

Legemidler i praksis

Insulinbehandling ved type 2-diabetes

Minst 30 % av pasientene med type 2-diabetes trenger insulinbehandling, vanligvis etter at livsstilsintervensjon og bruk av tabletter ikke lenger er nok til å opprettholde et tilfredsstillende blodglukosenivå. Opplæring i egenmåling av blodglukosenivå og egenjustering av insulin-dosene på bakgrunn av målte verdier er avgjørende for å nå behandlingsmålet. De fleste kan behandles med et enkelt kombinasjonsregime – middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin) til natten og metformin tabletter inntil 2 500 mg til måltidene. De viktigste bivirkningene er hypoglykemi og vektøkning.

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Se også kunnskapssprøve
på www.tidsskriftet.no/quiz

Kåre I. Birkeland

k.i.birkeland@medisin.uio.no
Forskningssenteret
Aker universitetssykehus
0514 Oslo
og
Fakultetsdivisjon Aker universitetssykehus
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Over 90 % av diabetespasientene i norsk allmennpraksis har type 2-diabetes. Fordi type 2-diabetes er en progredierende sykdom der blodglukosenivået stiger etter hvert, må mange av pasientene behandles med insulin (1). God kontroll av blodglukosenivået fjerner symptomer på hyperglykemi, hindrer ukontrollert og farlig blodsukkerstigning og reduserer risikoen for retinopati, nefropati og nevroropati (2, 3). Epidemiologiske studier har vist at forekomsten av hjerte- og karsykdom også øker med økende nivå av HbA_{1c}, men det mangler fortsatt dokumentasjon fra klinisk kontrollerte forsøk for at god blodsukkerbehandling gir færre kardiovaskulære hendelser.

Behandlingsprinsipper

Type 2-diabetes er en heterogen sykdom som skyldes en kombinasjon av insulinresistens og insulinmangel (4). Minst to tredeler av pasientene er overvektige, og insulin-

resistensen øker med økende overvekt. Behandlingen innledes med at pasientene får veiledning i fornuftig kosthold og nytten av regelmessig fysisk aktivitet (5). Mange vil ha effekt av vektreduksjon. Som resultat av slike livsstilsråd vil 20–30 % av pasientene initialt nå målene for god blodsukkerkontroll. Hos de øvrige er farmakologisk behandling med perorale antidiabetika eller insulin nødvendig.

Den naturlige utvikling av sykdommen fører til at egenproduksjonen av insulin reduseres etter hvert, og det er derfor nødvendig med intensivering av behandlingen etter som tiden går hos de aller fleste. En rekke insulinpreparater med ulike farmakokinetiske egenskaper er tilgjengelig. Dette ble nylig omtalt i Tidsskriftet (6). Klinisk bruk av langtidsvirkende insulinanaloger ved type 1- og type 2-diabetes vil bli omtalt særskilt i en senere artikkel.

Når man starter insulinbehandling ved type 2-diabetes, vil de fleste pasientene fortsatt ha en viss egenproduksjon av insulin. Den eksogene insulin blir dermed et supplement til pasientens egenproduserte. I denne situasjonen behøver man vanligvis ikke å substituere basalinsulin og måltidsinsulin fullt ut. Flertallet av pasientene vil klare seg med én injeksjon daglig (ev. 2–3 injeksjoner). Unntak finnes – det gjelder særlig pasienter som har hatt type 2-diabetes så lenge at de ikke har vesentlig egenproduksjon av insulin igjen. Ofte må disse behandles med basalbolusregime etter modell fra type 1-diabetes, som tidligere beskrevet (6).

Praktisk gjennomføring

Før oppstart bør alle pasientene lære egenmåling av blodsukker. Det må avtales hvor-

! Hovedbudskap

- Mange pasienter med type 2-diabetes trenger insulinbehandling etter å ha hatt sykdommen i flere år
- Kombinasjonsbehandling med middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin) til natten og metformin tabletter til måltider er ofte enklest og best
- God opplæring av pasientene i justering av insulin-dosene og tilstrekkelig tett oppfølging fra helsepersonell er nødvendig for å nå behandlingsmålene

dan pasienten skal benytte egenmålingene tilpasset insulinregimet (tab 1). Man bør informere muntlig og skriftlig om hvorfor insulinbehandling er nødvendig og hvordan behandlingen skal gjennomføres (ramme 1). Spesielt er det viktig å legge vekt på behandlingens dynamiske natur – at dosen økes til behandlingsmålet nås og at dosejusteringer er en livslang prosess. Når behandlingen er igangsatt, er målet for de fleste at de selv skal være i stand til å endre dosene etter behov. Behandlingsmål defineres i samråd med pasienten, vanligvis i første omgang som et nivå for fastende blodsukker.

