

# Behandling och uppföljning av typ 2-diabetes

JOHAN FAGERUDD, MILLA ROSENGÅRD-BÄRLUND, PERTTI EBELING OCH JOHAN ERIKSSON

Syftet med behandlingen av typ 2-diabetes är att eliminera den ökade mortaliteten förknippad med sjukdomen, förhindra diabetesrelaterade komplikationer samt ge patienten ett symptomfritt liv med god livskvalitet (1). Behandlingen är inriktad på att minska den kardiovaskulära risken genom intensiv behandling av hyperglykemi, dyslipidemi och hypertension tillsammans med kontinuerlig fokusering på livsstilsfaktorer. Den moderna behandlingen av hyperglykemi avser att normalisera glukosmetabolismen utan hypoglykemier och utan att förvärra patientens övervikt. Under de senaste åren har läkemedelsarsenalen för typ 2-diabetes utökats, vilket allt oftare möjliggör skraddarsydd behandling av patienten. De nya preparaten är välkomna tillskott, då typ 2-diabetes till sin natur är en progressiv sjukdom.

## Allmänna målsättningar vid behandling av typ 2-diabetes

Diabetes är förknippad med en förhöjd risk för bl.a. kardiovaskulära sjukdomar. Effektiv och målinriktad behandling av hela spektret av kardiovaskulära riskfaktorer (hypergly-

kemi, hypertension, dyslipidemi, övervikt/obesitas samt livsstilsfaktorer som ohälsosam kost, fysisk inaktivitet och rökning) hos patienter med typ 2-diabetes minskar risken för hjärt- och kärlsjukdomar samt ökar den förväntade livslängden (2).

Om man separat analyserar interventioner som fokuserar på enskilda riskfaktorer är bilden inte lika klar. Intensiv behandling av hyperglykemi minskar risken för diabetesrelaterade mikrovaskulära komplikationer som diabetesnefropati, retinopati och neuropati (3, 4). Däremot verkar förhållandet mellan glukossänkande behandling och risken för hjärt- och kärlsjukdomar samt förtidig död vara mer komplicerat. Intensiv behandling av hyperglykemi hos patienter med relativt nydiagnostiserad diabetes verkar vara förknippad med gynnsam prognos (5, 6). Äldre patienter med långt gången diabetes verkar däremot inte dra samma nytta av glukossänkande behandling, utan de kan till och med löpa risk för ökad dödlighet som en följd av aggressiv antidiabetisk medicinerings (7). Detta kan bero på en ökad risk för hypoglykemier, som i sin tur ökar risken för t.ex. plötslig död bland patienter med existerande hjärtsjukdom. Målen för behandlingen av hyperglykemi är därför mer konservativa än tidigare, med en nivå av glykosylerat hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) under 53 mmol/mol (7 procent) som allmänt behandlingsmål (1). Av största vikt är dock ett individuellt behandlingsmål för varje diabetespatient.

### SKRIBENTERNA

**Johan Fagerudd** är docent i experimentell inre medicin och läkare under specialisering i inre medicin vid HNS/Mejlans sjukhus. Han är ansvarig läkare för Doctagon LiveWell.

**Milla Rosengård-Bärlund**, MD, är forskare vid Folkhälsans forskningscentrum. Hon är specialist i inre medicin och läkare under specialisering i endokrinologi vid HUCS Gastrocentrum.

**Pertti Ebeling** är docent och specialist i inre medicin och har specialkompetens i diabetesvård. Han är klinisk lärare vid Helsingfors universitet.

**Johan Eriksson** är professor i allmänmedicin vid Helsingfors universitet och överläkare vid HNS. Han är specialist i inre medicin och allmänmedicin. Han är programchef vid Folkhälsans forskningscentrum för forskningsprogrammet Folkhälsoforskning och ordförande för läkarrådet inom Diabetesförbundet i Finland.

Behandlingen av dyslipidemi hos patienter med diabetes är inriktad på reduktion av LDL-kolesterolet (Tabell I). I de flesta fall är medicinering nödvändig och statiner är förstahandspreparat. Bevisen för en gynnsam effekt av en sänkning av LDL-kolesterolet är väldokumenterade (8). Däremot verkar medicinska interventioner som höjer HDL-kolesterolet (9), det vill säga fibrater (10), inte spela någon större roll. Behandlingsmålet för blodtryck hos diabetiker är < 140/80 mmHg (Tabell I) eftersom alltför aggressiv blodtrycksbehandling inte visat sig medföra någon nytta, men däremot ökad risk för biverkningar (11).

### Medicinsk behandling av hyperglykemi

Behandlingen av hyperglykemi vid typ 2-diabetes har utvecklats snabbt de senaste åren. Den moderna behandlingen syftar till att sänka glukoshalten utan att orsaka patienten viktökning eller hypoglykemier.

