



Blodsukkersenkende behandling ved type 2-diabetes

TEMA

PER THORSBY

Email: per.thorsby@ioks.uio.no

BENTE KILHOVD

REIDUN SLETMO

SISSEL MARTINSEN

KÅRE I. BIRKELAND

Diabeteslaboratoriet
Hormonlaboratoriet
Aker sykehus
0514 Oslo

Hyperglykemien ved type 2-diabetes skyldes redusert β -cellefunksjon og insulinresistens. Begge disse tilstander er angrepspunkter ved behandlingen. Målet med den blodsukkersenkende behandling ved type 2-diabetes er å eliminere symptomer på hyperglykemi og å redusere risikoen for diabetiske senkomplikasjoner.

I denne oversikten gjennomgår vi den vitenskapelige dokumentasjon som foreligger for at intensivt blodsukkersenkende behandling reduserer risiko for mikro- og makrovaskulære senkomplikasjoner hos pasienter med type 2-diabetes og kommer med forslag til hvorledes behandlingen kan legges opp.

I løpet av de siste få årene er det kommet flere undersøkelser som dokumenterer at god blodsukkerkontroll over tid reduserer risikoen for utvikling av mikrovaskulære senkomplikasjoner hos pasienter med type 2-diabetes.

Vi har i dag mange ulike behandlingsmuligheter for hyperglykemi ved type 2-diabetes. Det vil i de fleste tilfeller være mulig å oppnå adekvat blodsukkerkontroll og reduksjon av mikrovaskulære senkomplikasjoner i denne pasientgruppen.

Hyperglykemi ved type 2-diabetes skyldes en kombinasjon av redusert β -cellefunksjon og redusert insulinvirking

(insulinresistens). Det siste fører til økt glukoseproduksjon i leveren og redusert glukoseopptak i perifere vev, vesentlig i muskulatur (1). Disse tilstander er mulige angrepspunkter i behandlingen (fig 1) (2). Målet med den blodsukkersenkende behandling er å eliminere symptomer på hyperglykemi og å redusere risikoen for diabetiske senkomplikasjoner. Begge disse målsettingene kan oppnås hos de aller fleste pasienter med de terapeutiske midler som er tilgjengelige i dag.

De viktigste laboratorieparametere som benyttes for å følge behandlingen er glykosylert hemoglobin (Hb A_{1c}) og fastende blodsukker. Egenmålinger av blodsukkernivå før og etter måltidene gir uvurderlig tilleggsinformasjon ved medikamentell behandling, og spesielt ved insulinbehandling (3, 4). Mens symptomer på hyperglykemi vesentlig forekommer ved verdier over 10 – 12 mmol/l, øker risikoen for diabetiske senkomplikasjoner kontinuerlig ved økende blodsukkernivå, uten at man kan definere en terskelverdi (5). Det ser likevel ut til at god blodsukkerregulering med Hb A_{1c} lavere enn 1,5 prosentpoeng over referanseområdet for ikke-diabetikere beskytter de fleste pasienter mot mikrovaskulære komplikasjoner (tab 1) (6).

Inntil nylig har det manglet tilstrekkelig dokumentasjon for at god blodsukkerkontroll beskytter mot senkomplikasjoner ved type 2-diabetes. I løpet av de siste få årene er det imidlertid kommet flere undersøkelser som belyser spørsmålet.

Beskytter god blodsukkerkontroll mot diabetiske senkomplikasjoner?

Diabetiske senkomplikasjoner består av de mikrovaskulære komplikasjonene retinopati, nefropati og nevropati. Alt tyder på at hyperglykemi over tid er den viktigste årsaken til disse, men også hypertensjon ser ut til å ha betydning (7). Pasienter med type 2-diabetes har dessuten to til fem ganger økt risiko for hjerte- og karsykdom (8). Årsaksforholdene er her mer sammensatte og vil ikke bli særskilt omtalt i denne artikkelen.

Den viktigste og største undersøkelsen som har studert effekten av intensivt versus konvensjonell blodsukkersenkende behandling, er United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Studien inkluderte mer enn 5 000 pasienter med nyoppdaget type 2-diabetes som ble fulgt i gjennomsnittlig ti år. Man sammenliknet effekten av intensiv blodsukkerkontroll med ulike perorale antidiabetika eller insulin med konvensjonell behandling. Målet for intensivbehandlet gruppe var fastende blodsukker mindre enn 6 mmol/l og for konvensjonell behandling mindre enn 15 mmol/l eller symptomer på hyperglykemi (9, 10). Gjennomsnittlig forskjell i Hb A_{1c} mellom behandlingsgruppene over observasjonsperioden var 0,9 prosentpoeng og Hb A_{1c} var 7,0 % i intensiv behandlet gruppe og 7,9 % i konvensjonelt behandlet gruppe. I UKPDS ble forekomsten av mikrovaskulære senkomplikasjoner redusert signifikant med 25 % ved intensiv behandling med sulfonylureapreparater eller insulin, sammenliknet med konvensjonell behandling. Forekomsten av hjerteinfarkt ble grensesignifikant redusert med 16 % ($p = 0,052$), mens man ikke fant reduksjon av totaldødelighet eller dødelighet av hjerte- og karsykdom.

UKPDS er den eneste større studien på kaukasere hvor man benyttet harde endepunkter for diabetiske senkomplikasjoner. Studien er den viktigste i vurderingen av behandling av hyperglykemi og forebygging av diabetiske senkomplikasjoner ved type 2-diabetes.

