



Type 2 diabetes I

PRAKTISK
LÆGEMIDDELINFORMATION
16. ÅRG. · NR. 2 · 1999

Udgivet af
Praktiserende Lægers Organisation
og
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:
Uwe Jansen
Egon Juul-Andersen
Annette Bonne
Frank Ingemann Jensen
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:
Jens Peter Kampmann
(ansvarshavende)
Hanne R. Christensen
Preben Holme Jørgensen
Sten Nørby Rasmussen
Jesper Schramm
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:
Lægeforeningens DADLNETafdeling
Esplanaden 8 D
1263 København K
tlf. 35 44 85 00

Løssalg:
Lægeforeningens forlag
Postboks 93
1003 København K
Løssalg kr. 25,00
mod fremsendelse af check

Abonnement:
Den Almindelige Danske
Lægeforening
Registreringsafdelingen
Postboks 93
1003 København K
Abonnement for 1998 kr. 225,00
mod fremsendelse af check

Sats og lay-out:
Lægeforeningens forlag

Tryk:
Mohns Bogtrykkeri
ISSN 0902-378X

Det engelske UKPDS-studie, der blev publiceret i september måned 1998, har kvantiteret gevinsten ved god glykæmisk regulation og blodtryksskontrol ved type 2 diabetes. Endvidere har vi gennem de senere år erfaret, hvor vigtigt det er at behandle den diabetiske dyslipidæmi for at reducere forekomsten af hjerte-karsygdom. Denne viden vil blive diskuteret i dette og det følgende nummer af PLI. I aktuelle nummer vil brugen af perorale anti-diabetika blive omtalt. Endvidere vil patofysiologien til ikke-insulinkrævende diabetes mellitus (type 2 diabetes) og sygdommens naturhistorie kort blive gennemgået.

Omkring 80-100.000 patienter har type II diabetes i Danmark, og 6-8.000 nye tilfælde diagnosticeres årligt. Aktuelt ved vi ikke, hvor mange der går rundt med sygdommen udiagnostiseret, men antallet er stort. Tidligere var den kliniske erfaring, at hvis en patient på diagnosetidspunktet af diabetes var over 40 år og overvægtig, havde vedkommende type 2 diabetes. I dag ser vi – pga. den stigende grad af overvægt – meget yngre patienter med type 2 diabetes, ligesom det totale antal af patienter er kraftig stigende. Over 240 millioner mennesker i verden vil omkring år 2010 have type 2 diabetes.

Patofysiologi og »insulinresistenssyndrom«

De 2 vigtigste patofysiologiske mekanismer, der fremkalder sygdommen type 2 diabetes, er en defekt pankreatisk betacellefunktion i form af et forsinket og reduceret insulinrespons under et måltid kombineret med en nedsat insulinvirkning i de perifere væv, primært i musklerne (insulinresistens). Begge defekter skal være tilstede, for at sygdommen udvikles. Type 2 diabetes er endvidere karakteriseret ved en øget hepatiske glukoseproduktion såvel i faste som efter måltider. Defekterne med-

fører dels forhøjet faste blodglukosekoncentration samt for store blodglukosestigninger i forbindelse med måltider.

Type 2 diabetes er en af komponenterne i »insulinresistenssyndromet«, som er karakteriseret ved insulinresistens i musklerne, øget forekomst af forhøjet blodtryk og dyslipidæmi, der er karakteriseret ved lavt HDL-kolesterol, høje triglycerider i blodet samt kvalitative ændringer i LDL-kolesterol. Den kombination af lipoproteiner er meget atherogen. Endvidere er syndromet associeret til ændringer i det fibrinolytiske/hæmostatiske system, der medfører en øget trombosetendens. »Insulin resistenssyndromet« er tæt koblet til en øget forekomst af hjerte-karsygdom. Ikke-diabetikere og type 2 patienter kan optræde med én eller flere af komponenterne, der indgår i syndromet.

»Insulinresistenssyndromet« kommer til udtryk, når den medfødte insulinresistens i musklerne forværres af en sekundær resistens, der induceres pga. overvægt, specielt bugfedme. Bugfedme inducerer bl.a. en øget koncentration af frie fede syrer (FFA) i blodet, som forværrer insulinresistensen i musklerne og øger den hepatiske glukoseproduktion. Der er således en tæt sammenhæng mellem bugfedme eller talje/hofte ratio og incidensen af type 2 diabetes. Allerede hos børn af forældre med type 2 diabetes kan insulinresistens påvises. Hos personer med »insulinresistenssyndromet« er de ændringer (gener og livsstilsfaktorer), som fremkalder type 2 diabetes og hjerte-karsygdomme, til dels de samme.