Insulin administreres med engangsprøyte, insulinpenn eller insulinpumpe. De fleste velger å bruke ferdig fylte insulinpenn.

Det er vanligst å starte med 1–2 injeksjoner av middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin) eller ferdigblandet (premix) insulin. Hos overvektige anbefales én dose

Tabell 1 Tidspunkt for egenmåling av blodglukose ved innstilling og justering av insulin-doser hos pasienter med type 2-diabetes

Behandlingsregime	Frokost		Lunsj		Middag		Kveldsmat		Senge-tid	Natt (kl 03)
	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter	Før	Etter		
Titrering av basal kveldsinsulin		x								
Titrering av blandingsinsulin før middag (kveldsmat)		x								
Titrering av blandingsinsulin før frokost				(x)		x		(x)		
Titrering av basalbolusregime	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Uforståelig høy HbA _{1c} -verdi	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Tabell 2 Dosetitrering av insulin ved bruk av én dose kveldsinsulin (NPH-insulin eller langtidsvirkende insulinalog)

Fastende glukose ¹ siste tre dager (mmol/l)	Dosejustering minst en gang per uke
< 4 eller nattføling	- 2 IE
4-6	0
6-8	+ 2 IE
> 8	+ 4 IE

¹ Plasmakalibrerte verdier

NPH-insulin gitt ved sengetid, kombinert med metformin tablett i 2-3 doser til måltidene, inntil 2 500 mg per døgn. Denne behandlingen bygger på resultatene av FINFAT-studien, som viste at et slikt regime resulterte i lavere insulindoser, mindre vektøstgang og færre insulinfølger enn andre behandlings-

regimer (7). Behandlingen er enkel, og det er lett å justere insulindosen slik at målet nås. Pasienten starter med en lav dose insulin (gjærne en dose som i enheter er lik fastende blodsukker i mmol/l), og lærer seg å øke dosen minst en gang ukentlig etter en enkel algoritme (tab 2). Man bør følge opp at doseøkningen skjer, for eksempel ved ukentlig telefonkontakt den første tiden og en klinisk kontroll 1-3 uker etter oppstart. Alternativt kan man starte med en dose ferdigblandet insulin før middag eller kveldsmat. Dette passer best for de pasientene som spiser et stort måltid om kvelden (etter kl 18-19).

Bruk av sulfonylureapreparater i kombinasjon med NPH-insulin synes å ha færre fordeler enn metforminbruk, men metaanalyser indikerer at man også ved en slik kombinasjon kan bruke lavere insulindose og kanskje også oppnå noe bedre blodsukkerkontroll (8). Glitazoner er ikke godkjent for kombinasjonsbehandling med insulin i Norge, vesentlig fordi det ikke foreligger gode studier. Slik behandling kan gi tendens til væskeretensjon og ødemdannning. Vi har nylig vist at intensivering av livsstilsråd gjennom ett år hos pasienter med dårlig regulert blodsukkernivå som får perorale antidiabetika, kan være minst like effektivt som start av insulinbehandling, men langtidsvirkningen er mer usikker (9).

Noen pasienter trenger mer kompliserte behandlingsregimer, med bruk av hurtigvirkende insulin, særlig når egenproduksjonen av insulin blir dårligere. Tillegg av hurtigvirkende insulin før frokost eller middag kan da være lurt. Start med lav dose, for eksempel 6 IE hurtigvirkende insulin eller insulinalog, og be pasienten måle blodglukosenivået to timer etter maten og justere dosen hver 3. dag inntil verdien er < 10 mmol/l (12 mmol/l).

Bivirkninger

Det er lavere risiko for insulinføling ved type 2-diabetes enn ved type 1-diabetes, men risikoen øker jo lavere gjennomsnittlig blodsukkernivå er, jo mindre egenproduksjon av insulin pasienten har og ved mer kompliserte behandlingsregimer. I FINFAT-studien så man ingen alvorlige episoder med hypoglykemi, og frekvensen av biokjemisk hypoglykemi (blodglukose < 3,5 mmol/l) var 1,9 per pasient per år for dem som ble behandlet med kombinasjonen av NPH-insulin og metformin, og omtrent dobbelt så høy ved de andre behandlingsregimene (7). Studien varte imidlertid bare ett år og omfattet bare om lag 100 pasienter. I UKPDS-studien opplevde 2,5 % av de insulinbehandlede i intensivbehandlet gruppe én eller flere episoder med alvorlig hypoglykemi årlig, mens om lag en tredel av pasientene rapporterte lette hypoglykemiepisoder (3).

