

Farmakologisk behandling av typ 2-diabetes

JOHAN FAGERUDD OCH ROBERT BERGHOLM

Behandlingen av typ 2-diabetes har aldrig varit så intressant som den är nu. Den skräddarsys enligt patientens riskprofil, med multifaktoriell behandling av glukos, lipider och blodtryck för att minimera risken för diabetesrelaterade följsjukdomar. En förutsättning för en högkvalitativ vård är en kontinuerligt vårdrelation, där patientens individuella vårdplan utgör ryggraden i behandlingen. Modern behandling särskiljer typ 2-diabetespacienter med extra hög kardiovaskulär risk, definierad som diagnostiserad artärsjukdom eller tecken på hjärt- eller njursvikt. Dessa patienters prognos kan förbättras avsevärt med två olika läkemedelsgrupper, GLP-1-receptoranaloger och SGLT2-hämmare. Dessa läkemedel har en skyddande effekt, som är oberoende av glukosnivån, och bör utgöra stommen i läkemedelsbehandlingen i detta patientsegment. En annan avgörande förändring är betoningen på diabetesbehandlingens vikteffekt. Den typiska typ 2-diabetespacienten lider av övervikt och övervikten kan med fog betraktas som den underliggande patologin. Modern farmakologisk handläggning av en typ 2-diabetespacient med övervikt strävar efter att underlätta patientens viktneđgång med rätt val av läkemedel. Även i detta avseende spelar GLP-1-receptoranaloger och SGLT2-hämmare en nyckelroll. Insulinets roll vid behandling av typ 2-diabetes minskar i takt med de nya medicinernas frammarsch, men är fortfarande central hos patienter med markant nedsatt egen insulinproduktion eller otillräcklig respons på övrig behandling.

Inledning: Patientfall

En 59-årig man med typ 2-diabetes sedan åtta år tillbaka kommer för årskontroll av sin diabetes. Pacienten har konstaterats ha en diffus kransartärsjukdom med moderata förträngningar i tre olika kärl, dock utan behov av invasiva behandlingsåtgärder. Pacienten har

kroniskt förmaksflimmer och dessutom har man utrett förhöjda levervärden, med fettleverfynd i ultraljudsundersökning av buken.

Pacientens albuminuri har varit lindrigt förhöjd under de fem senaste åren med den senaste albumin/kreatinin-kvoten i urinen på 4,7 mg/mmol (normalvärde < 3). Pacienten har måttlig bakgrundsretinopati och nedsatt monofilamentkänsl i båda fötterna, även om fötternas blodcirkulation är normal och huden hel.

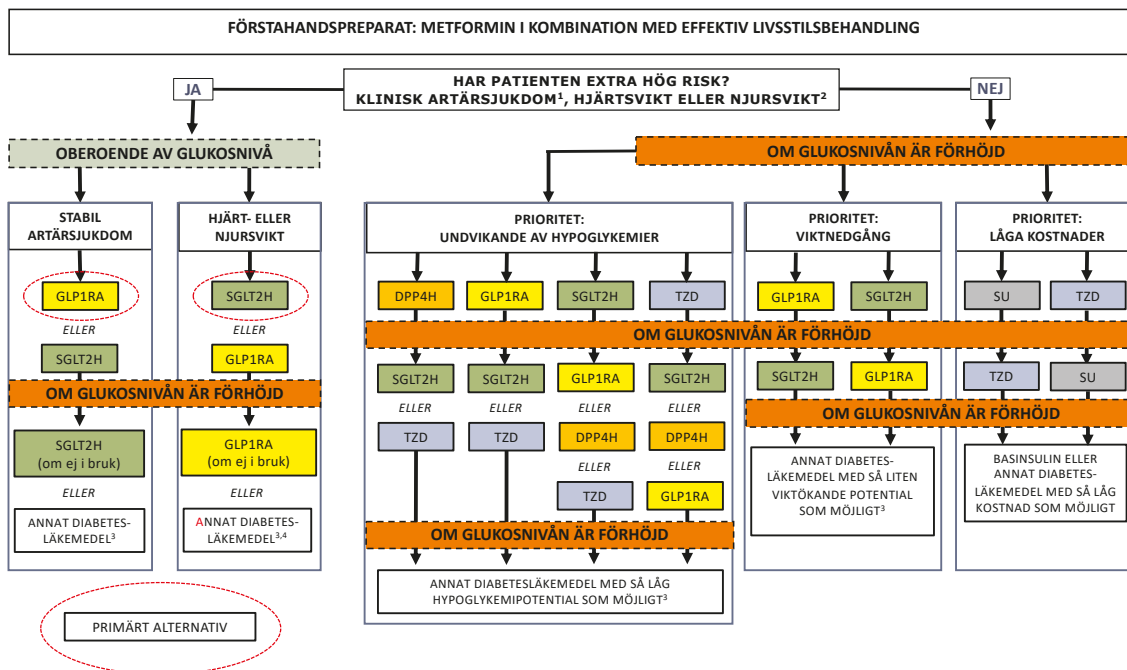
Pacientens kroppsmasseindex (BMI) är 33 kg/m² och vikten har varit stabil. Njurfunktionen är normal (P-kreatinin 71 umol/l, GFR 98 ml/min/1,73 m²). Medeltalet på fasteglukosnivån ligger kring 9 mmol/l utan värden under 5 mmol/l och patienten har inte heller symtom tydande på hypoglykemier. Medelblodtrycket är 130–135/80–90 mmHg. Valda laboratorieanalyser ger följande resultat: HbA1c 52 mmol/mol, LDL-kolesterol 2,1 mmol/l, ALAT 94 U/l.