De nuvarande antidiabetiska preparaten är schematiskt presenterade i Tabell II (preparat i tablettform) och Tabell III (injektionspreparat). Samtliga preparat har ungefär lika stor effekt på HbA<sub>1c</sub>, förutom insulinpreparaten vars glukossänkande potential är störst.

### Biguanider

Till biguanidgruppen hör *metformin* (500–3000 mg/dygn delat på 1–3 doser), det odiskutabla förstahandspreparatet vid behandling av typ 2-diabetes (Figur 1). Metformin har använts i Finland i över 50 år och är den enda diabetesmedicinen som förknippats med minskad kardiovaskulär mortalitet (6). Dessutom verkar metformin ha en skyddande effekt mot cancer (12).

Metforminets glukossänkande effekt kommer i första hand via förbättrad insulinkänslighet i lever och muskler. Metformin orsakar vanligen inte hypoglykemier och vikteffekten är neutral. Gastrointestinala biverkningar i form av illamående, gasbesvär och diarré är vanliga och hos 10–15 procent av patienterna så pass svåra att behandlingen inte kan fortsättas. De gastrointestinala bieffekterna kan resultera i B<sub>12</sub>-vitaminbrist, vilket bör observeras speciellt vid behandling av den geriatriska patienten.

Metformin bör inte användas vid svår njursvikt, eftersom preparatet i sin helhet utsöndras i urinen. En sällsynt, men potentiellt livsfarlig biverkning är laktatacidos (13). Risken för laktatacidos är ökad hos patienter med njursvikt som dessutom utsätts för vävnadshypoxi t.ex. i samband med allvarlig stör-

Tabell I: Allmänna behandlingsmål vid typ 2-diabetes (Rekommendation för god medicinsk praxis 2013).

Delområde	Parameter	Behandlingsmål	Att notera
Hyperglykemi	HbA <sub>1c</sub>	< 53 mmol/mol (7.0%)	Individuella behandlingsmål kan variera (hypoglykemitendens, vikt, ålder, yrke)
	Fasteblodglukos	< 7 mmol/l	
	Glukosnivå efter måltid	< 10 mmol/l	
Lipider	LDL-kolesterol	< 2,5 mmol/l	Primärprevention
		< 1,8 mmol/l	Sekundärprevention, högriskpatient <sup>1</sup>
Blodtryck	Systoliskt	< 140 mmHg	Individuella behandlingsmål kan variera (ålder, komorbiditet)
	Diastoliskt	< 80 mmHg	
Kost	Undvikande av hårda fetter, vitt socker, sädeslag med dåligt näringsvärde, rikligt saltintag och fiberfattig föda		
Viktkontroll	Individuella mål, gärna med sikte på moderat viktning (5 %). Övervägande av obesitaskirurgi (BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> )		
Motion	Regelbunden motion (lätt/måttligt belastande motion 30–45 minuter minst 3–4 gånger i veckan)		
Rökning	Avvänjning		
Alkohol	Undvikande av rikligt alkoholbruk		

<sup>1</sup>Mikroalbuminuri eller andra betydande kardiovaskulära riskfaktorer

ning av de vitala kroppsfunktionerna (septisk infektion, kardiogen chock eller liknande). God klinisk praxis är därför att inte påbörja metformin som ny behandling hos diabetespatienter med måttligt nedsatt njurfunktion (estimerad glomerulär filtrationshastighet eGFR < 45–60 ml/min). En patient som tidigare tolererat metformin väl och som under behandlingen utvecklar måttlig njursvikt (eGFR 30–60 ml/min) bör handläggas individuellt. Behandlingen kan vanligen fortsättas med reducerad dos om patienten responderat bra på behandlingen, inte har hjärtsvikt och är måttlig med alkohol. Metformin bör inte användas hos patienter med svår njursvikt (eGFR < 30 ml/min) och bör sättas ut hos patienter med allvarlig, akut sjukdom som kräver sjukhusvård även om njurfunktionen är normal.

### Sulfonylurea (SU) och glinider

*Glimepirid* (1–6 mg 1 x 1) och *glipizid* (2,5–30 mg/dygn delat på 1–2 doser) är SU-preparat, vars glukossänkande effekt kommer via stimulans av den endogena insulinproduktionen. SU-preparaten, som använts i Finland sedan 1970-talet, har en markant effekt på glukosnivån och effekten är omedelbar. Risken för hypoglykemier är relativt stor, en risk som ökar ytterligare vid njursvikt och hög ålder. SU-preparat bör därför undvikas hos äldre. Dessutom tenderar vikten att öka. På grund av dessa egenskaper har SU en allt mindre roll i behandlingen av hyperglykemi i Finland (Figur 1). I ett globalt perspektiv har SU-preparaten fortfarande en mycket stor roll i behandlingen av typ 2-diabetes.

