (Bonds 2010, Calles-Escandon 2010, Riddle 2010).

Dette taler for, at det tilsigtede HbA_{1c} bør individualiseres, og det er baggrunden for de anførte behandlingsmål i denne rapport, vel vidende at relevante prospektive randomiserede »treat-to-target«-studier af prædefinerede patientgrupper mangler.

Den gunstige effekt af individualiseret behandling som koncept er desuden vist i en stor dansk randomiseret undersøgelse gennemført i almen praksis (Olivarius, 2001).

Mikrovaskulære komplikationer

Glukoseniveauet er den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer. Der er evidens for, at det ved behandling opnåede gennemsnitlige glukoseniveau – målt ved HbA_{1c} – bestemmer risikoen, snarere end den anvendte behandling (UKPDS(33) 1998, UKPDS(35) 2000, ADVANCE 2008, ACCORD 2010, Ismail-Beigi 2010).

Sænkning af blodtrykket forebygger desuden progressionen af diabetisk øjenssygdom samt udvikling og progression af diabetisk nyresygdom. Hvilket mål for blodtrykket, der bør tilstræbes i den henseende, er dog ikke afklaret.

Behandling og behandlingsmål ved dyslipidæmi

Der er evidens for, at stort set alle T2DM-patienter bør behandles med statin:

Er der *ikke* klinisk hjerte-kar-sygdom, overvejes behandling til alle med LDL-kolesterol > 2,5 mmol/l og behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol < 2,5 mmol/l.

Hos *højrisikopatienter* (mikroalbuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) og patienter med *hjerte-kar-sygdom* bør statin gives til alle og behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol < 2,0 mmol/l.

Behandlingsalgoritme

Generelt behandles med simvastatin 40 mg. Skift til mere potent statin overvejes, hvis behandlingsmålet ikke nås. Øgning af simvastatindosis til 80 mg giver kun beskeden øget effekt, men flere bivirkninger.

Tåles statin ikke, må anden stofgruppe forsøges til behandling af diabetisk dyslipidæmi. Med hensyn til reduktion

af den kardiovaskulære risiko er der ikke evidens for, hvilket lægemiddel man bør anvende.

For gennemgang af litteraturen på området, se venligst nylig rapport om diabetes og hjertesygdom (DCS & DES 2008).

Ved vedvarende svær hypertriglyceridæmi (triglycerid > 8-10 mmol/l) trods diæt, regulation af glukose og elimination af anden årsag, kan statin suppleres med fibrat (Gemfibrozil).

Behandling og behandlingsmål ved forhøjet blodtryk

Blodtryk (BT)-målet ved diabetes er ved konsultation og hjemmemålinger < 130/80 mmHg. Ved samtidig iskæmisk hjertesygdom uden hjerteinsufficiens er målet 130/80 – næppe lavere.

Diagnostik og behandling kan med fordel understøttes af hjemme-BT-måling og/eller døgn-BT-måling.

Alle patienter med forhøjet urinalbumin-kreatinin-ratio (mikro- og makroalbuminuri) målt ved gentagne undersøgelser (og hvor anden årsag kan udelukkes, f.eks. urinvejsinfektion) behandles med ACE-I eller ARB uanset blodtrykket.

Behandlingsalgoritme

- *1. valg:* Ved hypertension er førstevalgspræparatet en ACE-hæmmer (ACE-I). Vælg primært et tilskudsberettiget præparat. Tåles ACE-I ikke, vælges en AT2-receptorantagonist (ARB). Losartan er for tiden tilskudsberettiget, mens der ved anvendelsen af andre ARB bør søges om enkelttilskud.
- *2. og 3. valg:* Er behandlingsmålet ikke opfyldt, vælges efterfølgende en calciumantagonist (amlodipin eller felodipin) og/eller et diuretikum (tiazid eller indapamid – ved nefropati vælges/skiftes til loop-diuretikum).
- *4. og 5. valg:* Dernæst kan enten suppleres med en beta-blokker (specielt indiceret efter myokardieinfarkt og ved atrieflimren), en alfa-beta-blokker, en aldosteronantagonist (f.eks. spironolakton) eller endnu en hæmmer af renin-angiotensin-systemet. Det vil sige

dual-blokade med ACE-I, ARB og/eller reninhæmmer. Ved de sidstnævnte følges nyrefunktion og kalium omhyggeligt.

- 6. valg: Efterfølgende kan moxonidin eller alfa-blokker forsøges.

Er blodtrykket mere end 150/90 mmHg initialt, kan behandlingen evt. indledes med både 1. og 2. valg i kombination.

Behandling med mere end 3-4 lægemidler vil oftest være en endokrinologisk eller kardiologisk speciallægeopgave.

For gennemgang af litteraturen på området, se venligst nylig rapport om diabetes og hjertesygdom (DCS & DES 2008).

Antitrombotisk behandling

Behandlingsalgoritme

Behandling med acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg/dag bør tilbydes diabetespatienter med hjerte-kar-sygdom og overvejes som primær profylakse hos diabetespatienter med høj risiko for hjerte-kar-sygdom (mikroalbuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition). Der er ikke evidens for primær profylakse til alle diabetespatienter. Clopidogrel kan anvendes som alternativ, hvis ASA ikke tåles.

Behandling og behandlingsmål ved hyperglykæmi

Om måling af hyperglykæmi (Tabel 1)

I en periode fremover vil HbA_{1c} angives på to måder:

- I mmol/mol
- I % (ovenstående omregnet til gammel værdi)

Laboratorierne vil desuden levere et tredje tal, middelglukose (mmol/l), som repræsenterer en anslået gennemsnitlig værdi for blodsukker, beregnet ud fra den nye HbA_{1c}. Dette tal kan sammenholdes med de tal, patienten måler hjemme med sit blodsukkerapparat. Værdien benævnes eAG (estimated Average Glucose).

Tabel 1. Omregning mellem de forskellige værdier for glykæmi.