Pacientens medicinering är följande: insulin glargin 100 enheter 1 x 1 på morgonen, sitagliptin 100 mg 1 x 1, metformin 1000 mg 1 x 2, dabigatran 150 mg 1 x 2, bisoprolol 5 mg 1 + ½, lerkamidipin 20 mg 1 x 1, kandesartan 16 mg 1 x 1, atorvastatin 40 mg 1 x 1.

SKRIBENTERNA

Johan Fagerudd är specialist i inre medicin, medicine doktor och docent i experimentell inre medicin. Han är ansvarig läkare för tjänsten eDiabetes på Pihlajalinnas distansmedicinska enhet. eDiabetes är en virtuell diabetesklinik, som sköter patienter på distans inom primärvården i sju olika städer eller kommuner i Finland och på en vårdcentral i Sverige.

Robert Bergholm är specialist i inre medicin och medicine doktor. Han är ansvarig läkare för tjänsten eCardio på Pihlajalinnas distansmedicinska enhet. eCardio är en virtuell klinik, som sköter patienter med kardiovaskulära sjukdomar på distans inom primärvården i två olika städer eller kommuner i Finland.



Figur 1: Anpassad efter behandlingsrekommendationen ADA/EASD 2019 för glukossänkande medicinering vid typ 2-diabetes (7). Förkortningar: DPP4H = DPP4-hämmare, GLP1RA = GLP-1-receptoranalog, SGLT2H = SGLT2-hämmare, SU = sulfonylurea (glimepirid), TZD = tiazolidindion (pioglitazon). ¹Klinisk artärsjukdom eller annan högriskpatient (ålder ≥ 55 år och vänsterkammahypertrofi eller mera än 50 % stenosis i en kransartär, en karotisartär eller en nedre extremitetsartär). ²Hjärtsvikt (vänster kammars ejektionsfraktion < 45 %), njursvikt (glomerulär filtrationshastighet 30–60 ml/min/1,73 m²) eller förhöjd albuminuri (U-Albumin/Kreatinin > 3 mg/mmol). ³Ej DPP4-hämmare om GLP-1-receptoranalog används. ⁴Ej saxagliptin vid hjärtsvikt.

Hur ser patientens vårdplan ut? Är vi nöjda med situationen eller finns det skäl att göra förändringar i medicineringen?

Aktuella behandlingsrekommendationer

I samband med europeiska diabetesorganisationen (EASD) årsmöte i Stockholm 2015 publicerades EMPA-REG-studien (1). Resultaten var revolutionerande. För första gången kunde man påvisa en förbättrad prognos för typ 2-diabetespatienter som en följd av behandling med ett glukossänkande preparat. Diabetologin tog därmed äntligen steget in i finrummet med evidensbaserad behandling för typ 2-diabetes.