Kumamoto-studien sammenliknet intensiv og konvensjonell insulinbehandling over seks år hos 110 japanske pasienter med type 2-diabetes (11). Man oppnådde en forskjell mellom gruppene i Hb A_{1c} på 2,1 prosentpoeng, og fant signifikant reduksjon av mikrovaskulære komplikasjoner i den intensivt behandlede gruppen. Det var ikke forskjell i forekomsten av

makrovaskulære komplikasjoner, som for øvrig var lav. Pasientene var ikke typiske for europeiske type 2-diabetikere ettersom de var insulinfølsomme og i liten grad hadde hypertensjon eller lipidforstyrrelser.

DIGAMI-studien undersøkte effekten av intensiv insulinbehandling under og i tre måneder etter et akutt hjerteinfarkt på dødelighet og forekomsten av reinfarkt (12). Omkring 85 % av pasientene hadde type 2-diabetes, og dødeligheten ett år etter infarkt var redusert med nær 30 % i den gruppen som ble intensivbehandlet ved akutt infarkt og etter dette, sammenliknet med dem som fikk konvensjonell behandling.

Disse og flere studier dokumenterer at god blodsukkerkontroll kan beskytte mot mikrovaskulære senkomplikasjoner ved type 2-diabetes, og at det også kan ha effekt på makrovaskulære komplikasjoner.

Hvordan oppnås god blodsukkerkontroll?

OPPLÆRING

Etter at diabetesdiagnosen er stilt, er informasjon og opplæring av pasientene avgjørende for at behandlingen skal føre til målet (tab 1). Det viktigste er at pasientene får forståelse for sykdommen og behandlingsoalternativene og får grundig informasjon om hypoglykemi, som er den vanligste bivirkningen ved medikamentell diabetesbehandling. De fleste pasienter vil ha nytte av å lære å måle blodsukkernivået selv. Det er også vesentlig at pasientene forstår at manglende behandling kan føre til alvorlige senkomplikasjoner.

Opplæring kan skje i grupper, men den må være individuelt tilpasset, fordi det ofte er nødvendig å tilpasse behandlingen til pasientens livssituasjon. For å sikre at informasjonen når frem, bør den være både muntlig og skriftlig. Dette er særlig viktig når pasienten er fremmedspråklig.

LIVSSTILSTILTAK

Råd om riktig kost og fysisk aktivitet er basis for all behandling av type 2-diabetes. Ofte bør pasientene få tilbud om kostveiledning av helsepersonell med spesiell kompetanse.

Generelt går kostrådene ut på at pasienten bytter ut raskt med langsomt absorberbare karbohydrater og at måltidene blir mindre og flere i løpet av dagen. Økt mosjon og vektreduksjon ved overvekt fører til bedret blodsukkerkontroll på grunn av økt insulinsensitivitet i perifere vev og det kan utsette oppstart av medikamentell behandling. En vektreduksjon på 5 – 10 % vil forventes å redusere Hb A_{1c} med omkring ett prosentpoeng og vil i tillegg ha en gunstig effekt på blodlipidene (13).

Behandling med perorale antidiabetika

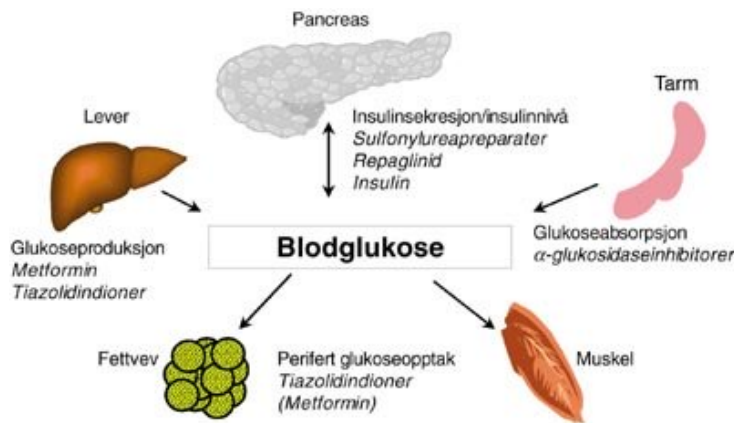
Dersom kostråd og økt fysisk aktivitet ikke er tilstrekkelig for å unngå hyperglykemi, er det vanlig å starte behandling med perorale antidiabetika (tab 2). Det er viktig at man ikke utsetter behandlingsstart dersom Hb A_{1c} går over øvre referansegrense med tillegg av 1,5 prosentpoeng (tab 1). I en undersøkelse fra norsk allmennpraksis i 1995 fant Claudi og medarbeidere at 30 % av pasientene kun fikk kostbehandling, 27 % fikk insulin monoterapi og bare 1 % kombinasjonsbehandling med insulin og tabletter. De øvrige ble behandlet med perorale antidiabetika, flest med sulfonylureapreparater i monoterapi (33 % av alle) (14).

Vanligvis vil blodsukkernivået ved type 2-diabetes stige med tiden til tross for behandlingen (9, 10, 15). Den viktigste årsak til det progredierende forløp synes å være avtakende β -cellefunksjon, men andre forhold som vektoppgang, manglende etterlevelse av behandlingsråd og økende insulinresistens kan også bidra (16).

For å opprettholde tilfredsstillende blodsukkerkontroll, er det ofte nødvendig å øke medikamentdosene og kombinere flere perorale medikamenter.