*Repaglinid* (0,5–4 mg vid varje huvudmål) representerar glinider, vars verkningsmekanism liknar den för SU. Glinider är kortverkande måltidstabletter, som kan orsaka hypoglykemier, men de är vanligen kortvariga. En fördel med glinider är att de inte ackumuleras vid njursvikt, men behandlingen leder ofta till viktökning. Ett annat problem är att läkemedlet ska tas i samband med samtliga måltider.

### Glitazoner

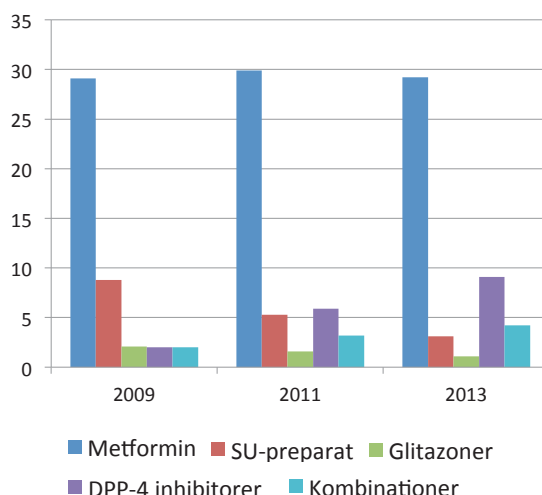
I Finland har glitazoner använts för behandling av hyperglykemi sedan 1990-talet. Glitazoner verkar främst genom att de påverkar insulinkänsligheten i lever, muskler och fettvävnad. De leder ofta till en minskad

grad av fettansamling i levern, vilket ofta förekommer hos typ 2-diabetespatienter med övervikt. Läkemedelsgruppen hade tidigare flera molekyler i kliniskt bruk, men levertoxicitet (troglitazon) och en eventuell ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar (rosiglitazon) har lett till att det enda tillgängliga preparatet i dag är *pioglitazon* (15–45 mg 1 x 1).

Glitazonernas glukossänkande effekt kommer ofta långsamt under loppet av 2–6 månader. I första hand sjunker fasteblodglukosen och oftast sjunker även levertransaminasernas (ALAT) nivå som en följd av minskad fetthalt i levern. Glitazonbehandling leder sällan till hypoglykemier, men orsakar ofta viktökning. Vätskeretention med lindrig anemi som följd ses ofta vid glitazonbehandling och läkemedelsgruppen är kontraindicerad vid hjärtsvikt och används ogärna vid svår njursvikt. Glitazoner har associerats med ökad risk för osteoporos främst hos kvinnor. Dessa potentiella biverkningar har gjort att bruket av denna läkemedelsgrupp har minskat (Figur 1).

### DPP-4-hämmare (gliptiner)

Vid intag av föda utsöndras bl a inkretinhormonet GLP-1 (glucagon like peptide-1) ur tarmkanalens L-celler. GLP-1 har en mångfacetterad effekt på flera organsystem (Figur 2). Påverkan på glukosmetabolismen



**Figur 1.** Antal recept på perorala diabetesmediciner per läkare per år i Finland enligt statistik från Folkpensionsanstalten (15). Mellan åren 2009 och 2013 minskade användningen av SU-preparat och glitazoner, medan användningen av DPP-4-hämmare ökade. De mest använda kombinationspreparaten är metformin + DPP-4-hämmare.

syftar till att normalisera blodets glukoshalt. GLP-1 stimulerar biosyntesen av insulin och inhiberar utsöndringen av glukagon, men bara om glukoshalten i blodet är förhöjd. Diabetes karakteriseras av försämrad respons på GLP-1 och andra inkretinhormoner.