Visst fanns det bevis för förbättrad prognos som en följd av glukossänkande behandling redan före det. Framför allt UKPDS-studien hade visat att man kan minska risken för mikrovaskulära följsjukdomar (diabetesnefropati, diabetesretinopati och diabetesneuropati) med effektiv glukossänkande behandling direkt från diagnos av typ 2-diabetes (2). Nyttan av effektiv glukossänkande behandling på uppkomsten av makrovaskulära komplikationer

var däremot inte övertygande. Steno 2-studien kunde i en högriskpopulation av typ 2-diabetespatienter med förhöjd albuminuri demonstrera nyttan av multifaktoriell behandling av inte bara glukos, utan även av dyslipidemi och blodtryck (3). Men det fanns även väl utförda studier som påvisade antingen ingen nytta alls eller rentav skada av för effektiv behandling av glukosomsättningen vid typ 2-diabetes (4–6).

Efter 2015 har vi fått robusta bevis för en förbättrad prognos för typ 2-diabetespatienter som behandlas med två olika läkemedelsgrupper: SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoranaloger. Dessa två läkemedelsgrupper lyfts därför tydligt fram i de senaste internationella behandlingsrekommendationerna (7–9). Vår nationella rekommendation för God medicinsk praxis vid typ 2-diabetes väntar ännu i skrivande stund på att bli uppdaterad i enlighet med de färskaste rönen.

Det centrala budskapet i den senaste behandlingsrekommendationen gemensamt utgiven av amerikanska (ADA) och europeiska (EASD) diabetesföreningarna presenteras i figur 1. EASD/ADA 2019-rekommendationen ger vid handen att man bör överväga påbör-

jande av läkemedel med evidensbaserad nytta oberoende av glukosnivå hos patienter med hög kardiovaskulär risk (7). Detta är förvisso en av de största principiella förändringarna inom diabetologin under de senaste decennierna: om en typ 2-diabetespatient hör till högrisksegmentet, bör man alltså överväga påbörjande av SGLT2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog även om patientens glukosnivå är klanderfri. Poängteras bör att metformin fortfarande har behållit sin roll som förstahandspreparat för typ 2-diabetes enligt ADA/EASD 2019. Men samtidigt bör det tilläggas att bland andra europeiska kardiologföreningen har lyft fram SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoranaloger som förstahandspreparat hos högriskpatienter i stället för metformin (8). Det är uppenbart att metforminets roll som förstahandspreparat vid behandling av typ 2-diabetes kommer att utmanas alltmer framöver, då bevisen för dess nytta för patientens prognos är relativt svaga (10).

Förutom särbehandlingen av typ 2-diabetespatienter med hög kardiovaskulär risk, betonar EASD/ADA 2019-rekommendationen även vikten av att undvika hypoglykemier och betydelsen av viktsänkande farmakologisk behandling hos patienter med övervikt (figur 1).

Till diabetespatientens farmakologiska behandling hör också effektiv lipid- och blodtrycksbehandling. Kolesterolbehandlingens principer har nyligen behandlats i denna tidskrift (11) med färsk nationella och internationella behandlingsrekommendationer som bas. I korthet fokuserar behandlingen på LDL-kolesterol, med ett minimimål under 2,6 mmol för samtliga diabetespatienter, men med striktare behandlingsmål (under 1,8 respektive 1,4 mmol/l) för patienter med hög (t.ex. diabetesduration över 10 år eller minst en annan riskfaktor eller medelsvår njursvikt) eller mycket hög risk (diabetes med organskada eller med minst tre övriga riskfaktorer eller svår njursvikt). De senaste behandlingsrekommendationerna (12) för blodtryck rekommenderar ett minimimål under 140/80 mmHg (< 135/80 i hemmämätningar) för samtliga diabetespatienter, men gärna under 130/80 mmHg (< 125/80 hemma) om det kan nås utan biverkningar och speciellt om patienten har tecken på njurskada (förhöjd albuminuri och/eller nedsatt njurfunktion). Modern blodtrycksbehandling hos typ 2-diabetespatienten består av ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockerare (ARB) vid behov i kombination med kalciumblockerare och tiaziddiuretika,

följt av mineralkortikoidreceptoragonist (spironolakton). Betablockerarens roll är mera inskränkt till hjärtpatienter (hjärtsvikt samt symtomlindring vid förmaksflimmer och kransartärsjukdom). Kombinationsbehandling är att föredra framför höga monoterapidoser och alltmer lär vi oss utnyttja SGLT2-hämmarnas och GLP-1-receptoranalogernas blodtryckssänkande effekt.