De perorale antidiabetika som for tiden er tilgjengelige i Norge, er fire ulike

sulfonylureapreparater (glipizid, glibenklamid, glimepirid, og klorpropamid), ett biguanid (metformin), en α -glukosidaseinhibitor (acarbose) og repaglinid (tab 2).



Figur 1 Glukosenivået bestemmes av glukoseproduksjonen i leveren, glukoseabsorpsjonen fra tarmen og insulinregulert glukoseopptak i perifere vev, først og fremst muskulatur. Glukosenivået stimulerer insulinproduksjonen i pancreas og insulin senker glukosenivået. Figuren viser hvordan ulike antidiabetika (kursiv) påvirker viktige organer som regulerer glukosenivået ved type 2-diabetes

Tabell 1 Behandlingsmål for blodglukose ved type 2-diabetes (6). For å vurdere aktuell Hb A _{1c} -grense må man ta utgangspunkt i referanseområdet for den metoden man bruker		
	Forebygge senkomplikasjoner (Yngre)	Symptomreduksjon (Eldre)
Hb A _{1c}	Øvre referansegrense	Øvre referansegrense
	+ 1,5 prosentpoeng	+ 3 prosentpoeng
Fastende blodglukose	4,5 – 8 mmol/l	4,5 – 9 mmol/l
Ikke-fastende blodglukose	4,5 – 10 mmol/l	4,5 – 12 mmol/l

De enkelte medikamentene

SULFONYLUREAPREPARATER

Sulfonylureapreparater har vært brukt i behandlingen av type 2-diabetes i mer enn 40 år og er fortsatt de hyppigst brukte perorale antidiabetika i Skandinavia. Disse preparatene virker ved at de bindes til en sulfonylureareseptor i β -cellene (SUR-1). Dette fører til lukking av en kaliumkanal, depolarisering av β -cellene, innstrømning av kalsium og insulinfrigjøring. Annengenerasjonspreparatene glibenklamid og glipizid dominerer, men bruken av tredjengenerasjonspreparatet glimepirid er økende.

Sulfonylureapreparater doseres én til to ganger daglig til måltid, og det meste av effekten oppnås med lave doser (17). Doseøkning utover 6 mg glimepirid, 15 mg glipizid eller 10 – 15 mg glibenklamid øker ikke virkningen, og kan være uheldig. Den viktigste bivirkning er hypoglykemi. Lette hypoglykemier er ganske vanlige, særlig i starten av behandlingen. Alvorlige hypoglykemier med bevisstløshet forekommer sjelden, men kan være alvorlige og dødsfall er observert. Det er størst risiko for alvorlig hypoglykemi hos eldre pasienter, pasienter med lever- eller nyresvikt og ved multifarmasi. Særlig ser det ut til å være medikamentene med lang virketid som gir alvorlig hypoglykemi, og spesielt glibenklamid på grunn av biologisk aktive metabolitter med lang virketid. I en sveitsisk studie var forekomsten av alvorlige hypoglykemier 38/100 000 pasientår for glibenklamid og 15/100 000 for glipizid, mens tall fra Sverige viser noe lavere forekomst (17).

Langtidsbehandling med sulfonylureapreparater fører ofte til noe vektøkning. I den senere tid har mulighetene for uheldige kardiale effekter av første- og annengenerasjonssulfonylureapreparater vært diskutert. Disse preparatene bindes ikke bare til sulfonylureareseptorer (SUR-1) på β -cellen, men påvirker også kaliumkanaler i myokard via SUR-2, i motsetning til glimepirid som ser ut til å virke selektivt på SUR-1. Det har en teoretisk fordel ettersom dyreforsøk og in vitro-studier har vist at aktivering av SUR-2

kan endre prekondisjonering og øke risikoen for reperfusjonsskader i forløpet av et hjerteinfarkt. Den kliniske betydningen hos mennesker er usikker, og i UKPDS har man ikke kunnet påvise negative kardiale effekter av glibenklamid, glipizid eller klorpropamid (9).

Det gjennomsnittlige blodsukkernivået stiger etter hvert på grunn av sykdommens progredierende forløp, men medikamentene er fortsatt aktive så lenge β -cellen kan produsere insulin. Det viser seg ved betydelig stigning i blodsukkernivået hvis preparatene seponeres etter lang tids bruk (3).

	Sulfonylurea	Biguanider	α -glukosidase-inhibitorer	Glinider	Tiazolindioner
Virkestoff	Glipizid/Glibenklamid/Glimepirid/Klorpropamid	Metformin	Acarbose	Repaglinid/Nateglinid	Rosiglitazon ¹ Pioglitazon ¹
Primær virkningsmekanisme	Økt insulinsekresjon	Økt insulinfølsomhet i lever (og perifert)	Redusert absorpsjon av komplekse karbohydrater	Økt insulinsekresjon	Økt insulinfølsomhet perifert
Viktigste bivirkninger	Hypoglykemi/Vektøkning	Kvalme, meteorisme, diaré Laktacidose	Meteorisme, flatulens, diaré	Hypoglykemi Vektøkning (?)	Vektøkning, økning av LDL-kolesterolnivå (?) Leverskade (?)
Blodsukkersenkende effekt	Hb A _{1c} -reduksjon 1 – 1,5 prosentpoeng	Hb A _{1c} -reduksjon 1 – 1,5 prosentpoeng	Hb A _{1c} -reduksjon 0,5 – 1 prosentpoeng	Hb A _{1c} -reduksjon 1 – 1,5 prosentpoeng	Hb A _{1c} -reduksjon 1 – 1,5 prosentpoeng
Virking på lipider	Nøytral (?)	Reduserer nivået av triglyserider og kolesterol	Nøytral (?)		Øker HDL- og LDL-kolesterolnivået Reduserer nivået av triglyserider
Andre effekter (usikker betydning)	Negativ effekt på myokard?	Reduserer PAI-1 og metylglyoxal	Reduserer postprandial hyperglykemi	Reduserer postprandial hyperglykemi	Reduserer insulinresistens
* Medikamentene er (foreløpig) ikke registrert for bruk i Norge					