HbA _{1c} (gammel) (%)	HbA _{1c} (ny) (mmol/mol)	eAG (mmol/l)
4,0	20	3,8
5,0	31	5,4
6,0	42	7,0
6,5	48	7,7
7,0	53	8,5
7,5	58	9,3
8,0	64	10,1
9,0	75	11,7
10,0	86	13,3

Individuelle behandlingsmål for behandling af hyperglykæmien

Behandlingsmålet skal efter arbejdsgruppens mening individualiseres og bl.a. opvejes over for risikoen for hypoglykæmi (UKPDS(80) 2008, ADVANCE 2008, Duckworth 2009, Bonds 2010, Calles-Escandon 2010, Riddle 2010).

Følgende retningslinjer kan gives:

- HbA_{1c} < 48 mmol/mol (6,5%)
Kan tilstræbes de første år efter diagnosen, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi. Det ser ud til at være vigtigt for forebyggelsen af komplikationer på lang sigt.
- HbA_{1c} < 53 mmol/mol (7,0%)
Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes over for risikoen for mikrovaskulære komplikationer.
- HbA_{1c} < 58 mmol/mol (7,5%)
Hos patienter med svingende glukose, tendens til hypoglykæmi, lang varighed af diabetes og makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom, fra-

rådes aggressiv medikamentel behandling af hyperglykæmien med flere lægemidler.

- HbA_{1c} 58-75 mmol/mol (7,5-9,0%)
Hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed, kan et HbA_{1c} på 58-75 mmol/mol (7,5-9,0%) være acceptabelt.

Valg af farmakologisk behandling

Ud over den glukosesænkende effekt er en række faktorer af betydning for valget af lægemiddel ved T2DM. Det drejer sig dels om faktorer hos den enkelte patient, og dels om virkningsmekanismer og egenskaber ved de tilgængelige lægemidler.

a) Faktorer hos patienten

- *Tvivl om diagnosen:* Ung alder, svær hyperglykæmi med symptomer og undervægtig patient giver mistanke om type 1-diabetes (mål evt. C-peptid og GAD-antistoffer), arvelig diabetesform - MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) eller sekundær diabetes (anamnestisk pancreatitis m.m).
- *Høj biologisk alder og komorbiditet:* Øget risiko for hypoglykæmi. Særlig opmærksomhed på nyrefunktionsnedsættelse og hjerteinsufficiens: individuelle behandlingsmål og -algoritme under hensyntagen til risikoen for bivirkninger af behandling opvejet over for risikoen for udvikling af komplikationer.
- *Svær overvægt og/eller abdominal fedme med potentielt svær insulinresistens:* Vægtstigning og væskere-tention under behandlingen er u hensigtsmæssig (sulfonylurinstoffer (SU) og insulin).
- *Patientens erhverv og økonomiske formående vil i mange tilfælde være afgørende for valg af behandlingsstrategi.* *Erhverv:* Insulinbehandling har direkte konsekvenser for ansatte med ansvar for sikkerhed og persontransport (politibetjent, erhvervsdykker, søfarende, pilot, job ved jernbanen, erhvervschauffører, ambulancefører, kranfører) og i de fleste af disse erhverv tillades tabletbehandling – især SU – ikke (se Diabetesfor-

eningens hjemmeside: www.diabetes.dk under »livet med diabetes« – »arbejde og diabetes«). GLP-1-analoger sidestilles med perorale antidiabetika.

- Komplians til behandlingen afhænger af en række faktorer hos patienten, evt. støtteperson og det sundhedsfaglige behandlerteam.

b) Egenskaber ved de enkelte lægemidler (Tabel 2)

De forskellige lægemidlers effekt på hyperglykæmien, led-sagende virkninger på vægt og risikofaktorer samt potentielle bivirkninger fremgår af Tabel 2.

Lægemidlernes betydning for mortaliteten og den kardiovaskulære risiko har i de senere år været – og er fortsat – under debat:

- *Metformin:* Metformin er det eneste lægemiddel, som har en veldokumenteret gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko (UKPDS(34) 1998, Kooy 2009, Selvin 2008, Tzoulaki 2009, Roussel 2010).
- *Sulfonylurinstoffer:* I forhold til metformin er sulfonylurinstofferne (fraset gliclazid) associeret med en øget kardiovaskulær risiko i større epidemiologiske undersøgelser, inklusive danske (Selvin 2008, Tzoulaki 2009, Horsdal 2009, Pantalone 2010, Jørgensen 2010). Et enkelt prospektivt studie (Kahn 2006) har dog ikke vist forskel i risiko mellem metformin og glibenclamid.
- *DPP-4 hæmmere og GLP-1-analoger:* Vores viden om de nyeste lægemidler er foreløbig mangelfuld på dette område.
- *Glitazoner:* Glitazonerne skal undgås ved hjerteinsufficiens eller risiko for dette (Pantalone 2009, Komajda 2010). Rosiglitazon (Avandia®) er trukket ud af markedet på grund af en øget kardiovaskulær risiko (Nissen 2010). Dette gælder dog ikke pioglitazon (Actos®) (Dormandy 2005), som reserveres til patienter med svær insulinresistens.
- *Acarbose (Glucobay®):* Der foreligger en enkelt undersøgelse af personer med nedsat glukosetolerans, der tyder på, at acarbose kunne have en gunstig virkning

på den kardiovaskulære risiko ved T2DM, men det er indtil videre uafklaret. På grund af begrænset effekt på hyperglykæmien og hyppige bivirkninger anvendes lægemidlet kun i beskedent omfang i Danmark.

Sammenhængen mellem alvorlig hypoglykæmi og øget mortalitet (Bonds 2010) giver anledning til forsigtighed og individuelle behandlingsmål ved anvendelse af SU og insulin til visse kategorier af patienter, se »Faktorer hos patienten«. Risikoen for hypoglykæmi under behandling med SU (især glibenclamid) er ikke ubetydelig (Bolen 2007, Phung 2010) og den aktuelle incidens i Danmark bør undersøges nærmere.

Effekten på hyperglykæmien aftager hurtigere under behandling med SU end med metformin og glitazon (Kahn 2006), mens DPP-4 hæmmernes og GLP-1-analogernes betydning i den sammenhæng er uafklaret.

Lige nu er der stor fokus på associationen mellem de forskellige lægemidler og visse cancersygdomme (Smith 2010). Det debatteres om metformin beskytter, eller om SU og insulin øger risikoen for cancer.

Behandlingsalgoritme

Behandlingsalgoritmen er vist i Figur 1 svarende til tre trin fra debut til eventuel intensiveret behandling med op til tre lægemidler.