Antitrombotisk behandling med acetylsalicylsyra är en del av sekundärpreventionen hos typ 2-diabetespatienter, men övervägs i primärpreventivt syfte enbart hos högriskpatienter. Diabetespatienter med förmaksflimmer behöver nästan utan undantag permanent antikoagulationsbehandling, då diabetes ökar risken för kardiogena tromboembolier.

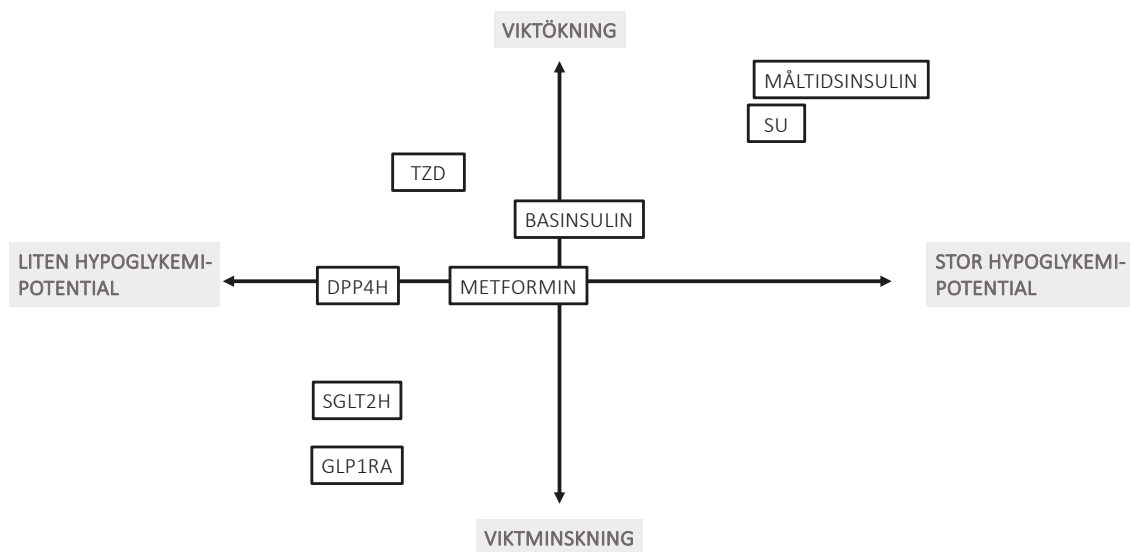
Olika diabetesläkemedel

De olika läkemedelsgrupperna för typ 2-diabetes presenteras i det följande ur ett kliniskt perspektiv. Figur 2 visualiserar de olika läkemedelsgrupperna enligt deras inbördes förhållande gällande viktpåverkan och hypoglykemipotentia.

Diabetesläkemedel med viktsänkande potential

GLP-1-receptoranalogerna verkar via det gastrointestinala inkretinsystemet. Läkemedelsgruppen har nyligen förtjänstfullt behandlats i inhemska tidskrifter (13). GLP-1 står för glukagonlik peptid 1 (glucagon-like peptide 1), som produceras av de intestinala L-cellerna. GLP-1-receptoranologen binder till GLP-1-receptorn, vilket resulterar i ökad insulinutsöndring och minskad glukagonutsöndring. Den ökade insulinproduktionen är dock glukosberoende – insulinhalten i blodet ökar enbart om glukoshalten är förhöjd, men inte vid normala eller sänkta glukosnivåer. GLP-1-receptoranalogernas hypoglykemirisk är närmast obefintlig och läkemedelsgruppen används nuförtiden i behandlingen av obesitas också hos personer utan diabetes.