Terapeutisk mål

Den grad af glukosekontrol, der søges opnået, afhænger bl.a. af, om det er en 75-årig eller en 35-årig, der behandles. Et vigtigt mål er dog altid symptomfrihed i relation til hyperglykæmi. De optimale terapeuti-

ske mål er fastblodglukose under 7 mmol/l, postprandial blodglukose under 10 mmol/l, HbA_{1c} under 7,0%, men som det senere vil blive diskuteret, indgår også lipidprofilen, blodtryk og vægten i de terapeutiske mål.

Behandlingsstrategi

Behandlingsstrategien og hjørnестenen i behandlingen er kostomlægning til en fedtfattig hypokalorisk kost mhp. vægttab. Blot 3-5 kg vægttab har en signifikant effekt på den glykæmiske kontrol, blodtrykket og lipidprofilen.

Hvis det terapeutiske mål ikke er opnået efter ca. 1-3 måneders kostomlæg-

ning, må der tages stilling til, om det er realistisk at forvente yderligere vægttab på kostbehandling alene. Hvis svaret er nej, kommer behandling med perorale antidiabetika eller insulin på tale. Alternativt kan brug af anoreksika, aktuelt Letigen eller orlistat (Xenical), forsøges for at inducere og vedligeholde et vægttab. Hos enkelte patienter er det dog nødvendigt at benytte perorale antidiabetika eller insulin i kombination med kostomlægning for at kontrollere hyperglykæmien allerede på diagnosetidspunktet.

Vær endvidere opmærksom på sygdommens naturhistorie. Sygdommen er pga. aftagende insulinsekretion progredie-

rende således, at patienter, der har været velbehandlet på kost, efter 3-7 år ofte vil kræve behandling med et peroralt antidiabetikum, og igen efter yderligere nogle år er det nødvendigt at supplere med endnu et antidiabetikum og hos langt de fleste, hvor sygdommen er debuteret tidligt, bliver insulinbehandling på et tidspunkt nødvendig for at kontrollere hyperglykæmien. I Danmark behandles omkring 20.000 type 2 patienter med insulin.

Sulfonylurinstoffer (SU)

Alle SU virker via den samme mekanisme på den insulinproducerende betacelle, derfor kan der ikke forventes større forskel i klinisk effekt mellem forskellige præparater. Præparaterne virker ved at lukke den ATP-afhængige kaliumkanal. Derved initieres en proces i betacellen, der hindrer udstrømning af kalium fra cellen førende til depolarisering af cellemembranen, hvilket fører til indstrømning af calcium i cellen, og som afsluttes med frisætning af insulingranula. Et enkelt præparat (glimepirid) synes at være pancreasspecifikt og påvirker ikke i så høj grad de ATP-afhængige kaliumkanaler i glat muskulatur og myocyten, mens et andet præparat (gliclazid) i højere grad synes at hæmme oxideringen af LDL-partiklen og reaktiviteten af blodplader.

Anden og tredje generationsstofferne har sammenlignet med første generationspræparaterne en ca. 1.000 gange større affinitet til SU-receptoren på celleoverfladen, hvilket har betydning for den dosis, der skal gives, men ikke for præparaternes effekt på blodglukosekoncentrationen. De fleste SU metaboliseres i leveren til inaktive metabolitter. Det gælder dog ikke for glibenclamid, hvor metabolitterne kan stimulere insulinsekretion. SU virker primært ved at øge insulinsekretionen. Dette medfører et fald i blodglukose på 3-5 mmol eller 1,5-2% i HbA_{1c}.

Behandling med SU påbegyndes mest hensigtsmæssigt, ved at der gives den laveste dosis én gang i døgnet. Initialt har det