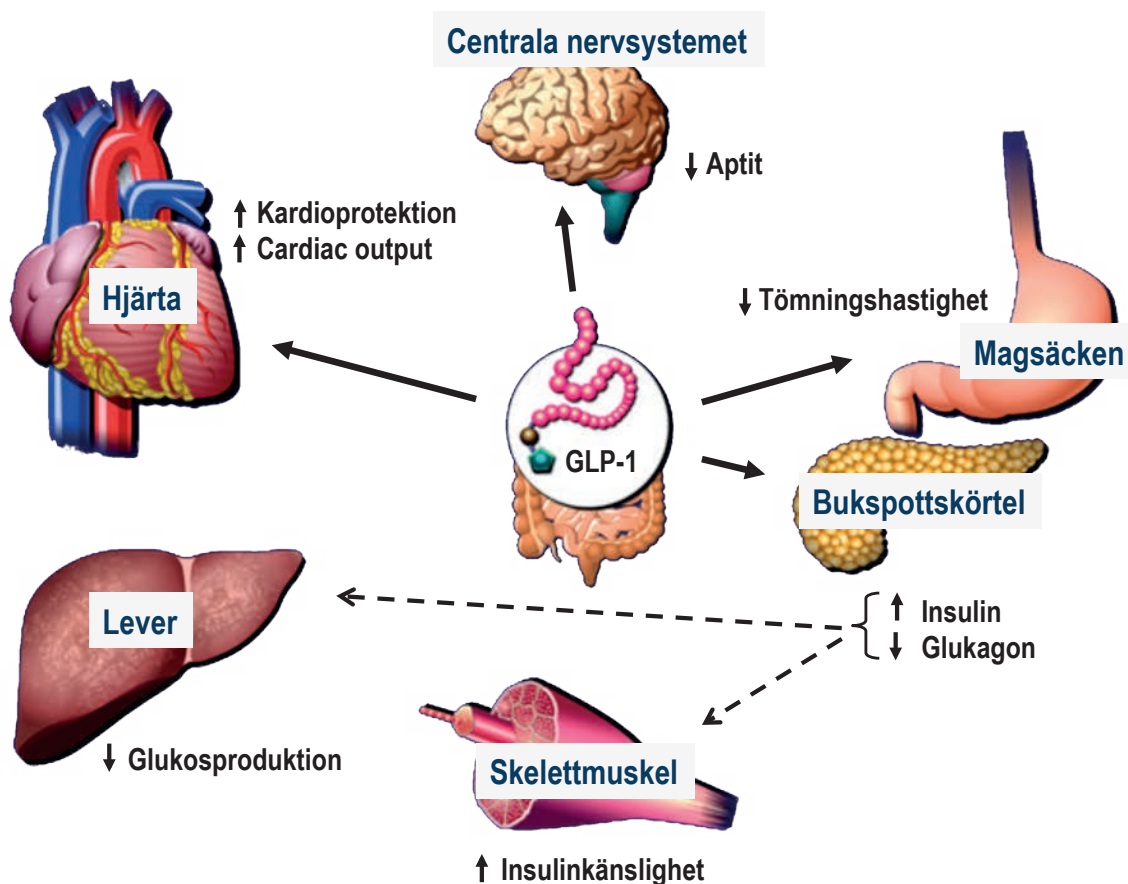
GLP-1 bryts snabbt ner i kroppen av dipeptidylpeptidasenzymet 4 (DPP-4) och lämpar sig därför inte som sådant som antidiabetisk medicin. Däremot finns fem perorala DPP-4-hämmare (gliptiner) tillgängliga i Finland (Tabell II). Som en följd av DPP-4-hämningen förstärks GLP-1 effekten.

Gliptinernas effekt är fysiologisk; de är viktneutrala och orsakar inte hypoglykemier eftersom deras verkan på insulin- och glukagonutsöndringen är markant då glukoshalten i blodet är förhöjd, men avtar då glukoshalten normaliseras. Hypoglykemier kan dock förekomma om gliptiner kombineras med andra preparat med hypoglykemitendens. Effekten på glukosmetabolismen är måttlig. Dosen är vanligen konstant (*sitagliptin* 100 mg 1 x 1, *vildagliptin* 50 mg 1 x 2, *saxagliptin* 5 mg

1 x 1, *linagliptin* 5 mg 1 x 1, *alogliptin* 25 mg 1 x 1), men bör, förutom vid behandling med linagliptin, justeras vid njursvikt. Gliptinerna är väl tolererade med ett biverkningspektrum som i stort är detsamma som hos placebo. På senare tid har en ökad förekomst av hjärtsvikt rapporterats hos patienter behandlade med saxagliptin, men den kliniska betydelsen av fyndet är fortfarande oklar (14).

### SGLT2-hämmare

Det senaste tillskottet vid behandling av typ 2-diabetes är SGLT2-inhibitorer. På den finländska marknaden finns *dapagliflozin* (5–10 mg 1 x 1) och *empagliflozin* (10–25 mg 1 x 1). SGLT2-hämmarna inhiberar i första hand natrium-glukoskotransportern 2 (SGLT2) i njurens proximala tubulus. Glukos filtreras fritt i glomerulus, men reabsorberas fullständigt i tubulus så länge glukoshalten i plasma understiger 10 mmol/l. Ett undantag är individer med renal glukosuri, som har glukos i urinen trots normal plasmaglukoshalt.



Figur 2. Inkretinhormonernas påverkan på olika organsystem.

SGLT2-hämmarna orsakar ett tillstånd jämförbart med renal glukosuri. Inhibitionen gör att utsöndringen av glukos i urinen ökar med en viktsänkande effekt som följd. Inhibitionen påverkar inte insulinhalten och orsakar därför inga hypoglykemier. Glukosurin ökar risken för urinvägsinfektioner och svampinfektioner i underlivet och ska inte användas vid njursvikt (Tabell II). Glukosurin kan leda till osmotisk diures och hypovolemi speciellt hos patienter med labil hemodynamik. Till skillnad från övriga perorala diabetespreparat är SGLT2-hämmare inte specialersatta vid behandling av diabetes (december 2014).