GLP-1-receptoranalogerna har en markant vikt- och glukossänkande effekt (figur 2). Vikten minskar vanligen med 5 till 10 kilogram. Vikteffekten är dock individuell: en liten grupp patienter får nästan ingen viktnedgång alls, medan andras vikt kan minska betydligt mera. GLP-1-receptoranalogerna har en blodtryckssänkande effekt, medan pulsnivån, och därmed även arytmitendensen, kan öka. Dulaglutid, liraglutid och semaglutid har bevis för förbättrad prognos hos högriskpatienter.



Figur 2: Olika läkemedel för typ 2-diabetes enligt deras inbördes viktpåverkan och potential att orsaka hypoglykemi. Förkortningar: DPP4H = DPP4-hämmare, GLP1RA = GLP-1-receptoranalog, SGLT2H = SGLT2-hämmare, SU = sulfonylurea (glimepirid), TZD = tiazolidindion (pioglitazon).

Alla tre preparat kan användas utan dosreglering hos patienter med medelsvår eller svår njursvikt (GFR > 15 ml/min/1,73 m²). En kombination med alla övriga diabetesmediciner är möjlig, även om kombination DPP4-hämmare inte är vettig, då båda verkar via samma mekanism.

GLP-1-receptoranalogerna administreras som subkutan injektion en gång per dag (liraglutid) eller per vecka (dulaglutid och semaglutid). Dessutom finns semaglutid också i peroral form och doseras då dagligen, med samma effekt och biverkningspektrum som vid subkutan administrering. Semaglutid har vanligen den största potentialen för glukossänkning och viktnedgång och är den GLP-1-receptoranalog som påbörjas mest för tillfället. FPA specialersätter dulaglutid och semaglutid om patienten har ett BMI över 30, använder ett diabetesläkemedel och glukoshalten det oaktat är förhöjd (i praktiken behövs ofta ett HbA1c-värde över 53 mmol/mol). Kostnaden för patienten själv efter FPA-ersättning ligger kring 40 till 45 euro per månad.

GLP-1-receptoranalogernas biverkningar är gastrointestinala. Illamående, nedsatt aptit, uppkastningar, dyspeptiska besvär, obstipation och ibland diarré förekommer relativt ofta. Aptiten kan försämrats till den grad att ett allsidigt näringsintag kan vara hotat. Vanligen är dock biverkningarna lindriga och övergående, men kan vara mera uttalade hos patienter med njursvikt. Tidigare genomliden pankreatit

eller betydande tarmsjukdom (gastropares, ileustendens) är relativa kontraindikationer.

SGLT2-hämmarna verkar i njurarna genom att blockera SGLT2-receptorerna (sodium-glucose linked transporter 2) i proximala tubuli. Glukosmolekylen filtreras fritt i primärurinen i glomerulus, men reabsorberas tillbaka till blodomloppet tillsammans med en natriumjon via SGLT2-receptorn. Blockad av receptorn leder följaktligen till glukosuri och natriures. När sensorcellerna i macula densa registrerar en ökad halt natrium i urinen i distala tubuli, leder detta till en vasokonstriktion av afferenta arteriolen och en minskad glomerulär filtration. SGLT2-hämmarna orsakar alltså en sänkning av blodglukoshalten via glukosuri, en sekundär osmotisk diures och en natriures resulterande i blodtryckssänkning samt en normalisering av den glomerulära hyperfiltration kännetecknande för det diabetiska tillståndet. Verkningsmekanismen är sålunda helt frikopplad från insulinproduktionen, vilket gör att hypoglykemiriskerna är försumbar.

SGLT2-hämmare förbättrar prognosen hos patienter med både systolisk och diastolisk hjärtsvikt oberoende av om patienten har diabetes eller inte, vilket nyligen har förtjänstfullt behandlats i denna tidskrift (14). SGLT2-hämmarna skyddar också njurarna genom minskning av albuminuri och inbromsning av försämring av njursvikten vid diabetisk njursjukdom. SGLT2-hämmarna verkar förbättra prognosen också vid njursjukdom

av annan etiologi än diabetes, vilket demonstrerats bland annat i den nyligen publicerade DAPA-CKD-studien (15). De ursprungliga diabetesläkemedlen har därmed som indikation både hjärt- eller njursvikt också hos icke-diabetiker.