UKPDS og 10-års-opfølgingsundersøgelsen (UKPDS (34) 1998, UKPDS (80) 2008) samt en række observationsstudier (Kooy 2009, Selvin 2008, Tzoulaki 2009, Roussel 2010) har entydigt vist, at metformin er ledsaget af en kardiovaskulær risikoreduktion. Til dette er det vist, at metformin forebygger udvikling af diabetes hos personer med nedsat glukosetolerans (Gillies 2007).

Arbejdsgruppen mener derfor, at metformin dels skal være 1. valg af lægemiddel ved T2DM, og dels at behandlingen bør påbegyndes inden for tre måneder, efter en sikker diagnose er stillet. Behandlingen bør iværksættes uafhængig af HbA_{1c} samt sideløbende med og uden at afvente effekten af livsstilsintervention.

Modsat metformin som 1. valg er det blevet tiltagende vanskeligt at argumentere for et sulfonylurinstof (se ovenfor) som det logiske 2. valg eller som alternativ, hvis metformin ikke tåles. De nye behandlingsprincipper med gun-

Tablet 2. Valg af farmakologisk behandling ved type 2-diabetes. Egenskaber ved de forskellige lægemidler

	Metformin	DPP-4	SU (+repaglinid)	GLP-1	Insulin	Pioglitazon	Acarbose
Effekt på glukoseniveau	+++	++	+++*	+++	++++	+++	++
Reduktion af mortalitet og kardiovaskulær risiko	Ja	Data afventes	Nej	Data afventes	Nej	Mulig effekt	Mulig effekt
Effekt på risikofaktorer	Lidt på lipider	?	Nej	Blodtryk	Nej	Blodtryk og lipider	Blodtryk og lipider
Vægt	Neutral	Neutral	Op	Ned	Op	Op	Ned
Risiko for hypoglykæmi	Nej	Nej	Ja	Nej	Ja	Nej	Nej
Andre hyppige bivirkninger	Gastrointestinale	Nej	Nej	Gastrointestinale	Nej	Fordoblet frakturrisiko Væskeretention	Gastrointestinale
Pris for maksimal døgndosis	Lav	Høj	Lav**	Høj til meget høj	Moderat til høj	Høj	Moderat

* Repaglinid ++, ** Repaglinid: moderat

stige virknings- og bivirkningsprofiler (DPP-4-hæmmere og GLP-1-analoger) gør, at man ud fra den foreliggende evidens ikke entydigt kan pege på et logisk 2. og evt. 3. valg af lægemiddel. Erfaringsgrundlaget for anvendelse af de nye lægemidler er foreløbig beskedent.

Beslutningen om 2. og evt. 3. valg af lægemiddel hviler derfor foreløbig på en opvejning af de beskrevne faktorer hos den enkelte patient, den enkelte læges kompetencer, lægemidlernes egenskaber, erfaringsgrundlag og pris.

Insulinbehandling kan – ud fra en lignende opvejning – være 2. valg på lige fod med SU, DPP-4-hæmmer og GLP-1 og vil i mange tilfælde være det naturlige valg ved behov for en intensivning af behandlingen.

Hvornår og hvor hurtigt bør man intensivere behandlingen?

Bortset fra, at metformin anbefales ved debut og insulin ved svær symptomgivende hyperglykæmi, anbefales det generelt, at behandlingen intensiveres, hvis HbA_{1c} ved to konsekutive målinger er steget > 5 mmol/mol (0,5%) over det individuelt fastsatte behandlingsmål. Denne intensive behandlingsstrategi stiler mod at fastholde HbA_{1c} -niveauet under 48-58 mmol/mol (6,5-7,5%). Hvis den glykæmiske regulation omvendt har været ringe gennem længere tid, bør man nærme sig behandlingsmålet over en længerevarende periode (6-12 mdr.). Denne mere forsigtige behandlingsstrategi gælder specielt patienter med lang diabetesvarighed, hjerte-kar-sygdom og komplikationer, hvor en intensiv strategi med flere lægemidler ofte vil øge risikoen for alvorlig hypoglykæmi, forværring af øjensygdom og muligvis øge dødeligheden.

1. valg:

Medikamentel behandling med metformin indledes inden for tre måneder efter sygdomsdebut uanset HbA_{1c} -niveau. Det gælder for både overvægtige og normalvægtige. Er patienten undervægtig bør man overveje diagnosen type 1-diabetes eller sekundær diabetes. Ved svær symptomgivende hyperglykæmi bør man indlede med insulinbehand-

ling, men supplere med metformin, når diagnosen T2DM er sandsynliggjort.

Ved moderat til svær nedsat nyrefunktion ($eGFR < 30$ ml/min) er metformin kontraindiceret. I den situation er det mest sikkert at behandle med insulin, men undtagelsesvis kan DPP4-hæmmer, pioglitazon eller SU med kort halveringstid (evt. repaglinid) anvendes under tæt kontrol af nyrefunktionen.

Metformin kan anvendes med forsigtighed, hvis $eGFR$ er 30-60 ml/min, idet dosis halveres og nyrefunktionen kontrolleres regelmæssigt (Herrington 2008). Et nyligt Cochrane-review fandt ingen øget risiko for laktacidose, selv ved moderat påvirket nyrefunktion (Salpeter 2010).

Tåles metformin ikke på grund af bivirkninger trods reduktion i dosis, anvendes i stedet 2. valgs-lægemiddel, hvis $HbA_{1c} > 5$ mmol/mol (0,5%) over behandlingsmålet trods livsstilsændring.

Metformindosering: 500 mg x 1 gradvist stigende til 850-1000 mg x 2. Indtages sammen med måltiderne.

Fordele: Stort erfaringsgrundlag, hurtig effekt på hyperglykæmien, billig behandling.

Ulemper: Kan ikke anvendes ved nedsat nyrefunktion: Kreatinin hos den normohydrerede patient $> 25\%$ over øverste normalgrænser eller $eGFR < 30$ ml/min.