Vektøkning er vanlig etter oppstart av insulinbehandling og kan være spesielt uheldig hos mennesker med type 2-diabetes, som ofte er overvektige på forhånd. De som går mest opp i vekt, er de som har høyest HbA_{1c}-verdi ved behandlingsstart og størst reduk-

sjon i blodsukkernivå. Gjennomsnittlig vektøkning er fem kilo det første året for dem med fastende blodglukose på 15 mmol/l som blir redusert til 10 mmol/l.

Behandlingsmål

Viktigst for å nå behandlingsmålene er god pasientinformasjon og god oppfølging fra legen. Behandlingsmålene skal settes individuelt og i samråd med pasienten. For å hindre mikrovaskulære senkomplikasjoner bør man ta sikte på å oppnå HbA_{1c}-verdier på < 7,5 %. Nivået på fastende blodglukose må da være < 5,5-6 mmol/l. Moderne behandling av type 2-diabetes er langt mer enn blodsukkerbehandling, og behandlingsmålene må også omfatte mål for kardiovaskulær profylakse med henblikk på røyking, blodtrykk, lipidnivå og bruk av acetylsalicylsyre.

Manuskriptet ble godkjent 14.9. 2005.

Jeg takker Tor Claudi ved Rønvik legesenter i Bodø for verdifulle kommentarer til manuskriptet.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har deltatt i kliniske legemiddelutprøvinger, motatt honorar for foredrag og konsulenttjenester samt reisestøtte fra alle de farmasøytiske firmene som markedsfører insulin i Norge.

Litteratur

1. Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF et al. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long-term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. *Diabetologia* 1996; 39: 1629-33.
2. United Kingdom Prospective Diabetes Study 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.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
4. Birkeland KI, Kilhovd B, Thorsby P et al. Heterogeneity of non-insulin-dependent diabetes expressed as variability in insulin sensitivity, beta-cell function and cardiovascular risk profile. *Diabet Med* 2003; 20: 37-45.
5. Claudi T, Cooper JG, Midthjell K et al. NSAMs handlingsprogram for diabetes i allmennpraksis 2005. <http://www.nsamdiabetes.no> (12.9.2005).
6. Birkeland KI. Insulinbehandling ved type 1-diabetes hos voksne. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 776-8.
7. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Internal Med* 1999; 130: 389-96.
8. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-67.
9. Aas AM, Bergstad I, Thorsby PM et al. An intensified lifestyle intervention programme may be superior to insulin treatment in poorly controlled type 2 diabetic patients on oral hypoglycaemic agents: results of a feasibility study. *Diabet Med* 2005; 22: 316-22.

Ramme 1

Forslag til prosedyre ved oppstart av insulinbehandling hos overvektige pasienter med type 2-diabetes

Første besøk (før behandlingsstart)

- Forklar behandlingens hensikt og gjennomføring
- Lær pasienten egenmåling av blodglukose: hvordan, hvorfor og når (tab 1)
- Diskuter behandlingsmål
- Demonstrer injeksjonsutstyr og velg type
- Gjenta informasjon om viktigheten av riktig kosthold og fysisk aktivitet fra tidligere

Andre besøk (ved behandlingsstart)

- Fortsett med metformin inntil 2 500 mg/døgn, ev. start metformin dersom pasienten ikke allerede bruker det
- Seponer eventuell annen tablettbehandling
- Gi opplæring i injeksjonsteknikk
- Bestem startdose – en sikker startdose er samme antall enheter insulin som pasientens fastende blodglukose i mmol/l (fastende plasmaglukose = 10 mmol/l) – start med 10 enheter NPH-insulin ved sengetid (kl 22-24)
- Instruer i måling av fastende blodsukker hver morgen og justering av insulindosen (tab 2) inntil behandlingsmålet er nådd

Telefonkontakt etter 1-3 dager og deretter ukentlig til behandlingsmålet er nådd

Tredje besøk (uke 1-3)

- Diskuter resultatene av egenmålingene og dosejusteringene, vurder behandlingsmål
- Inspiser injeksjonssteder og kontroller injeksjonsteknikk
- Sett mål for blodsukkerkontrollen