Behandling med en SGLT2-hämmare leder till måttligt ökad diures samt negativ energibalans (cirka 250 kcal/dygn) som en följd av glukosuri. Viktnedgången är vanligen måttlig (2 till 3 kg), men även här är effekten individuell. Den glukossänkande effekten är beroende av njurfunktionen – ju lägre glomerulär filtration, desto mindre sjunker glukoshalten i blodet. Den blodtryckssänkande effekten är av samma storlek som av vilken som helst blodtryckssänkande medicin. Påbörjande av SGLT2-hämmare leder till en akut minskning av GFR eftersom hyperfiltrationen minskar, med stabilisering av njurfunktionen efter några veckors behandling. SGLT2-hämmarnas påverkan på njurfunktionen påminner alltså om den vid påbörjande av ACE-hämmare/angiotensinreceptorblockare (ARB), med skillnaden att SGLT2-hämmare direkt påverkar plasmanivån på kalium eller övriga elektrolyter.

Fyra olika SGLT2-hämmare finns för närvarande att tillgå i Finland: dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin och kanagliflozin. Överlägset mest används dapagliflozin (10 mg) och empagliflozin (10 och 25 mg). Efter FPA-ersättning kostar behandlingen cirka 20 euro per månad för en diabetespatient. Dapagliflozin kan nuförtiden påbörjas också i svår njursvikt (GFR > 25 ml/min/1,73 m²), liksom också empagliflozin (GFR > 30 ml/min/1,73 m² vid behandling av diabetes och > 20 ml/min/1,73 m² vid hjärtsvikt). Den glukossänkande effekten är dock marginell vid medelsvår eller svår njursvikt (GFR < 45 ml/min/1,73 m²). SGLT2-hämmare kan kombineras fritt med alla övriga diabetesläkemedel. Däremot kräver påbörjande av behandling med SGLT2-hämmare på hjärt- och njursviktpatienter nästan utan undantag att man justerar doseringen av övriga läkemedel (diuretika, RAS-blockad, mineralkortikoidreceptorantagonister).

SGLT2-hämmarnas biverkningar är relaterade till glukosuri. Genitala svampinfektioner är den överlägset vanligaste orsaken till att behandlingen avslutas och patienten bör få rådgivning gällande noggrann intimhygien. Även allvarligare infektioner i underlivet kan förekomma, så urininkontinens och användning av blöjor är i praktiken oförenliga med SGLT2-hämmarbehandling. Risken för urinvägsinfektioner verkar däremot inte öka, även

om fortsatt behandling med SGLT2-hämmare kräver kritisk evaluering efter en pyelonefrit eller urosepsis. Speciellt inledningsvis kan patienten uppleva ökade urinmängder och törstkänsla som störande. Den diuretiska effekten ökar risken för hypovolemi, särskilt hos äldre patienter. Den kliniskt viktigaste aspekten vad gäller SGLT2-hämmare är att undvika gruppen hos patienter med en klinisk bild tydande på absolut insulinbrist. Även om glukoshalten i blodet kan sjunka med behandlingen, korrigerar SGLT2-hämmaren inte en absolut insulinbrist. Hos patienter med absolut insulinbrist kan SGLT2-hämmaren orsaka en normoglykem ketoacidosis, speciellt i samband med infektion eller annan allvarlig sjukdom. Typ 1-diabetes är en kontraindikation för behandling med SGLT2-hämmare. Liksom metformin bör SGLT2-hämmare sättas på paus vid allvarligare sjukdom som kräver sjukhusvård.