METFORMIN

Opprinnelig ble tre ulike biguanider lansert for behandling av type 2-diabetes i tiden 1957 – 60, men på grunn av enkelte tilfeller av alvorlig melkesyreacidose ble fenformin og buformin etter hvert trukket tilbake, og bare metformin er fortsatt i klinisk bruk. Risikoen for melkesyreacidose ved bruk av metformin er liten, i størrelsesorden 5/100 000 pasientår, og det opptrer først og fremst hos pasienter som har hjerte- eller nyresvikt (18). Særlig etter at preparatet ble tilgjengelig i USA i 1995, har bruken økt betydelig, og det er kommet et stort antall oversiktsartikler og enkeltstudier de siste årene. Metformin virker først og fremst ved å redusere leverens glukoseproduksjon, men øker også insulinfølsomheten i perifere vev. I motsetning til sulfonylureapreparater øker ikke metformin insulinsekresjonen fra β -cellene.

Metformin gis én til tre ganger daglig til måltid. Lav startdose (250 – 500 mg) og langsom doseøkning anbefales for å unngå bivirkninger fra mage-tarm-systemet. Omkring 20 % av pasientene rammes av slike og vanligst er diaré, meteorisme, flatulens, anoreksi, kvalme, og ev. oppkast. På grunn av sin virkningsmekanisme gir medikamentet brukt alene sjelden hypoglykemi. Maksimal døgndose er 3 g, og det er en klar sammenheng mellom dose og respons opp til 2 – 2,5 g.

Langtidsbehandling med metformin gir mindre vektøkning enn med sulfonylurea, og i noen studier har man sett en moderat vektreduksjon. Årsaken er først og fremst redusert energiinntak, men andre mekanismer kan også bidra (19). Blant overvektige pasienter med type 2-diabetes i UKPDS ble totaldødeligheten redusert med 37 % i den intensivt behandlede gruppen som var randomisert til metformin, sammenliknet med konvensjonelt behandlet gruppe (10). Man antar at det har sammenheng med andre effekter av metforminbehandling enn blodsukkersenkningen, og en del av årsaken kan være en gunstig effekt på blodlipidene (20). Plasmanivået av triglyserider reduseres med inntil 30 %, av total- og LDL-kolesterol med inntil 10 %, mens HDL-kolesterolnivået oftest er uforandret. Det er også rapportert andre potensielt gunstige virkninger av metformin, blant annet på fibrinolysesystemet, endotelfunksjon og danning av reaktive glykerte produkter (via metylglyoxal). Den kliniske betydningen av disse effektene er usikker.

α -GLUKOSIDASEINHIBITORER

Acarbose er det eneste medikamentet av denne typen som er registrert i Norge. Acarbose absorberes i svært liten grad (omkring 1 %) og utøver sin blodsukkersenkende effekt lokalt i

tarmen (21). Acarbose hemmer enzymet α -glukosidase som medvirker til spalting av komplekse sukkerarter i tarmen. Dette fører til forsinket absorpsjon av glukose etter måltid. På denne måten reduserer acarbose blodsukkerøkningen etter mat.

Acarbose gis til måltider og anbefalt dosering er 50 – 100 mg tre ganger daglig. Lav startdose og langsom doseøkning reduserer bivirkningene, som skyldes økt mengde sukker i colon tilgjengelig for fermenteringsprosessen. Vanligst er flatulens, diaré og abdominalt ubehag. En betydelig andel av pasientene avslutter behandlingen på grunn av bivirkninger. I UKPDS var det 49, 43 og 39 % av pasientene som fortsatt tok medikamentene etter henholdsvis ett, to og tre års behandling (22). Preparatets blodsukkersenkende effekt var moderat, med gjennomsnittlig reduksjon i Hb A_{1c} på 0,5 % etter tre år hos dem som fortsatte med behandlingen. Monoterapi med α -glukosidaseinhibitorer gir ikke hypoglykemi, og langtidsbehandling med acarbose gir mindre vektøkning enn man ser ved sulfonylureapreparater.