Op til 10-15% får harmløse gastrointestinale bivirkninger. Langsom optitrering af dosis er oftest afgørende for at undgå disse. Hvis gastrointestinale bivirkninger udebliver efter 5-7 dage, øges dosis fra 500 mg x 1 til 500 mg x 2 eller 850 mg x 1. Ved gastrointestinale bivirkninger forsøges dosisreduktion. Doser over 850 mg x 2 (maksimalt 1 g x 3 efter minimum tre måneders observation) kan give en beskedent øget behandlingseffekt, men bivirkninger vil ofte være begrænsende.

Alder, hjertesygdom (inklusive behandlet hjerteinsufficiens) er ikke kontraindikation.

2. valg:

Tåles metformin ikke, og er behandlingsmålet ikke opfyldt, anvendes 2. valg.

Figur 1. Algoritme for behandling af hyperglykæmi ved type 2-diabetes

Debut – 1. valg

Metformin¹

Undtagelser:

1. Metformin tåles ikke²: Gå til 2. valg, hvis behandlingsmål ikke kan opnås ved livsstilsændring
2. Svær hyperglykæmi med symptomer³ og/eller akutte tilstande⁴: Start insulinbehandling
Skift til eller suppler med metformin, når tilstanden er stabiliseret
3. Nedsat nyrefunktion⁵: Vælg insulin, evt. DPP4-hæmmer, sulfonylurinstof med kort halveringstid, eller pioglitazon under kontrol af nyrefunktion

2. Valg^{6,7}

Tabletbehandling

DPP4-hæmmer⁸

Undgå ved svært nedsat nyrefunktion. Erfaringsgrundlaget ved langtidsbehandling er begrænset

Sulfonylurinstof (SU)⁹ /repaglinid¹⁰

Undgå ved/hos:
øget risiko for hypoglykæmi, alkoholmisbrug, ældre eneboende, erhvervschauffører, stilladsarbejdere, svært nedsat nyrefunktion

Injektionsbehandling

GLP-1¹¹

Til patienter, hvor et vægttab er centralt i behandlingen. Erfaringsgrundlaget er begrænset. Behandlingen skal gives subkutan

Insulin

Altid behandlingen ved svær hyperglykæmi og kan bruges som 2. valg til alle. Behandlingsmålet bør dog primært søges opnået med anden behandling ved svær overvægt, øget risiko for hypoglykæmi, alkoholmisbrug, ældre eneboende, erhvervschauffører, stilladsarbejdere og lignende

I særlige tilfælde

Pioglitazon¹²

Til patienter med svær insulinresistens
Undgå ved:
hjerteinsufficiens, osteoporose, svært nedsat nyrefunktion, leverinsufficiens

Intensiveret behandling⁶

Insulin

Insulin er det naturlige valg ved behov for intensivering:

1. Fortsæt metformin og tillæg insulin¹³
2. Intensiver igangværende insulinbehandling¹³
3. Hos udvalgte patienter: metformin + insulin + DPP-4 eller metformin + insulin + GLP-1¹⁴ (specialistopgave)

Andre kombinationsmuligheder

(maks. 3 lægemidler, specialistopgave):

1. Metformin + DPP-4/GLP-1 + sulfonylurinstof
2. Metformin + sulfonylurinstof + pioglitazon
3. DPP-4/GLP-1 + sulfonylurinstof + pioglitazon
4. Acarbose kan indgå i stedet for én af de øvrige i kombinationerne

1. Metformin påbegyndes inden for 0-3 måneder, efter en sikker diagnose er stillet. Behandlingen iværksættes sideløbende med livsstilsintervention.
2. Gastrointestinale bivirkninger ved metformin kan skyldes for hurtig dosisøgning.
3. Svær hyperglykæmi med symptomer:
 - start insulinbehandling.
4. Akutte tilstande med manglende fødeindtagelse og/eller potentielt ustabil hæmo-

dynamik og/eller nyrefunktion: Hyperglykæmien behandles med hurtigtvirkende insulin, indtil tilstanden er stabil.

5. Absolut kontraindikation hvis eGFR < 30 ml/min, forsigtighed (dosishalvering og regelmæssig kontrol af nyrefunktion) ved eGFR 30-60 ml/min.
6. Utilfredsstillende behandlingseffekt: HbA_{1c} > 5 mmol/mol (0,5%) højere end det individuelt fastlagte behandlingsmål efter behandling i 3-6 mdr. Vedvarende HbA_{1c} > 58-75 mmol/mol (7,5-9,0 %) efter 6 mdr.: Medmindre målet kun er symptom-

- frihed bør insulinbehandling overvejes. Ved $HbA_{1c} > 75$ mmol/mol (9%) efter 6 mdr. bør insulin altid overvejes.
7. Ingen entydigt evidensbaseret præference. Egenskaber hos patienten og ved lægemidlet inklusive erfaringsgrundlag og pris er afgørende for valg.
 8. DPPIV-hæmmer: ingen præference ved valg af lægemiddel.
 9. Sulfonylurinstof(SU): gliclazid eller glimepirid bør foretrækkes.
 10. Kort effekt og halveringstid, specielt egnet til postprandiel hyperglykæmi.

Metformin suppleres med 2. valg (Figur 1) hvis:

- $HbA_{1c} > 75$ mmol/mol (9,0%) to måneder efter debut og start på livsstilsintervention og metformin eller
- $HbA_{1c} > 5$ mmol/mol (0,5%) over det individuelt fastsatte behandlingsmål efter 3-6 måneder.

Der er som anført ovenfor ingen entydig evidensbaseret præference for 2. valg, men som det fremgår af algoritmen (Figur 1), skal faktorer hos patienten samt lægemidlets egenskaber og pris (Tabel 2) være bestemmende for valget.

Om insulinbehandling igangsættes i almen praksis eller i hospitalsregi, afhænger af den enkelte praksis og lokale forhold.

Behandlingen med pioglitazon bør være en specialistopgave.

DPP4-hæmmer

Sitagliptin (Januvia®) (100 mg x 1), vildagliptin (Galvus®) (50 mg x 2), saxagliptin (Onglyza®) (5 mg x 1). Ved behandlingssvigt (HbA_{1c} faldet < 5 mmol/mol (0,5 %) inden for seks måneder), bør behandlingen seponeres.

Fordele: Vægtneutral, få bivirkninger, fald i blodtryk, ingen risiko for hypoglykæmi.