Viktneutrala diabetesläkemedel

Metformin är fortfarande förstahandspreparat vid behandling av typ 2-diabetes. Till fördelarna kan räknas långvarig erfarenhet, liten risk för hypoglykemier, avsaknad av interaktioner, neutral vikteffekt samt låga kostnader. Biverkningarna är vanligen lindriga, men kan potentiellt vara livshotande. Metformin ger ofta gastrointestinala biverkningar, framför allt diarré, illamående och gasbesvär. Om en patient med metforminmedicinering klagar över magbesvär, är det bäst att alltid först utvärdera effekten av en läkemedelsuppehåll innan man går in för vidare tarmundersökningar. Absorptionen av B12-vitamin kan försämrats hos användare av metformin. Metformin kan dessutom orsaka laktatacidosis, ett tillstånd med relativt hög mortalitet. Risken för laktatacidosis är förhöjd hos patienter med njursvikt eller annan allvarlig störning av kroppens homeostas orsakande hypoperfusion av vävnaderna (hjärtsvikt, allvarlig infektion, dehydrering och rikligt alkoholbruk).

Av metformin används 0,5 till 3 gram per dag vanligen delat på en till två doser och det kan kombineras med samtliga andra diabetesläkemedel. Njurfunktionen bör beaktas, så att en patient med medelsvår njursvikt (GFR 30–60 ml/min/1,73m²) använder högst 1 till 1,5 gram per dag och läkemedlet avslutas vid svår njursvikt (GFR < 30 ml/min/1,73m²). Hos en labil patient med ökad risk för akut njursvikt, till exempel en äldre person med infektionstendens eller hjärtsvikt, finns det skäl att avsluta metforminbehandlingen redan

vid en lindrigare kronisk njursvikt. En god kliniker är lyhörd för patientens eventuella metforminorsakade gastrointestinala symtom, vilka kan vara nog så socialt invalidiserande. Metforminbehandling kostar under 5 euro per månad för patienten.

DPP4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4) är läkemedel i tablettform, som verkar via samma inkretinsystem som GLP-1-receptoranalogerna. DPP4-hämmarnas effekt är fysiologisk, medan GLP-1-receptoranalogernas är farmakologisk. DPP4-hämmarna har minst biverkningar av samtliga diabetesmediciner; de orsakar ytterst sällan hypoglykemier och de är viktneutrala (figur 2).

Det finns fem DPP4-hämmare tillgängliga i Finland: alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin och vildagliptin. Läkemedelsgruppen saknar bevis för förbättrad prognos vad gäller kardiovaskulär morbiditet och mortalitet, och användningen av dem har därför minskat under de senaste åren. De är ofarliga vid njursvikt, men för alla utom linagliptin bör dosen minskas vid njursvikt. DPP4-hämmare avslutas vid påbörjande av GLP-1-receptoranalog, men kan kombineras med samtliga övriga diabetesläkemedel. De är fortfarande ett gott alternativ hos typ 2-diabetespatienter utan övervikt samt hos patienter där symptomfrihet och säker användning är minst lika viktiga faktorer som förbättrad prognos, till exempel hos äldre människor. Med FPA-ersättning kostar behandlingen patienten cirka 20 euro per månad.

Diabetesläkemedel med viktthöjande potential

Insulins roll i behandlingen av typ 2-diabetes har minskat i takt med de nya diabetesläkemedlens frammarsch. Insulinbehandlingen vid typ 2-diabetes har nyligen behandlats i detalj (16). Insulinbehandling vid typ 2-diabetes är indicerad redan från diagnos, om patienten har symptomatisk hyperglykemi med till exempel trötthet, törst, viktnedgång och infektionstendens. Ofta är insulinbehovet i sådana fall övergående, men patienter med markant nedsatt egen insulinproduktion bör dock alltid ha insulin som en del av sin mediciner. Övergående insulinbehov förekommer vid infektioner, i samband med kortisonbehandling och vid operationer och den bästa och säkraste behandlingen av hyperglykemi i samband med vård på sjukhus är insulin.