REPAGLINID

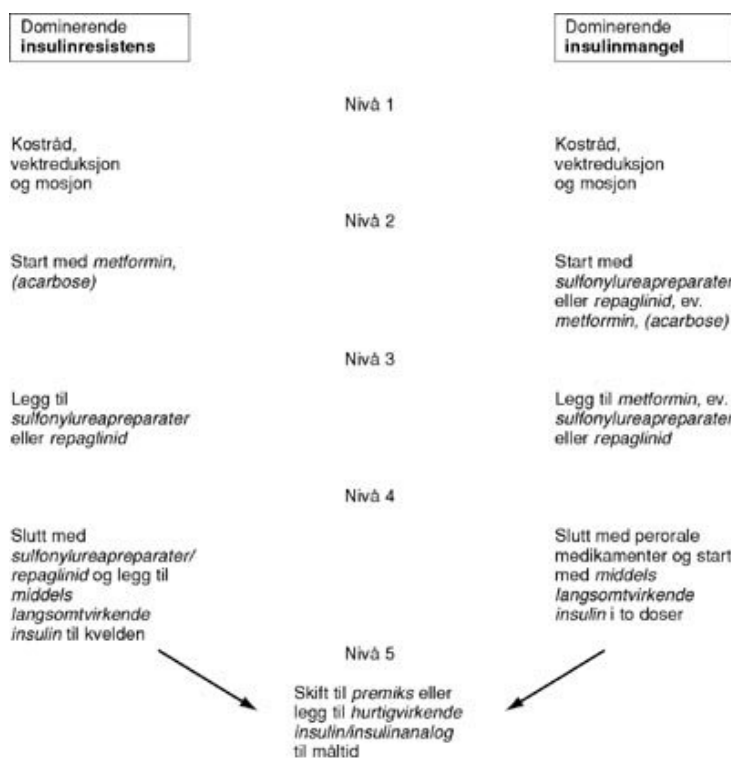
Repaglinid er nylig registrert i Norge, og bruken er fortsatt beskjeden. Medikamentet øker glukosestimulert insulinfrigjøring ved lukking av en kaliumkanal etter binding til et annet område på SUR-1 i β -cellen enn sulfonylureapreparater. Det har raskere innsettende effekt og kortere virketid enn sulfonylureapreparater.

Repaglinid gis til måltider i doser opptil 4 mg inntil fire ganger daglig. Medikamentet ser ut til å ha minst den samme blodsukkersenkende effekt som sulfonylureapreparater. Den viktigste bivirkningen er hypoglykemi, men alvorlige hypoglykemier ser ut til å være mindre hyppige enn for sulfonylureapreparater ettersom medikamentet doseres til det enkelte måltid og virketiden er kortere (23). Den korte virketiden øker fleksibiliteten ved behandling med dette medikamentet, og pasienten skal la være å ta måltidsdosen hvis måltidet utelates. Det finnes foreløpig ikke data vedrørende reduksjon av senkomplikasjoner av diabetes i form av harde endepunkter.

TIAZOLEDINDIONER

Det finnes tre ulike medikamenter i denne gruppen som har vært lansert i behandlingen av type 2-diabetes. Mens troglitazon aldri ble lansert i Europa og nå også er trukket tilbake fra markedet i USA på grunn av alvorlige leverbivirkninger, ventes rosiglitazon og pioglitazon introdusert i Norge i løpet av kort tid. Medikamentene virker gjennom å aktivere peroksisomproliferator-aktivert reseptor type γ (PPAR- γ) derved påvirke transkripsjonen av en rekke gener i glukose- og fettstoffsiftet og insulinsignaloverføringen (24).

Aktiveringen av PPAR- γ øker insulinfølsomheten. Medikamentene har vist å ha omtrent samme blodsukkersenkende effekt som sulfonylureapreparater. Det spennende med denne medikamentgruppen er at den angriper insulinresistensen som er et betydelig problem ved type 2-diabetes. Medikamentene senker nivået av frie fettsyrer og triglyserider, mens HDL-kolesterolnivået øker. Effektene på LDL-kolesterol kan se ut til å variere mellom de ulike medikamentene i gruppen.



Figur 2 Forslag til behandlingsalgoritme ved type 2-diabetes. Man skiller i utgangspunktet mellom pasienter hvor insulinresistens dominerer sykdomsbildet (vesentlig de overvektige, kroppsmasseindeks > 27 kg/m²) og pasienter med dominerende insulinmangel (kroppsmasseindeks < 27 kg/m²). Pasienter som har glutaminsyredekarboksylaseantistoffer (anti-GAD-positiv) må ofte starte kort tid etter diagnose med insulinbehandling

HVILKET MIDDEL SKAL MAN VELGE?

Som det fremgår av tabell 2 er den blodsukkersenkende effekten av sulfonylureapreparater, metformin, repaglinid og tiazolidindioner omtrent lik og større enn for acarbose. Det finnes ikke studier med harde endepunkter for å velge mellom de ulike perorale medikamentene. Metformin er det eneste av midlene som har vist seg å kunne redusere dødeligheten hos overvektige pasienter med type 2-diabetes (10). Det kan være rasjonelt å starte med medikamenter som øker insulinfølsomheten hos overvektige, insulinresistente pasienter og insulinotrope medikamenter hos pasienter som ikke er særlig overvektige hvor insulinmangel dominerer (fig 2).

De nye preparatene repaglinid og tiazolidindioner vil bli vesentlig dyrere enn de tradisjonelle sulfonylureapreparatene og metformin, og det finnes ennå ikke tilstrekkelig dokumentasjon på at disse er bedre ved behandling av hyperglykemi eller ved ønske om å forhindre diabetiske senkomplikasjoner.

KOMBINASJONSBEHANDLING MED FORSKJELLIGE PERORALE ANTIDIABETIKA

Fordi ett medikament oftest ikke er i stand til å regulere blodsukkernivået tilfredsstillende over lang tid, er det fornuftig å forsøke å kombinere ulike medikamenter.