### GLP-1-analoger

GLP-1-analogerna är alla modifierade GLP-1-molekyler, vilket gör dem resistent för DPP-4-enzymets inhiberande verkan. GLP-1-analogernas verkan är farmakologisk och effekten på inkretinhormonsystemet (Figur 2) mera markant.

GLP-1-analogerna administreras subkutant och orsakar i likhet med gliptiner ingen hypoglykemitendens, eftersom den insulinstimule-

rade effekten bara uppstår i samband med hyperglykemi. Däremot har de en generell viktsänkande effekt på ungefär tre kilo, som dock varierar individuellt: var fjärde patient som påbörjar GLP-1-analog minskar inte i vikt, medan var fjärde går ner betydligt mer än medeltalet. GLP-1-analoger minskar aptiten och påverkar tarmens och magsäckens motilitet, vilket också resulterar i de vanligaste biverkningarna, nämligen illamående och kräkningar. Biverkningarna är vanligen mest markanta i början av behandlingen och ses oftare med kortverkande GLP-1-analoger. Liraglutid doseras en gång dagligen (0,6–1,8 mg/dygn), medan det finns både ett kortverkande (5–10 µg 2 gånger dagligen) och ett ultralångverkande (2 mg 1 x 1/vecka) preparat av exenatid. Då de långverkande GLP-1-analogerna mest sänker fastglukoshalten, har lixisenatid (10–20 µg en gång dagligen) och exenatid (5–10 µg 2 gånger dagligen) en större effekt på glukoshalten efter måltid.

GLP-1-analogerna rekommenderas inte vid svår njursvikt. Det kortverkande preparatet av exenatid kan användas på full dos ner till eGFR > 50 ml/min och på halverad dos vid

Tabell II: Behandling av hyperglykemi – preparat i tablettform.

Preparat	Hypoglykemirisk (+/-)	Vikteffekt <sup>1</sup> (+/N/-)	Användning vid njursvikt (eGFR <sup>2</sup> 60–30/<30 ml/min)	Möjliga kombinationer	Att notera
Metformin	-	N	±/-	Alla	GI-biverkningar, B12-vitaminbrist
Glimepirid	++	++	-/-	Inte med glinid	Kan orsaka allvarliga hypoglykemier
Glipizid	++	++	-/-	Inte med glinid	Kan orsaka allvarliga hypoglykemier
Repaglinid	+	+	+/-	Inte med sulfonylurea	Tas vid måltider
Pioglitazon	-	++	±/-	Inte med SGLT2-hämmare	Kontraindikation: hjärtsvikt (vätskeretention)
Sitagliptin	-	N	+/ <sup>3</sup>	Alla	
Vildagliptin	-	N	+/ <sup>3</sup>	Alla	
Saxagliptin	-	N	+/ <sup>3,4</sup>	Alla	
Linagliptin	-	N	+/+	Alla	
Alogliptin	-	N	+/ <sup>3</sup>	Alla	
Dapagliflozin	-	-	-/-	Inte med pioglitazon	Urinvägs- och underlivsinfektioner.
Empagliflozin	-	-	+ <sup>5</sup> /-		Urinvägs- och underlivsinfektioner.

<sup>1</sup>Vikteffekt: + ökande, N neutral, - sänkande. <sup>2</sup>eGFR: estimerad glomerulär filtrationshastighet. <sup>3</sup>Reducerad dos vid njursvikt. <sup>4</sup>Inte vid dialys. <sup>5</sup>Rekommenderas ej vid eGFR < 45 ml/min.

eGFR 30–50 ml/min. Liraglutid utsöndras inte via njurarna och kan användas vid medelsvår njursvikt (eGFR > 30 ml/min).

### Insulin

Insulinbehandling är fortfarande central i behandlingen av patient med typ 2-diabetes. Hos många patienter med långvarig sjukdom räcker inte tablettens effekt utan man är tvungen att sätta in insulinbehandling. Typ 2-diabetiker med en sjukdomsbild med drag av typ 1-diabetes (avsaknad av markant övervikt och/eller mätbara glutamatdekarboxylas-antikroppar (GAD)) eller med grav hyperglykemi redan vid diagnos behöver ofta insulinbehandling i ett tidigt skede. Insulinbehandling har den allra största glukossänkande potentialen av de antidiabetiska behandlingsalternativen, men är också förknippad med ofördelaktig viktpåverkan och hypoglykemisk (Tabell III). Fördelar med insulinbehandling är avsaknaden av läkemedelsinteraktioner och andra biverkningar än de som är direkt relaterade till glukosmetabolismen. Insulinpreparaten kan användas vid alla grader av njursvikt. Insulin är också det enda diabetespreparatet som utan förbehåll kan användas under akut sjukdom som kräver sjukhusvård.