Ulemper: Begrænset erfaringsgrundlag især ved langtidsbehandling, lidt mindre effekt på glukoseniveau sammenlignet med øvrige, det kardiovaskulære potentiale/den kardiovaskulære risiko er uafklaret.

Sulfonylurinstof (SU) – Repaglinid (NovoNorm®)

Gliclazid (30-90 mg fordelt på 1-2 doser) eller glimepirid (0,5-6 mg fordelt på 1-2 doser) anbefales. Indtages før et måltid. Repaglinid (0,5-4 mg x 1-4 før et måltid).

11. Til subkutan injektion 1 (liraglutid) eller 2 gange (exanatid) dagligt. Dyr behandling.
12. Pioglitazon kan anvendes i særlige tilfælde ved svær insulinresistens og kan overvejes ved verificeret nonalkoholisk steatohepatitis (NASH). Specialistbehandling.
13. Se artikel om insulinbehandling.
14. Insulin + GLP-1: endnu ikke rekommanderet behandling, som undersøges i øjeblikket. Anvendes dog allerede i hospitalsregi til udvalgte patienter og bør være en endokrinologisk speciallægeopgave.

Fordele: Stort erfaringsgrundlag (dog mindre ved repaglinid), hurtig effekt på hyperglykæmien, billig behandling.

Ulemper: Hurtigt aftagende effekt, risiko for hypoglykæmi, vægtøgning, usikkerheder om kardiovaskulær risiko og cancerrisiko. De ældre præparater med stor risiko for hypoglykæmi (glibenclamid) eller mange interaktioner (tolbutamid) bør undgås.

GLP-1-analog

Exenatid (Byetta®) 5-10 µg x 2 subkutant præprandielt eller liraglutid (Victoza®) 0,6-1,8 mg x 1 subkutant. Ved behandlingssvigt (HbA_{1c} faldet < 5 mmol/mol (0,5%) inden for seks måneder) og/eller manglende vægttab, bør behandlingen seponeres.

Fordele: Hurtig effekt, vægttab, fald i blodtryk, ingen risiko for hypoglykæmi (kun induceret af evt. igangværende SU, repaglinid eller insulin).

Ulemper: Skal tages subkutant, kvalme og opkastninger især i starten, begrænset erfaringsgrundlag især ved langtidsbehandling, det/den kardiovaskulære potentiale/risiko er uafklaret, dyr behandling. En mistanke om en øget risiko for pancreatitis har ikke kunnet bekræftes.

Insulin

Eventuel metformin forsættes i uændret dosis. Vedrørende insulinbehandlingen henvises til separat artikel.

Glitazoner

Pioglitazon (Actos®) 15-30 mg x 1 kan anvendes i udvalgte tilfælde ved svær insulinresistens. Pioglitazon har desuden effekt på nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), men det er foreløbig uklart om det forebygger udvikling af levercirrose (Yki-Jävinen, 2009).

Fordele: Effekten på hyperglykæmien holder længere end ved metformin og SU, effekt på abdominal fedme.

Ulemper: Vægtstigning, væskeretension med øget risiko for forværring af hjerteinsufficiens, usikkerhed om kardiovaskulære potentiale/risiko, fordoblet risiko for frakturer.

Intensiveret behandling

Er HbA_{1c}-niveauet vedvarende utilfredsstillende, er det naturlige valg at skifte til insulinbehandling og fortsætte med metformin (hvis det tåles). Vedrørende insulinbehandlingen henvises til den efterfølgende artikel.

En anden intensiveringsmulighed er at skifte 2. valgs lægemidlet med et for den pågældende patient potentielt mere effektivt eller mere velegnet middel. Det kan f.eks. dreje sig om at erstatte en DPP-4-hæmmer med en GLP-1-analog.

Ellers kan der suppleres med et 3. lægemiddel. Det vælges typisk til patienter, hvor insulinbehandling søges undgået, se »faktorer hos patienten«. I den forbindelse bør der tages hensyn til lægemidlernes forskellige virkningsmekanismer, og herunder kan behandling med acarbose komme på tale.

Kombinationen af insulinbehandling og GLP-1-analog er ikke rekommanderet, men undersøges i øjeblikket. Især kombinationen af insulin og GLP-1-analog er af interesse hos den svært overvægtige patient med vedvarende utilfredsstillende HbA_{1c}. Udvalgte patienter i hospitalsregi får allerede denne kombination og erfaringerne er lovende.

Alfa-glukosidasehæmmer

Acarbose (Glucobay®) (50-100 mg x 1-3).

Anvendes kun i begrænset omfang i Danmark.

Fordele: Kan kombineres med alle de øvrige lægemidler, vægttab, gunstig effekt på blodtryk og lipider, muligvis ledsaget af reduceret kardiovaskulær risiko (fra undersøgelse af personer med nedsat glukosetolerance).

Ulemper: Hyppige (men harmløse) abdominale symptomer, bør undgås ved tarmlidelser, mindre effekt på glukoseniveau sammenlignet med øvrige.

Mulige kombinationsbehandlinger

Metformin kan kombineres med alle de øvrige lægemidler.

SU kan kombineres med de øvrige, men på grund af risikoen for hypoglycæmi kun med insulin i særlige tilfælde og aldrig med repaglinid (NovoNorm®). Hvis GLP-1 tillægges SU-behandling, bør SU-dosis halveres, indtil man har overblik over effekten og hvis HbA_{1c} er < 70 mmol/mol (8,5%).

GLP-1 og DPP4-hæmmer i kombination er ikke undersøgt.

GLP-1 kan kombineres med glitazon, mens GLP-1-insulin-kombinationen undersøges i øjeblikket.

DPP4-hæmmer kan kombineres med insulin og glitazon.

Acarbose kan kombineres med alle de øvrige.

Glitazoner og insulin i kombination bruges flere steder i udlandet. I Europa er denne kombination ikke godkendt.