Table 1. Pristabel for perorale antidiabetika

Vejledende døgndosis	Pris per dogn
<i>Sulfonylurinstoffer</i>	
Glibenclamid	1,75 mg × 1-7 mg+3,5 mg
Daonil	0,75 kr. (100 stk.)
Euglucon	0,75 kr. (100 stk.)
Hexaglucon	0,70 kr. (120 stk.)
Gliclazid.	40 mg × 1-120 mg × 2
Diamicon	0,85 kr. (180 stk.)
Glimepirid	1-4 mg × 1
Amaryl.	0,95 kr. (90 stk.)
Glipizid	2,5 mg × 1-10 mg × 2
Glibenese	0,55 kr. (100 stk.)
Glibenese Paranova	0,45 kr. (100 stk.)
Mindiab	0,75 kr. (250 stk.)
Mindiab Orifarm	0,65 kr. (200 stk.)
Mindiab Paranova	0,65 kr. (200 stk.)
Tolbutamid.	500 mg × 1-1.000 mg × 3
Arcosal.	0,80 kr. (250 stk.)
Tolbutamid »DAK«	0,80 kr. (200 stk.)
<i>Andre</i>	
Acarbose	50-100 mg × 3
Glucobay	1,80 kr. (120 stk.)
Glucobay Paranova	1,60 kr. (120 stk.)
Metformin	500 mg × 1-1.000 mg × 2
Glucophage	0,70 kr. (100 stk.)
Glucophage Orifarm	0,55 kr. (100 stk.)
Glucophage Paranova	0,55 kr. (100 stk.)
Orabet	0,55 kr. (100 stk.)
Repaglinid	0,5-3 mg × 3
NovoNorm.	3,25 kr. (90 stk.)

betydning, at dosis indtages ca. 30 minutter før morgenmaden, da det giver en mere fysiologisk insulinfrisætning og derved størst effekt på blodglukoseregulationen. Efter nogle ugers behandling er det tvivlsomt, om det har nogen betydning, hvornår dosis indtages, og om der er en øget gevinst ved at give SU oftere end én gang i døgn. Hovedparten af den terapeutiske gevinst ses allerede ved behandling med de mindste doser, og gevinsten ved at øge dosis til det maksimale er oftest minimal. Dosis øges med 1-4 ugers interval, indtil det terapeutiske mål er nået. Hvis det terapeutiske mål ikke opnås med det valgte præparat, er der ikke indikation for at skifte til andet SU-præparat i håb om at opnå en bedre glykæmisk kontrol.

En lille procentdel af patienterne vil udvise primær behandlingssvigt, ofte normalvægtige patienter, der på trods af kostlægnings fortsat har fasteblodglukosekoncentrationer på over 18-20 mmol/l. De vil kræve insulinbehandling. Sekundær behandlingssvigt forekommer hos 5-10% af patienterne per år. Det skyldes primært en aftagende betacellefunktion.

Bivirkninger ved SU-behandling er få og reversible. Enkelte patienter er generet af kvalme, yderst sjældent er der registreret knoglemarvsdepression, urticaria og eksantem. Det har været diskuteret, om SU-behandling skulle medføre en øget kardiovaskulær dødelighed. Baggrunden herfor var, at det amerikanske »University Group Diabetes Program« viste, at SU-behandling medførte en overdødelighed af kardiovaskulære sygdomme sammenlignet med placebogruppen og gruppen behandlet med insulin. Data fra det tidligere nævnte engelske UKPDS-studie har dog tilbagevist denne mistanke, som diskuteret i del 2. Den eneste alvorlige bivirkning ved SU er hypoglykæmi, som forekommer hos omkring 10-15% af patienterne. Det ses hyppigt ved start af behandling, hos ældre og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Netop hos ældre er symptomerne på hypoglykæmi ukarakteristiske, og de adrenerget

udløste (rysten, hjertebanken, sved) kan mangle. Hypoglykæmi skal mistænkes hos alle, der behandles med SU, ved forekomst af almen utilpashed og cerebrale symptomer i form af konfusion, synsforstyrrelser, bevidsthedssvækkelse og apoplexia cerebri. Behandlingen er altid indlæggelse på hospital og i.v. glukose. Hos patienter, der har lever-, nyre- eller hjertesygdom, skal udvises forsigtighed ved brug af SU.

SU's evt. teratogene effekt er ikke tilstrækkelig belyst, og i Danmark benytter vi normalt ikke SU til gravide. SU passerer placenta og kan inducere hypoglykæmi hos fosteret.

Sammenfattende gælder, at under behandling med SU vil ses et fald i blodglukose på ca. 3-5 mmol/l eller 1,5-2% i HbA1C. Vægtøgning på 2-5 kg ses ofte efter starten af behandling. Antallet af behandlingssvigt stiger med behandlingsvarigheden. Ved behandlingssvigt står valget mellem at supplere med biguanid og acarbose eller at seponere SU og påbegynde insulinbehandling. SU kan benyttes som førstevalgspræparat til såvel overvægtige som normalvægtige.