Insulinbehandling kan kombineras med alla andra antidiabetiska preparat. I praktiken

undviker man dock kombinationsbehandling med glitazoner (kraftig viktökning) och preparat med uttalad risk för hypoglykemier. Kombinationsbehandling med metformin är standard, eftersom metformin motverkar insulininducerad viktökning och gör att patienten klarar sig med mindre insulindos. Insulin kan med fördel kombineras med DPP-4-hämmare, SGLT2-hämmare och GLP-1-analoger.

*NPH-insulin* (t.ex. Protaphane) var tidigare standardpreparat vid behandling av typ 2-diabetes. NPH-insulinet har en verkningsstid på ungefär 16 timmar och den maximala glukossänkande effekten kommer efter cirka 6 timmar. Vid dosering på kvällen infaller den maximala effekten på efternatten, risken för nattliga hypoglykemier är därför reell.

Det har därför funnits ett behov av utveckling av insulinanaloger som har en jämnare och längre och därmed mera fysiologisk effekt på glukosmetabolismen. I dagens läge finns två långverkande insulinanaloger, *glargin- och detemirinsulin*. I kliniskt bruk har båda preparaten en mindre risk för hypoglykemier än NPH-insulin. De långverkande insulinanalogerna har fått en förstahandsroll i den moderna behandlingen av typ 2-diabetes när insulinbehandling är indicerad. En ny ultralångverkande insulinanalog, *degludecinsulin*, finns redan nu på apoteken, men preparatet

Tabell III: Behandling av hyperglykemi – preparat i injektionsform.

Preparat	Hypoglykemisk (+/-)	Vikteffekt <sup>1</sup> (+/N/-)	Bruk vid njursvikt (eGFR <sup>2</sup> 60-30/<30 ml/min)	Möjliga kombinationer
GLP-1-analoger				
Liraglutid	-	--	+/-	Alla
Exenatid (x 2/d)	-	--	+ <sup>3</sup> /-	Alla
Exenatid (x 1/v)	-	--	-/-	Alla
Lixisenatid	-	--	+ <sup>3</sup> /-	Alla
Långverkande insulin				
NPH-insulin	++	++	+/+	Alla
Långverkande insulinanaloger				
Detemirinsulin	+	++	+/+	Alla
Glargininsulin	+	++	+/+	Alla
Degludecinsulin <sup>4</sup>	+-	++	+/+	
Kortverkande insulinanaloger				
Aspartinsulin	++	++	+/+	
Lisproinsulin	++	++	+/+	
Glulisinsulin	++	++	+/+	

<sup>1</sup>Vikteffekt: + ökande, N neutral, - sänkande. <sup>2</sup>eGFR: estimerad glomerulär filtrationshastighet. <sup>3</sup>Reducerad dos vid njursvikt. <sup>4</sup>Minskad risk för nattliga hypoglykemier; ingen FPA-ersättning (december 2014).

saknar än så länge läkemedelsersättning via FPA. Preparatet har en verkningsstid på upp till 40 timmar och risken för speciellt nattliga hypoglykemier verkar vara mindre än med övriga långverkande insuliner och insulinanaloger.

Behandling med multipla insulininjektioner, enligt behandlingen av typ 1-diabetes, har nuförtiden en allt mindre roll vid typ 2-diabetes. Behandlingsformen innebär att en långverkande insulinanalog kombineras med injektioner av kortverkande insulinanaloger (Tabell III) vid huvudmåltiderna. Behandlingen kan ges med separata injektioner, men det finns också kombinationspreparat med ett förhållande mellan snabb- och långverkande insulinanaloger på 30:70 eller 50:50. Jämfört med standardbehandling, en långverkande insulinanalog i kombination med peroral preparat, är multipla insulininjektioner förknippade med viktökning och en ökad risk för hypoglykemier.

### Uppföljning av typ 2-diabetespatienten

En patient med typ 2-diabetes bör i allmänhet följas upp med 3–6 månaders mellanrum (1). En del av kontrollerna kan med fördel överföras till en sköterska med specialkompetens på området och en del patienter med lindrig sjukdom klarar sig med kontroller med 6–12 månaders mellanrum. En gång per år bör varje typ 2-diabetespatient få en mera omfattande evaluering.

I samband med varje uppföljningsbesök (vanligen med 3–6 månaders mellanrum) bör man bedöma hur väl patienten har genomfört egenvården. Det är skäl att gå genom patientens egna mätningar av vikt, glukoshalt och blodtryck. Dessutom bör man gärna väga patienten på mottagningen och gå genom hur väl livsstilsbehandlingen (kost, motion) lyckats sedan senaste kontroll. För att livsstilsbehandlingen ska vara effektiv behövs fortgående ansträngningar från patientens sida och uppföljningen syftar här till att identifiera eventuella motivationsproblem och stödja patienten. Man bör mäta HbA<sub>1c</sub> och samtidigt utvärdera patientens tendens till hypoglykemier. Hos patienter med injektionsbehandling är det bra att inspektera injektionsställena för eventuella förhårdnader och andra hudförändringar. Dessutom bör man ta till vara varje tillfälle att undersöka fötterna på en patient med förhöjd risk för diabetiska fotkomplikationer (tidigare sår el-

ler infektioner, nedsatt känsel, felställningar eller försämrad blodcirkulation i fötterna).