Referencer

- IDF. Global guideline for type 2 diabetes 2005. www.idf.org
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Update regarding the thiazolidinediones. *Diabetologia* 2008; 51:8-11.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2009; 32:193-203.
- National Institute for health and clinical excellence (NICE). The management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87, may 2009.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline, March 2010.
- Canadian Diabetes Association. 2008 clinical guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (suppl 1).
- AACE/ACE Consensus statement by an American association of the clinical endocrinologists/american college of endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endoc Pract* 2009; 15:542-59.
- Type 2-diabetes. Medicinsk Teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen 2003; 5(1).
- UKPDS 33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
- UKPDS 34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998; 352:854-65.
- UKPDS 35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type

- 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317:703-13.
 - UKPDS 80. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-89.
 - ACCORD Study Group. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
 - Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcome in type 2 diabetes: a analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010 on-line.
 - The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010, on-line.
 - Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909.
 - Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics (ACCORD). *Diabetes Care* 2010; 33: 721-7.
 - Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ et al. Epidemiologic relationship between A1c and all-cause mortality during a median 3,4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983-90.
 - ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:2560-72.
 - Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
 - Ray KK, Seshasai SRK, Wiljesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-72.
 - Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
 - Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
 - Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001; 323: 970-5.
 - Kooy A, de Jager J, Lehert P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169:616-25.
 - Kahn SE, Steven CB, Haffner M et al Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427-43.
 - Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366:1279-89.
 - Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009; 46:145-54.
 - Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited. An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010, online.
 - Kommajda M, McMurray JVV, Beck-Nielsen H et al. Heart failure with rosiglitazone in type 2 diabetes. Data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31:824-31.
 - Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetic medications. A systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168:2070-80.
 - Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339:b4731 doi:10.1136/bmj.b4731.
 - Jørgensen CH, Gislason GH, Anderson C et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9:54.
 - Jørgensen CH, Gislason GH, Bretler D et al. Glybutide increase risk in patients with diabetes mellitus after emergent percutaneous intervention for myocardial infarction – a nationwide study. *Int J Cardiol* 2010, in press.
 - Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F et al. Sulfonylurea and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25:515-22.
 - Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy. A retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010; 33:1224-9.
 - Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. 2007. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
 - Phung OJ, Scholle JM, Talwar M et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycaemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303:1410-8.
 - Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:1892-9.
 - Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:299.
 - Diabetes og hjertesygdom. Dansk Cardiologisk Selskab og Endocrinologisk Selskab, DSC vejledning, 2008 (2).
 - Hypertensio arterialis – behandlingsvejledning. Dansk Hypertensioensselskab 2009.
 - Smith U, Gale EAM. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia* 2010; 53:1541-4.
 - Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol* 2008; 40:411-7.
 - Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2010, issue 4.
 - Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones and the liver in humans. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20:477-83.

Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes

Berit Lassen¹, Jens Sandahl Christiansen², Torsten Lauritzen¹, Leif Breum², Thomas Bo Drivsholm¹, Christian Hansen¹, Douglas Henderson¹, Jan Erik Henriksen², Søren Tang Knudsen², Jette Kolding Kristensen¹, Hans-Henrik Lervang², Peter Rossing², Peter Schultz-Larsen¹ og Ole Snorgaard²

Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes (T2DM) kan være indiceret, når sygdommen konstateres eller på et hvilket som helst andet tidspunkt i sygdomsforløbet.

Hvis insulinbehandlingen startes ved debut, enten på grund af svær hyperglykæmi med symptomer, komorbiditet, der umuliggør anden farmakologisk behandling eller tvivl om diagnosen (type 1- eller sekundær diabetes), kan behandlingen evt. senere seponeres og erstattes af anden behandling, når situationen er afklaret.

Hvornår arbejdsgruppen mener, at insulinbehandlingen kan eller bør påbegyndes fremgår af den foregående artikel om behandlingsmål og algoritmer for den farmakologiske behandling.

Det er i den sammenhæng vigtigt at gøre sig klart, at følgeskader af langvarige perioder med hyperglykæmi ikke efterfølgende kan genoprettes ved intensiv insulinbehandling. Tidlig intervention ved stigende HbA_{1c} er derfor rettidig behandling.

Insulinbehandlingens angrebspunkter er dels den »basale hyperglykæmi« og dels den »postprandiale hyperglykæmi«. Hvilket element, der er mest fremherskende,

afhænger af, hvilke patogenetiske faktorer (insulinresistens, betacelledysfunktion, inkretindysfunktion m.m.), der karakteriserer den enkelte patient initialt, samt den med diabetesvarigheden aftagende betacellefunktion.

Grundlæggende om insulin

Der findes følgende insulin typer:

- human insulin
- analog insulin



1) Dansk Selskab for Almen Medicin

2) Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

For hver af disse findes der:

- korttidsvirkende insulin
- langtidsvirkende insulin
- blandingsinsulin.

Det vil sige i alt seks forskellige insulin typer.

Disse kan indgå i mange forskellige insulinregimer, hvoraf de tre nedenfor er de hyppigst anvendte ved T2DM.

- Blandingsinsulin, der gives til et eller flere måltider, dvs. 1-3 gange i døgnet
- Basal insulinbehandling, dvs. langtidsvirkende insulin, der gives 1-2 gange i døgnet
- Basal/bolusinsulinbehandling, dvs. langtidsvirkende insulin 1-2 gange i døgnet + hurtigvirkende insulin til et eller flere måltider – i alt 3-5 injektioner per døgn.

Hvilken insulin type og hvilket insulin regime skal vælges?

Det er ikke muligt at give nogen evidensbaseret vejledning i, hvilken insulin type og hvilket insulin regime der skal vælges. Der foreligger dog god evidens for, at det hos et flertal af patienter med T2DM, som gennem længere tid har været i insulinbehandling, er nødvendigt at inddrage hurtigtvirkende insulin i behandlingsalgoritmen – enten som blandingsinsulin og/eller som måltidsinsulin – hvis behandlingsmålet skal opnås eller vedligeholdes.

Nedenfor er der givet nogle anvisninger på valg af insulin regime og titreringsalgoritmer, der i langt de fleste tilfælde kan håndteres i almen praksis.

De forskellige insulin typer har klare forskelle såvel i farmakokinetik som i farmakodynamik. Det gælder for human insulin såvel som for insulinanalogerne.

Det er ikke muligt at pege på én insulin type eller ét insulin regime som værende bedst til alle patienter – blandt andet på grund af den meget store variation i fænotype for patienter med T2DM.

De forskellige virkningskarakteristika for de forskellige

insulin- og insulinanalogpræparater gør imidlertid, at man med fordel kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient, hvilket oftest foregår ud fra »trial and error«-princippet.