Repaglinid (NovoNorm)

Repaglinid stimulerer insulinsekretionen ved at lukke de ATP-følsomme kaliumkanaler i betacellerne, fuldstændigt som SU, efter at det har bundet sig til SU-receptoren på betacellen. Repaglinid har dog et andet bindingssted end SU på receptoren. Repaglinid stimulerer den måltidsrelaterede insulinsekretion, så den i højere grad nærmer sig ikke-diabetikerens profil. Repaglinid absorberes og forsvinder hurtigt efter indtagelsen. T_{max} og T_{1/2} er på ca. en time. Repaglinid metaboliseres i leveren og udskilles via galden. Repaglinid skal tages til måltiderne, således forstået at hvis et måltid springes over eller udskydes, undlader patienten at tage en tablet. Effekten af repaglinid på den glykæmiske kontrol er stort set som SU's, nemlig et fald i blodglukosekoncentrationen på 4-6 mmol/l eller op til 2% i HbA1C.

Bivirkningsprofilen for repaglinid er identisk med den, der kendes for SU, risikoen for alvorlig hypoglykæmi må dog anses for at være mindre end under behandling med SU pga. den korte halveringstid. Startdosis er 0,5 mg repaglinid før hovedmåltider stigende op til 3 mg før hvert hovedmåltid. Repaglinid kan kombineres med biguanider og acarbose, men formentlig ikke med SU. Præparatet synes velegnet til patienter, der spiser uregelmæssigt både mht. måltidernes størrelse og fra dag til dag.

Biguanider (metformin)

Både danske og europæiske konsensusrapporter anbefaler biguanider som førstevalgspræparat til behandling af overvægtige type 2 patienter. Biguanider virker ved at øge følsomheden for insulin i de perifere væv, specielt i musklerne, og nedsætte leverens glukoseproduktion, samtidig med at glukoseabsorptionen fra tarmen forsinkes. Biguanider har ingen effekt på betacellen og skulle derfor ikke kunne give hypoglykæmi. Den intracellulære virkningsmekanisme er ukendt. Data fra det nyligt publicerede UKPDS-studie indikerer, at der er en øget gevinst ved at benytte metforminbehandling sammenlignet med behandling med sulfonylurinstof eller insulin (se senere, under del 2). Ved brug af metformin i maksimaldosis, falder blodglukose med 3-5 mmol/l og HbA1C med 1,5-2%.

For at undgå bivirkninger er det vigtigt at starte med fx 500 mg 1×daglig og øge dosis med en uges interval indtil maksimaldosis 1 g 2×daglig. Tabletterne indtages i forbindelse med hovedmåltiderne. 5-10% får bivirkninger i form af kvalme, opkastninger og diaré og må ophøre med behandlingen. Generne er dog ofte forbigående og kan ofte undgås ved langsom optitrering af behandlingen eller ved dosisreduktion. Nogle patienter klager over metalsmag, og malabsorption af B12-vitamin er beskrevet. Den alvorligste bivirkning er laktacidose, der forekommer ca. 3/100.000 patientår, og i over 90% af

tilfældene hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør metformin kun anvendes til overvægtige (under 70 år) uden tegn på lever-, nyre- eller svær hjertesygdom. Ved stigende S-creatinin skal metformin seponeres, og det samme gælder før IV-urografi, hvor der er beskrevet stigende S-creatinin under metforminbehandling.

Kombinationbehandling med metformin og insulin hos type 2 patienter synes at være speciel gunstig, da vægtstigningen er mindre udtalt end den, der ses ved insulinbehandling alene eller ved kombination af insulin og sulfonylurinstof. Metformin kan kombineres med de øvrige perorale antidiabetika.

Acarbose

Acarbose er en alfa-glukosidaseenzymhæmmer, som reducerer omdannelsen af komplekse kulhydrater og disakkarider til absorberbare monosakkarider, og derved forsinker optagelsen af glukose fra tarmen til blodet. Det er primært den postprandiale blodglukosestigning, som acarbose reducerer, mens fastblodglukose ikke eller kun i mindre grad påvirkes. Acarbose har ingen direkte effekt på insulinresistensen eller insulinsekretionen. Præparatet er uden alvorlige bivirkninger, og bivirkningerne er primært gastrointestinale i form af øget luft i maven, mavekneb og diaré. Bivirkningerne forværres ved indtagelse af store mængder kulhydrat. Præparatet kan ikke inducere hypoglykæmi og medfører ikke vægtstigning, ofte endda vægttab. Forekomsten af bivirkninger kan reduceres betydeligt ved langsom opstart, fx 50 mg til morgenmaden i en uge, herefter 50 mg 2×dgl. i en uge stigende til 50 mg 3×dgl. Maksimaldosis er 100 mg ved hvert hovedmåltid. Acarbose tages optimalt i starten af måltidet. Effekten på blodglukose er mindre udtalt end den, der observeres under behandling med sulfonylurinstoffer og metformin. I gennemsnit falder HbA1C ½-1% under acarbosebehandling. Præparatet kan kombineres med de øvrige perorale antidiabetika og med insulin.