En mera omfattande kontroll görs en gång årligen på en läkarmottagning. De ovan nämnda undersökningarna kompletteras då med monitorering av eventuella njurkomplikationer (plasmanivån av kreatinin, natrium och kalium samt mikroalbuminuri, dvs. ett kvantitativt mått på albuminutsöndringen i urinen). Undersökning av blodbilden hör också till. I den kliniska undersökningen mäts puls och blodtryck gärna i såväl sittande som stående ställning, samtidigt som man undersöker fötterna visavi tecken på sår, förhårdnader, felställningar, nedsatt blodcirkulation (palpation av fötternas pulser) eller perifer neuropati (test med 10 g monofilament, nedsatt vibrationskänslighet eller avsaknad av akillesreflex).

Ytterligare undersökningar görs med 1–3 års mellanrum med grundregeln att avvikaande fynd föranleder tätare uppföljning. Till dessa hör ögonbottenundersökning (helst med fotografering av ögonbottenarna), leverns alaninaminotransferas (ALAT) för screening av fettlever, lipider (plasmahalten av total-, HDL-, LDL-kolesterol och triglycerider) samt EKG. Om patientens fysiska prestationsförmåga försämras är det skäl att överväga vidare kardiologiska undersökningar, i första hand i form av ett belastnings-EKG.

### Patientfall

Patienten är en 73-årig kvinna, som bor med sin man på ett serviceboende. Patienten är själv i relativt gott skick både fysiskt och psykiskt och rör sig självständigt med rullator även utomhus. Patienten har lidit av övervikt hela sitt vuxna liv och har sedermera utvecklat knäartros, typ 2-diabetes, förhöjt blodtryck, kransartärsjukdom och hjärtsvikt. Dessutom lider patienten av gikt och astma.

Patientens största subjektiva problem är smärta i vänster knä beroende på svår artros. Smärtorna försämrar livskvaliteten avsevärt trots regelbunden smärtmedicinering. Patienten har remitterats till en ortoped, som bedömt att vänster knä är moget för en knäprotesoperation, men samtidigt ansett ingreppet kontraindicerat p.g.a. patientens övervikt (längd 150 cm, vikt 83 kg, BMI 36,8 kg/m<sup>2</sup>).

Laboratorieresultat: HbA<sub>1c</sub> 62 mmol/mol (7,9 %), plasmakreatinin 114 µmol/l. Urin-stix: leukocyter -, protein +++, hb -, nitriter -. Blodglukoshalten på morgonen (fastevärde) 3,3–6,6 mmol/l, före måltiderna 6,2–12,4 mmol/l.

Medicinering: Levemir (detemirinsulin) 60 + 50 IE, Novorapid (aspartinsulin) 20 IE x 2 vid lunch och middag, Furesis 40 mg 3 x 2, Spiresis 25 mg 1/2 x 1, Zanidip 20 mg 1 x 1, Bisoprolol 5 mg 1 x 1, Isangina depot 50 mg 1 + 1/2, Cozaar 100 mg 1 x 1, Norspan 5 µg/24 h 1 x 1.

På din mottagning konstaterar du en mentalt pigg dam som rör sig med rollator. Hon berättar utförligt om besvären i vänster knä och om svårigheterna att gå ner i vikt. Vad gör du?

### Patientfall – svar

Du konstaterar att patientens huvudproblem vad gäller diabetesmedicineringen (multipla insulininjektioner) är att den kraftigt motverkar hennes mål att gå ner i vikt samtidigt som den potentiellt utsätter patienten för hypoglykemier. På grundval av det förhöjda kreatininvärdet beräknar du den estimerade glomerulära filtrationen (eGFR = 41 ml/min) och konstaterar att patienten lider av medelsvår njursvikt. Du överväger att avsluta måltidsinsulininjektionerna, men tar dig först en funderare på vilka diabetesmediciner de facto kan användas.

*Metformin* skulle annars vara ett gott val (motverkar viktökningen orsakad av insulin), men bör inte påbörjas på grund av njursvikten. *Sulfonylurean* och *glinider* är nog inte mycket bättre än måltidsinsulin vad gäller både viktökning och hypoglykemitendens, så du drar ett streck också över dem. *Pioglitazon* kan också leda till markant viktökning tillsammans med insulin och är kontraindicerad vid hjärtsvikt. Däremot verkar en *DPP-4-hämmare* attraktiv: den är viktneutral och kan användas vid njursvikt. Det är kanske i alla fall bäst att undvika saxagliptin, som åtminstone i teorin inte är lämplig p.g.a. patientens hjärtsvikt. Hur vore det med en *SGLT2-hämmare* – de har ju en viktsänkande effekt? Tyvärr är de kontraindicerade vid den här graden av njursvikt. Dessutom har patienten en så pass labil hemodynamik och behandlas med stora doser diuretika att en *SGLT2-hämmare* inte heller är ett gott val. En *GLP-1-analog* verkar däremot mycket lovande, då de alla med undantag av det preparat av exenatid som injiceras en gång per vecka (Bydureon) kan användas hos en patient med medelsvår njursvikt.