Det er derfor en fordel at kende til flere insulinregimer og have adgang til flere insulin- og insulinanalogpræparater. Det er imidlertid vigtigt at gøre sig klart, at insulinanaloger ikke er identiske med human insulin. F.eks. udviser nogle af analogerne en stor forskel i deres affinitet til såvel insulinreceptoren som IGF-I-receptoren. Det diskuteres, om disse forskelle spiller en rolle i relation til udvikling af visse cancersygdomme. Dette spørgsmål er dog ikke afklaret på nuværende tidspunkt.

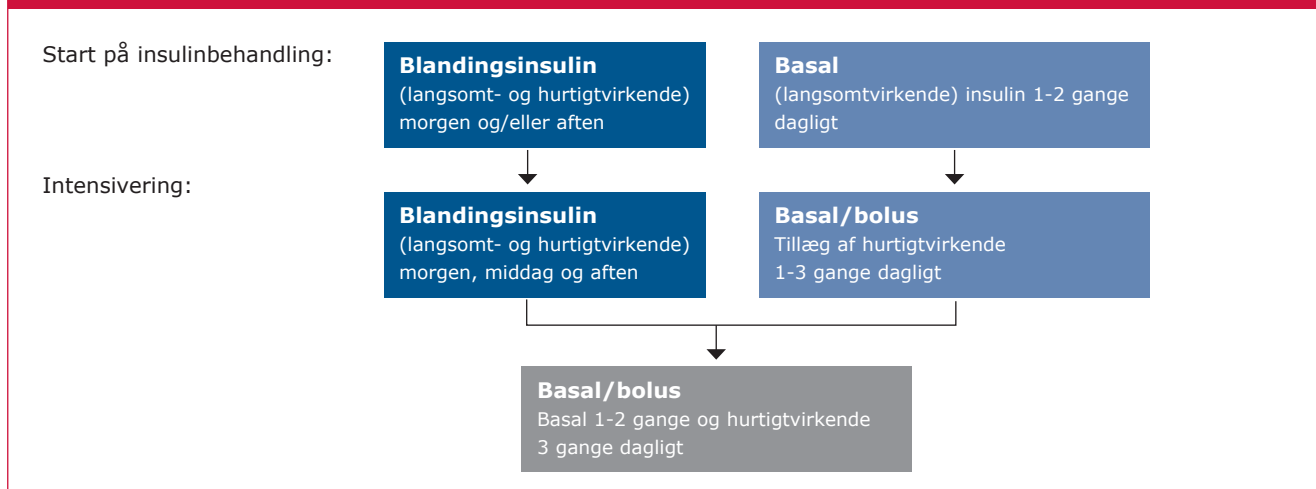
Insulinbehandling – hvilke kombinationsmuligheder med andre antidiabetika?

- Både normalvægtige og overvægtige bør fortsætte metforminbehandling ved start af insulin, da det nedsætter risikoen for vægtøgning, og meget tyder på, at metformin samtidig har en gavnlig effekt på den kardiovaskulære risikoprofil. Kombinationsbehandlingen bevirker, at insulinbehovet er ca. 40% mindre end ved insulin i monoterapi.
- GLP-1-analog i kombination med insulin er ikke aktuelt rekommanderet, men undersøges i øjeblikket. Kombinationen af insulin og GLP-1-analog er af interesse hos den svært overvægtige patient med vedvarende utilfredsstillende HbA_{1c} og/eller hyppige hypoglykæmiske episoder. Udvalgte patienter i hospitalsregi får allerede denne kombination og erfaringerne er lovende.
- Kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og insulin frarådes som hovedregel på grund af risikoen for hypoglykæmi.
- Øvrige antidiabetika anbefales seponeret ved start på insulin.

Hvilken insulin type og hvilket behandlings regime?

Ved start på insulinbehandling ved T2DM anbefales ét af nedenfor nævnte regimer:

Figur 1. Algoritmer for insulinbehandling af type 2-diabetes



Efter valg af behandlingsregime bør dette udnyttes til bunds – dvs. at behandlingen intensiveres med det valgte regime, så længe behandlingsmålet ikke er opfyldt (eller kan vedligeholdes) – indtil man støder på vanskeligheder (hypoglykæmi), der gør det rimeligt at skifte til andet behandlingsregime.

Insulindosis optitreres baseret på måling af præprandiale glukoseværdier morgen og aften ud fra princippet om »fix fasting first«. Såfremt behandlingsmålet ikke nås herved, kan der suppleres med postprandiale glukosemålinger (90 min efter måltiderne) til vurdering af den postprandiale blodglukosestigning.

De forskellige behandlingsregimer har forskellige fordele og ulemper:

Starter man f.eks. med blandingsinsulin, adresseres såvel den basale hyperglykæmi som den postprandielle glukosestigning. Dette regime giver mulighed for at intensivere til 3-gangs-terapi uden nødvendigvis at skulle introducere et nyt insulinpræparat og er velegnet til langt de fleste patienter med T2DM.

Basalinsulin 1-2 gange dagligt er et sikkert og simpelt

regime med relativt lille risiko for hypoglykæmi. Mange patienter vil i en periode kunne opnå og vedligeholde behandlingsmålet på dette regime – men måltidsinsulin vil før eller senere blive nødvendig.

Desuden er det et godt alternativ, hvis patienten har brug for et simpelt behandlingsregime, hvor man ikke forudser behov/indikation for et mere intensivt regime (f.eks. plejehjemsboer).

Basal/bolusregimet vil oftest være at foretrække hos yngre og/eller slanke patienter, som fænotypisk minder om T1DM – og med fordel kan behandles som sådanne.

Læger med få patienter og beskeden erfaring med insulinbehandling kan vælge at starte med basal insulinregime, og hvis behandlingsmålet ikke nås henviser til lokalt diabetescenter med henblik på overgang til blandingsinsulin to gange dagligt eller basal/bolus behandling.

Mange patienter vil initialt kunne klare sig med 30-40 IE insulin i døgnet. T2DM er imidlertid en progressiv sygdom med faldende betacellefunktion, hvorfor doser over 100 IE dagligt ofte vil blive nødvendige.