Kombinasjonsbehandling med metformin og sulfonylureapreparater er best undersøkt, men også sulfonylureapreparater og acarbose, metformin og acarbose, sulfonylureapreparater og repaglinid, metformin og repaglinid har vist seg å gi større blodsukkersenkning enn ett medikament alene (25). Kombinasjonsbehandling med sulfonylureapreparater og metformin har det siste året kommet i søkelyset, fordi en subgruppeanalyse av data fra UKPDS antydte økt dødelighet hos pasienter som ble behandlet med begge medikamentene (10). Selv om funnene nylig ble bekreftet i en mindre epidemiologisk undersøkelse fra Sverige (26) synes de fleste å være av den oppfatning at nye prospektive undersøkelser er nødvendige for å bekrefte eller avkrefte hvorvidt det er

tilrådelig fortsatt å anvende denne kombinasjonen.

Tabell 3 Insulinbehandling
Lær pasienten egenmåling av blodsukkernivå
Start med én eller to doser middels langsomtvirkende insulin som gis til natten (kl 22 – 23) og ev. om morgenen (fig 2). Start med en kveldsdose som samsvarer med antall enheter som ved fastende morgenblodsukkernivå (blodsukker 10 mmol/l, start med 10 IE). Ved overvekt beholdes metformindosen på dagtid, hos pasienter som ikke er særlig overvektige (kroppsmasseindeks < 27 kg/m ²) kan man enten beholde sulfonylureapreparater/repaglinid på dagtid eller gi en morgendose med middels langsomtvirkende insulin
Pasienten måler fastende blodsukkernivå hver morgen. Målet for behandlingen er fastende blodsukker 4 – 7 mmol/l (eldre < 9 mmol/l)
Øk dosen av nattinsulin hvis fastende morgenblodsukkernivå tre påfølgende dager er over behandlingsmålet:
1. – Med 4 IE ved fastende morgenblodsukker over 10 mmol/l
1. – Med 2 IE ved fastende morgenblodsukker 8 – 10 mmol/l
Når fastende morgenblodsukker er 4 – 7 mmol/l begynner pasienten å måle blodsukkernivået før middag/hovedmåltid (vanligvis kl 15 – 17). Morgendosen økes med 2 IE til blodsukkernivået før måltidet er 4 – 7 mmol/l (eldre < 9 mmol/l)
1. – Ved tilfredsstillende fastende morgenblodsukkernivå, men for høyt blodsukkernivå om formiddagen: Skift ut middels langsomtvirkende insulin (NPH-insulin) om morgenen med premiks
1. – Ved tilfredsstillende verdier om morgen og formiddag, men forhøyet blodsukkernivå om kvelden: Gi tillegg av hurtigvirkende insulin (eller insulinanalog) til middag/hovedmåltid
1. – Mangeinjeksjonsregime: Prinsippet er å gi hurtigvirkende insulin/insulinanalog til alle (hoved-)måltider og middels langsomtvirkende insulin til natten. Type 2-diabetikere trenger vanligvis 40 – 50 % av døgndosen som middels langsomtvirkende insulin til natten og resten som hurtigvirkende insulin/insulinanalog fordelt på tre hovedmåltider

Insulinbehandling ved type 2-diabetes

Når livsstilsråd og peroral behandling ikke lenger fører til målet eller ved interkurrente sykdommer, er det nødvendig å starte med insulinbehandling for å opprettholde god blodsukkerkontroll (tab 3). Flere studier har vist at insulinbehandling kan bedre blodsukkerkontrollen når tablettbehandlingen svikter (27) og opprettholde god blodsukkerkontroll over tid hos mange av pasientene (15). Mange ulike insulinregimer er i bruk, og det finnes ikke entydig dokumentasjon for at ett regime er bedre enn et annet. De vanligst brukte insulintypene er middels langsomtvirkende insulin (NPH), hurtigvirkende insulin og hurtigvirkende insulinanalog. Den siste ble introdusert for to år siden og kan injiseres til måltid og ikke 30 minutter før, slik man må med vanlig hurtigvirkende insulin. Det finnes også ulike kombinasjoner av hurtigvirkende og middels langsomtvirkende insulin (premixs), og det er nylig lansert en premiks med en kombinasjon av hurtigvirkende og middels langsomtvirkende insulinanalog som kan injiseres til måltid.

Det er vanlig å starte insulinbehandling med en eller to doser NPH-insulin eller premiksinsulin. Dersom dette ikke fører til ønsket resultat, adderes gjerne hurtigvirkende insulin/insulinanalog til hovedmåltid eller flere måltider (mangeinjeksjonsbehandling). Absorpsjonen av hurtigvirkende insulin ser ut til å være langsommere og mer variabel ved type 2-diabetes enn ved type 1-diabetes (28). Hos pasienter som har autoantistoffer mot β -celleantigener som glutaminsyredekarboksylase (anti-GAD) og som er å betrakte som langsomt progredierende type 1-diabetikere, er progredieringen mot insulinmangel ofte rask og det er tidlig behov for insulinbehandling (29). Det er diskutert om insulinbehandling for denne pasientgruppen kan utsette β -celledestruksjonen.

EFFEKT PÅ BLODSUKKERNIVÅET

I FINMIS-studien viste Yki-Järvinen og medarbeidere at behandling med middels langsomtvirkende insulin, alene eller i kombinasjon med perorale antidiabetika over tre måneder reduserte Hb A_{1c} signifikant hos pasienter med utilfredsstillende blodsukkerkontroll ved bruk av tabletter (27). Ved oppfølging av pasientene over ett år var det imidlertid bare de minst overvektige pasientene som opprettholdt den gode blodsukkerkontrollen (30). Kroppsmasseindeks (BMI) ved starten av undersøkelsen var den beste prediktor for Hb A_{1c} etter 12 måneder. Hos den halvpart av pasientene som var mest overvektige, steg Hb A_{1c} fra 3 – 12 måneder slik at blodsukkerkontrollen etter ett år ikke var signifikant bedre enn ved start.