Då det hela verkar lite komplext väljer du ännu att konsultera din kollega diabetologen. Du presenterar din syntes ovan, och han

låter faktiskt ganska imponerad. Han rekommenderar att aspartatinsulinet avslutas. Med tanke på att patienten verkligen är motiverad att gå ner i vikt rekommenderar han en *GLP-1-analog*. Då patienten tidvis haft låg fasteglukoshalt bör man också minska dosen av långverkande insulin, men det är osannolikt att patienten klarar sig helt utan insulin.

I praktiken: 1. Avsluta aspartatinsulin. 2. Minska detemirinsulindosen till 75 IE 1 x 1 på morgonen (50 procent av den totala dygnsdosen insulin). 3. Påbörja t.ex. liraglutid, inledningsdos 0,6 mg 1 x 1, efter en vecka höjs dosen till 1,2 mg 1 x 1 om patienten mår bra. 4. Fasteglukoshalten bör mätas varje morgon och insulindosen justeras för att nå ett mål på 5–8 mmol/l.

**Johan Fagerudd**

[johan.fagerudd@doctagon.fi](mailto:johan.fagerudd@doctagon.fi)

**Milla Rosengård-Bärlund**

[milla.rosengard-barlund@helsinki.fi](mailto:milla.rosengard-barlund@helsinki.fi)

**Pertti Ebeling**

[pertti.ebeling@hus.fi](mailto:pertti.ebeling@hus.fi)

**Johan Eriksson**

[johan.eriksson@helsinki.fi](mailto:johan.eriksson@helsinki.fi)

*Bindningar:*

*Johan Fagerudd:*

*Föreläsningsarvoden: MSD, GSK, Novartis,*

*Novo Nordisk, AstraZeneca*

*Kongressresor: Janssen-Cilag, Sankyo*

*Pharma, MSD, GSK, Novo Nordisk, Lilly*

*Aktieinnehav: Doctagon Ab*

*Milla Rosengård-Bärlund:*

*Föreläsningsarvoden: Sanofi, Eli Lilly*

*Kongressresor: Eli Lilly, Novo Nordisk,*

*Sanofi-Aventis, Boehringer Ingelheim*

*Pertti Ebeling: Inga bindningar*

*Johan Eriksson:*

*Föreläsningsarvoden: MSD, Novo Nordisk,*

*AstraZeneca, Orion, Takeda, BI, Eli Lilly*

*Kongressresor: Janssen-Cilag, MSD, GSK,*

*Novo Nordisk, Takeda*

### Referenser

1. Diabetes. God medicinsk praxis 12.9.2013. Finländska Läkarföreningen Duodecim, Föreningen för invärtesmedicin i Finland samt Diabetesförbundets läkarråd.
2. Gaede P, Lund-Amdersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
3. UKPDS 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;352:837–853.



- 
4. ADVANCE Collaborative Study Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers S, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
  5. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS 80). *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
  6. UKPDS Study Group. Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
  7. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
  8. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
  9. The HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212.
  10. The FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1.
  11. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85.
  12. Kourelis TV, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol* 2012; 29:1314-27.
  13. Varpula M, Korhonen A-M, Skrifvars M, Peltonen S, Kuitunen A. Käypä hoito ei käy kaikille – metformiini ja maitohapposidoosi. *Duodecim* 2008; 124:1128-32.
  14. Standl E, Erbach M, Schnell O. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibition and heart failure: class effect, substance-specific effect, or chance effect? *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2014; 16:353.
  15. [http://raportit.kela.fi/ibi\\_apps/WFServlet](http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet) [http://raportit.kela.fi/ibi\\_apps/WFServlet](http://raportit.kela.fi/ibi_apps/WFServlet)

---

## Summary

### ***Treatment and follow-up of type 2 diabetes***

*Treatment of type 2 diabetes aims at eliminating the disease-specific excess mortality, to prevent diabetic late-complications, and to enable a life free of symptoms and of normal quality. The intervention focuses on lowering of cardiovascular risk by treatment of hyperglycemia, dyslipidemia, and hypertension in addition to continuous modification of life-style factors. Modern treatment of hyperglycaemia lowers blood-glucose level without elevating risk of hypoglycaemia and weight gain. Therapeutic options for type 2 diabetes have recently increased, thereby enabling a higher degree of tailor-made treatment. Novel therapeutic agents are indeed vital, because of type 2 diabetes' progressive nature.*