Kombinationsbehandling af perorale antidiabetika og insulin og behandling med insulin som monoterapi

De ovennævnte præparater kan alle kombineres med insulin. Patienter, der starter på insulinbehandling, skal lære at hjemmemaale blodglukose. Gennem de senere år er det blevet tiltagende almindeligt at kombinere fx metformin med middellangt virkende (langsomtvirkende) insulin ved sengetid. Det skal ses på baggrund af, at flere studier har vist, at med netop denne kombination blev der opnået den bedste metaboliske kontrol i kombination med den mindste vægtstigning, sammenlignet med insulin i kombination med andre perorale antidiabetika eller behandling med insulin alene. De kommende europæiske retningslinier for behandling af type 2 diabetes med insulin vil anbefale den nævnte kombination af insulin og metformin som førstevalgsregime. Fx kan startes med 0,2 enhed langsomtvirkende insulin/kg taget kl. 22-23. Patienten måler fastblodglukose dagligt, og dosis øges, indtil det terapeutiske mål på fx 5-7 mmol/l er opnået. Insulin øges med 3-4 dages interval. Ved fastblodglukose på 7-10 mmol/l reguleres med 2 enheder ad gangen, ved BG over 10 mmol/l øges med 4 enheder ad gangen. Insulinbehovet varierer mindst med en faktor 10 fra patient til patient, 10-120 enheder. Metformin benyttes i maksimalt tålte dosis op til 2.000 mg daglig. Når det terapeutiske mål er nået, er det oftest tilstrækkeligt at måle fastblodglukose 1 til 2 gange per uge. På grund af faldet i glukosuri, der ses efter opstart af insulin, er det nødvendigt at være opmærksom på kosten i form af en reduceret kalorieindtagelse for at undgå vægtstigning.

Det er fortsat mest almindeligt at behandle type 2 diabetes med fx 1-2 doser insulin i døgnet. Hos overvægtige insulinresistente patienter opnås ofte en god glykæmisk kontrol ved at benytte et »mix« præparat, fx 30/70, givet 20 minutter før morgenmaden. Startdosis er 0,3 en-

hed/kg, der øges med 4-6 dages interval. Hvis der er tendens til høje fastblodglukosekoncentrationer, er det hensigtsmæssigt at give en mindre dosis langsomtvirkende insulin ved sengetid. Til normalvægtige benyttes langsomtvirkende insulin, og kun hvis blodglukose før frokost er højt, når det terapeutiske mål for blodglukose før morgenmaden, aftensmad og sengetid er opnået, skiftes til mixpræparat om morgenen.

Formentlig vil brugen af insulin stige de kommende år, da god glykæmisk kontrol har fordelagtige metaboliske effekter på lipider, forbedrer almentilstanden og forhindrer eller reducerer udviklingen af såvel mikro- som makroangiopati, se del 2.

Præparater i horisonten

En ny gruppe af stoffer – thiazolidinedioner – er markedsført i USA og Japan. Pga. bivirkninger, specielt hepatotoksiske, er præparatet Troglitazone endnu ikke markedsført i Europa. Præparatet virker primært ved at reducere insulinresistensen i de perifere væv. Det medfører faldende blodglukose, den diabetiske dyslipidæmi bedres, og data tyder også på, at denne gruppe af præparater kan have en gunstig effekt på blodtrykket. Flere firmaer har præparater af denne gruppe i pipeline. Endvidere udvikles nye alfa-glucosidasehæmmere, der må forventes markedsført snarest.

Et interessant tarmhormon i relation til behandling af type 2 diabetes er Glucagon-Like Peptide (GLP-1). Hormonet virker ved at øge insulinsekretionen, hæmme glukagonsekretionen samtidig med, at det hæmmer ventrikeltømningen, og det har formentlig også en hæmmende effekt på appetitten (centralt udløst). Præparatet har således en interessant virkningsprofil, og flere firmaer synes interesseret i at udvikle hormonet til et lægemiddel.