I en sammenliknende studie mellom sulfonylureapreparater og insulin over 3,5 år hos pasienter som ved start hadde hatt type 2-diabetes i sju år, fant vi at insulin var sulfonylureapreparater langt overlegent i å kontrollere blodsukkeret, og gjennomsnittlig Hb A_{1c} lot seg holde stabilt omkring 8 % under insulinbehandling (OCTOPUS-studien) (15).

I en studie der man sammenliknet insulinpumpebehandling og mangeinjeksjonsbehandling ved dårlig regulert type 2-diabetes, fant man den samme bedring i Hb A_{1c} av de to behandlingsmåtene, men pumpebehandling resulterte i mindre vektøkning, mindre blodsukkersvingninger og færre lette hypoglykemiske episoder (31).

Den hurtigvirkende insulinanalogen Insulin Lispro har vært utprøvd i behandlingen av type 2-diabetes (32). I en multisenterstudie hvor man sammenliknet Insulin Lispro til måltid med vanlig hurtigvirkende insulin gitt 30 – 45 min før måltid hos 722 pasienter over seks måneder, fant man at begge regimene resulterte i den samme reduksjon i Hb A_{1c}. Insulin Lispro reduserte imidlertid blodsukkernivået etter måltid og tendensen til nattlig hypoglykemi mer i forhold til behandling med vanlig hurtigvirkende insulin.

ANDRE EFFEKTER

Ulempene ved insulinbehandling er først og fremst vektøkning og økt risiko for hypoglykemi i tillegg til det ubehag en del føler ved subkutane injeksjoner. Noen har også hevdet at det er uheldig å gi insulin til insulinresistente type 2-diabetikere som på forhånd ofte er hyperinsulinemiske, fordi det kan påskynde utvikling av aterosklerose (33).

Bakgrunnen er at insulin i visse eksperimentelle situasjoner in vitro og i dyreforsøk kan stimulere ateroskloseutvikling, og at flere epidemiologiske studier har vist at høyt fastende nivå av insulin kan være en risikofaktor for hjerte- og karsykdom. Tilgjengelig litteratur, blant annet UKPDS, viser ikke at insulinbehandling øker forekomsten av hjerte- og karsykdom, og de fleste leger som behandler pasienter med type 2-diabetes, synes å være enige om at insulinbehandling ikke har negativ effekt på risiko for hjerte- og karsykdom, men tvert imot kan forebygge slike sykdommer hvis god blodsukkerkontroll og gunstige blodlipidverdier opprettholdes (34).

I OCTOPUS-studien var gjennomsnittlig vektøkning etter start av insulinbehandling 4 kg det første året og 7,5 kg over 3,5 år (15). I UKPDS var gjennomsnittsvekten etter ti år med intensivt insulinbehandling 4 kg høyere enn med konvensjonell behandling (9). I FINMIS-studien fant man også at insulinbehandling alene økte vekten betydelig hos de mest overvektige og sannsynligvis var medvirkende til at den bedre blodsukkerkontrollen etter tre måneder ikke lot seg opprettholde på lang sikt (30). Videre fant man en signifikant økning i systolisk blodtrykk i denne gruppen.

Insulinbehandling fører oftest til en moderat reduksjon av triglyseridnivået, mens HDL-kolesterolnivået øker lett eller forblir uendret (35). Nivået av LDL-kolesterol er vanligvis uendret. Reduksjonen i mengden triglyserider kan til en viss grad utebli på grunn av vektøkning.

Hypoglykemi ser ut til å forekomme noe sjeldnere ved insulinbehandling av type 2-diabetes enn ved type 1-diabetes. Én av årsakene er nok at man tradisjonelt ikke har behandlet type 2-diabetes like intensivt. I UKPDS var andelen av pasienter som opplevde én eller flere alvorlige hypoglykemiske episoder under insulinbehandling 2,3 % per år, og for enhver

hypoglykemisk episode 36,5 % per år (9).

Insulin i kombinasjon med perorale antidiabetika

De viktigste grunnene til at det kan være gunstig å kombinere insulin og perorale antidiabetika er at det kan redusere de uønskede virkningene av insulinbehandling, og at en del pasienter finner det enklere å starte insulinbehandling når en forholdsvis liten insulindose gis i tillegg til de tablettene de allerede bruker. En kveldsdose NPH-insulin kombinert med perorale antidiabetika er ofte tilstrekkelig (36) (fig 2).

INSULIN OG SULFONYLUREAPREPARATER

En rekke mindre undersøkelser har studert effekten av kombinasjonsbehandling med insulin og sulfonylureapreparater, og to større metaanalyser har forsøkt å vurdere resultatene samlet (37, 38). Konklusjonen er at kombinasjonsbehandlingen resulterer i noe lavere Hb A_{1c} ved lavere insulindoser enn insulinbehandling alene. Gevinsten ved kombinasjonsbehandling synes imidlertid liten.