Ved forekomst af svære eller natlige tilfælde af hypo-

glykæmi under behandling med human insulin kan hyppigheden af hypoglykæmi i visse tilfælde reduceres ved skift til behandling med langtidsvirkende analoginsulin.

Er der behov for et fleksibelt insulinregime hvor basal/ bolusterapi vælges, kan hurtigtvirkende analoginsulin besidde en fordel frem for human insulin, idet den kan tages sammen med måltidet. Hurtigtvirkende human insulin bør principielt tages 20-30 min før måltidet og kan dermed give hypoglykæmi, hvis måltidet bliver udskudt eller aflyst.

Hvordan startes og titreres behandlingen med insulin ved type 2-diabetes?

- Brug tid på rådgivning om motion og kost, så risiko for vægtøgning minimeres, og insulinsensitiviteten øges.
- Patienten kontakter kommunen med henblik på at få tilskud til blodglukoseapparat, strimler og nåle.
- Oplær patient i hjemmemåling af blodglukose og demonstrer injektionsteknik.
- Informer om forebyggelse af symptomer på og håndtering af hypoglykæmi. Risikoen for hypoglykæmi er størst hos normalvægtige uden metabolisk syndrom.
- Fastlæg behandlingsmålet sammen med patienten. Stil om muligt mod $HbA_{1c} < 53 \text{ mmol/mol}$ (7,0%). Vær mindre ambitiøs hos patienter med langvarig dysreguleret diabetes, især hvis de har kendt iskæmisk hjertesygdom. Ved godt respons på insulinbehandling er et optimalt mål hos disse patienter HbA_{1c} på 53 mmol/mol (7,0%) under forudsætning af, at der ikke er væsentlige hypoglykæmiske gener. Hos patienter, der responderer dårligt på insulin, og hos svækkede patienter er målet symptomfrihed.
- Fortsæt metforminbehandlingen, og seponer som hovedregel andre perorale antidiabetika
- Planlæg titreringsforløbet. Stil efter at nå behandlingsmålet efter tre måneder.
- Undervejs sikres, at optitreringen af insulin ikke ledsages af en gradvis øgning af kalorieindtaget.

- Mange patienter kan i samarbejde med behandlerteamet selv lære at varetage titreringen med insulin (evt. via telefonisk kontakt).

Behandling med blandingsinsulin eller basalinsulin – hvornår og hvordan?

Traditionelt har man anbefalet at starte med insulin til sengetid eller før aftensmåltidet, men både blandingsinsulin og basalinsulin kan også gives om morgenen.

- Hvis der gives insulin før morgenmaden, titreres den på baggrund af plasmaglukose målt før aftensmaden (præprandiale værdier).
- Hvis der gives insulin før aftensmaden eller til sengetid, titreres den på baggrund af glukoseværdier målt før morgenmaden (præprandiale værdier).
- Start med at give 10 IE insulin før det valgte måltid eller til sengetid.
- Patienten ses (eller der tages telefonisk kontakt) dagen efter første injektion og derefter hver 3.-7. dag, indtil målet for hjemmeblodglukose er nået.

Præprandiale glukoseværdier måles dagligt af patienten i tre dage før dosisjustering:

> 12 mmol/l	+8 IE
10-12 mmol/l	+6 IE
8-10 mmol/l	+4 IE
6-8 mmol/l	+2 IE
4-6 mmol/l	uændret
< 4,1 mmol/l	-2 IE

- Når insulindosis overstiger 30-40 IE overvejes opdeling i 2 doser – én morgen og én aften.
- Ved enkeltdoser på over 40-60 IE overvejes en fordeling på flere injektionssteder, således at der ikke gives mere end 40-50 IE per injektion.
- Hvis målet for HbA_{1c} ikke opnås efter 3-6 måneder overvejes skift til andet insulinregime (f.eks. skift fra

basal til blandingsinsulin, eller tillæg af blandingsinsulin til frokost).

- Hvis målet for HbA_{1c} stadig ikke opnås eller vedligeholdes efter 3-6 måneder, skiftes der fra 3-gangs-blandingsinsulin til basal/bolus behandling.

Hvordan titreres basal/bolusregimet ved overgang fra blandingsinsulin eller basalinsulin?

- Start med samme døgndosis, som blev givet ved det tidligere insulinregime. Giv 50% af denne dosis som langsomtvirkende insulin – enten som én injektion om aftenen eller eventuelt som to lige store doser fordelt på morgen og aften. Fordel de resterende 50% på følgende måde: 20% – 10% – 20% før henholdsvis morgen-, frokost- og aftensmåltidet.
- I titreringsfasen anbefales måling af glukoseværdier før de tre hovedmåltider.
- Juster dosis på baggrund af glukoseværdier målt før efterfølgende måltid ved anvendelse af algoritmen ovenfor.
- Det er hensigtsmæssigt at titrere basal insulinindosis først (»fix fasting first«) – og herefter titrere måltidsinsulin, evt. ved hjælp af postprandiale glukosemålinger.

Referencer

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2009; 52:17-30.
- Meneghini L, Artola S, Caputo S et al. Practical guidance to insulin management. *Primary Care Diabetes* 4,supp.1: 2010;43-56.
- Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM et al. Insulin glargine. An updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63: 1743-78.
- Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU, 4001 Study Group. Glimpepid combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamin hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2003;138:952-9.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metabol* 2005; 7:56-64.
- Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.

- Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-6.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.:CD003287.pub4. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). [see comments] [published erratum appears in *Lancet* 1998; 352:1557]. *Lancet* 1998; 352:854-65.
- Wright A, Burden AC, Paisey RB et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. *Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)*. *Diabetes Care* 2002; 25:330-6.
- Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1130-6.
- Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes: implications for treatment and monitoring of metabolic control. *Diabet Care* 2001; 24:2023-9.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2009; 1736-47.
- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
- Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
- Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetol* 2006;49:442-51.

Udgivet af



Dansk Endokrinologisk Selskab

www.endocrinology.dk



Dansk Selskab for Almen Medicin

www.dsam.dk



Institut for Rationel Farmakoterapi

www.irf.dk

Folderen kan downloades fra

www.endocrinology.dk

www.dsam.dk

www.irf.dk

Grafisk design: Lægeforeningens forlag

Trykning: Scanprint, Århus