INSULIN OG METFORMIN

Effekten av kombinasjonsbehandling med insulin og metformin er systematisk studert i et par undersøkelser. Den mest relevante ble publisert i 1999 og viser at denne kombinasjonen gav noe bedre blodsukkerkontroll enn kombinasjonsbehandling med insulin og sulfonylureapreparater eller to doser middels langsomtvirkende insulin, og ingen signifikant vektøkning i motsetning til de andre regimene (FINFAT-studien) (36). Dosen av kveldsinsulin var høyest i gruppen som brukte insulin og metformin, og likevel var forekomsten av lette hypoglykemiske episoder lavest. Undersøkelsen inkluderte 96 pasienter fordelt på fire behandlingsgrupper, og av de 24 pasientene som var randomisert til insulin og metformin, var det 19 som fullførte.

Konklusjon

Det er viktig at man oppnår god blodsukkerkontroll når man behandler hyperglykemi og ønsker å forebygge diabetiske senkomplikasjoner hos pasienter med type 2-diabetes (tab 1). Den blodsukkersenkende behandlingen skal alltid begynne med livsstilsråd. Ved valg av peroral behandling kan man vurdere om pasienten hovedsakelig er insulinresistent og primært velge medikamenter som i hovedsak behandler dette, for eksempel metformin. Hos pasienter som er mindre insulinresistente, er sulfonylureapreparater et naturlig førstevalg. Tablettene kan også kombineres. Når man starter med insulinbehandling, kan det være fornuftig å beholde metformin hos pasienter som har insulinresistens og kombinere dette med injeksjon av NPH-insulin til natten. Det vil spesielt gjelde overvektige pasienter. Man vil så legge til hurtigvirkende insulin/insulinanalog etter hvert som dette behovet melder seg. Målet er hele tiden å forsøke å oppnå så god blodsukkerkontroll som mulig, og man må ikke nøle med å gå videre i behandlingen når blodsukkernivået blir for høyt (fig 2).

Vi har i dag mange ulike muligheter for å behandle hyperglykemi ved type 2-diabetes. Det vil derfor i de fleste tilfeller være mulig å oppnå adekvat blodsukkerkontroll og dermed eliminere hyperglykemiske symptomer og redusere risiko for diabetiske senkomplikasjoner i denne pasientgruppen.

LITTERATUR:

1. Yki-Järvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 91–5.
2. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281–303.
3. Birkeland KI. Improving glycaemic control with current therapies. *Diabet Med* 1998; 15 (suppl 4):

4. Schiel R, Muller UA, Rauchfub J, Sprott H, Muller R. Blood-glucose self-monitoring in insulin treated type 2 diabetes mellitus a cross-sectional study with an intervention group. *Diabete Metab* 1999; 25: 334 - 40.
5. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258 - 68.
6. NSAM's handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis. Oslo: Norsk selskap for allmennmedisin, 1995: 26.
7. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703 - 13.
8. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463 - 524.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837 - 53.
10. 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.
11. Ohkubo Y, Kishikawa K, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103 - 17.
12. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57 - 65.
13. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288 - 94.
14. Claudi T, Cooper J, Skogøy K, Hausken MF, Melbye H. Diabetesomsorg i norsk allmennpraksis. En tilstandsrapport fra Salten og deler av Rogaland. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 3661 - 4.
15. Birkeland K, Rishaug U, Hanssen K, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. *Diabetologia* 1996; 39: 1629 - 33.
16. Groop L, Schalin C, Franssila-Kallunki A, Widén E, Ekstrand A, Eriksson J. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 1989; 87: 183 - 90.
17. Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas: basic aspects and clinical uses. I: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, red. *International textbook of diabetes mellitus*. Bd. I. Chichester: John Wiley, 1992: 745 - 72.
18. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 89 - 131.
19. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Järvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 406 - 12.
20. Cull CA, Neil HAW, Frighi V, Manley SE, Holman RR, Turner RC et al. Plasma lipids and hypoglycemic therapies over 6 years in type 2 diabetic patients in the UKPDS. Abstrakt. *Diabetologia* 1999; 42: (suppl 1): A18.
21. Lebovitz HE. α -glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabetes Reviews* 1998; 6: 132 - 45.
22. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960 - 4.

23. Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T, Müller P. Repaglinide treatment is associated with significantly less severe hypoglycaemic events compared to sulphonylurea. Abstrakt. *Diabetologia* 1999; 42 (suppl 1): A4.
24. Auwerx J. PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033 – 49.
25. Feinglos MN, Bethel MA. Oral agent therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: C61 – 4.
26. Melander A, Olsson J, Lindberg G. Increased mortality in type 2 diabetes patients using sulphonylurea and metformin in combination. Abstrakt. *Diabetologia* 1999; 42 (suppl 1): A3.
27. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426 – 33.
28. Clauson PG, Linde B. Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 986 – 91.
29. Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay I et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997; 350: 1288 – 93.
30. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4037 – 43.
31. Saudek CD, Duckworth WC, Giobbie-Hurder A, Henderson WG, Henry RR, Kelley DE et al. Implantable insulin pump vs multiple-dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized clinical trial. *JAMA* 1996; 276: 1322 – 7.
32. Anderson HJ, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1249 – 55.
33. Stout RW. Insulin and atheroma – an update. *Lancet* 1987; 1: 1077 – 9.
34. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1995; 18: 1510 – 8.
35. Lindström T, Arnqvist HJ, Olsson AG. Effect of different insulin regimens on plasma lipoprotein and apolipoprotein concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1990; 81: 137 – 44.
36. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389 – 96.
37. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A meta-analysis. *Diabetes Care* 1992; 15: 953 – 9.
38. Johnsen JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259 – 64.

Publisert: 30. august 2000. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no