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom, och när effekten av övriga diabetesläkemedel inte längre är tillräcklig är permanent insulin-

behandling indicerad också vid avsaknad av absolut insulinbrist. Behandling med enbart långverkande basinsulin en gång per dag är att föredra av flera orsaker: behandlingen är enkel då man justerar dosen enligt fasteglukosnivån på morgonen utan behov av intensifierad glukosuppföljning, och risken för både hypoglykemier och viktuppgång (figur 2) är mindre än vid behandling med multipla insulininjektioner (långverkande basinsulin kombinerat med kortverkande insulin vid måltider). Detta gäller särskilt de nya ultralångverkande insulinanalogerna insulin glargin 300 IE/ml och insulin degludek. Behandling med dessa ger en ytterst jämn glukossänkande effekt mycket jämförbar med den normala fysiologiska insulinproduktionen från bukspottkörtelns betaceller i fastande tillstånd. I praktiken är risken för hypoglykemier väldigt låg vid behandling av en typ 2-diabetespatient med en ultralångverkande insulinanalog.

I enlighet med behandlingsrekommendationen ADA/EASD 2019 (7) påbörjas måltidsinsulin vid typ 2-diabetes nuförtiden först efter noggrant övervägande och efter att effekten av övriga läkemedel har utnyttjats maximalt. Dosen på det långverkande basinsulinet måste vara tillräckligt hög, med fasteglukos på 5 till 7 mmol/l om det bara är möjligt utan ökad hypoglykemitendens. Om så är fallet, men glukoshalten efter måltid trots det stiger oacceptabelt påbörjas måltidsinsulin primärt enbart vid den måltid som mest höjer glukosnivån. Fullskalig behandling med multipla insulininjektioner enligt den modell som används vid typ 1-diabetes behövs allt mera sällan vid typ 2-diabetes, men är den bästa behandlingsformen vid absolut insulinbrist. Detta gäller inte bara vid autoimmun diabetes, utan också till exempel vid sekundär diabetes efter pankreatit. Insulinbehandlingen är i praktiken gratis för patienten.

Glitazoner utgjorde tidigare en betydande behandlingsform vid typ 2-diabetes. Läkemedelsgruppen har dock visat sig ha stora biverkningar, med påföljden att flera preparat dragits bort från marknaden. Nuförtiden finns enbart pioglitazon tillgängligt i Finland. Pioglitazon har låg hypoglykemipotential, men orsakar relativt ofta en viktökning på grund av vätskeretention (figur 2). Ökad risk för hjärtsvikt samt ofördelaktiga effekter på skelettet är icke-önskvärda biverkningar. Patienter med svårbehandlad fettlever utgör dock fortfarande en specialgrupp, där pioglitazon kan övervägas speciellt i kombination

med SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoranaloger, som motverkar en del av pioglitazonets negativa effekter. Behandling med 15 mg pioglitazon kostar patienten cirka 6 euro per månad efter FPA-ersättning.

Sulfonylureapreparat utgör internationellt fortfarande en stor läkemedelsgrupp för behandling av typ 2-diabetes. Dess roll i modern läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes är dock alltmer marginell. Detta avspeglas också i den kraftigt minskade användningen i Finland. Enda preparatet är glimepirid, vars viktökande effekt kan vara betydande liksom även hypoglykemitendensen. Glimepirid påbörjas numera sällan som nytt läkemedel vid typ 2-diabetes. För en del patienter fungerar glimepirid problemfritt och då finns ingen orsak att avsluta behandlingen. Hos äldre patienter bör man dock beakta att glimepirid ackumuleras vid njursvikt och kan orsaka livsfarliga hypoglykemier vid akut njursvikt (t.ex. vid gastroenterit eller annan allvarlig infektion). Det sulfonylurealiktande preparatet **repaglinid** har en liknande verkningsmekanism, men är mera kortverkande och tas i samband med måltid på samma sätt som måltidsinsulin. Repaglinid ackumuleras inte vid njursvikt, men hypoglykemitendensen gör att behandlingen ofta kräver intensifierad glukosuppföljning liknande den vid behandling med måltidsinsulin. Glimepirid och repaglinid är förmånliga mediciner och kostar under 5 euro per månad för patienten.

Handläggning av patientfallet

Vår patient är en högriskpatient med kransartärsjukdom, förhöjd albuminuri samt med belägg även för övriga mikrovaskulära diabeteskomplikationer. Fettleverfyndet understryker behovet av viktnedgång.

Patientens typ 2-diabetes behandlas alltså med en kombination av långverkande basinsulin, DPP4-hämmare och metformin, vars sammanlagda viktpåverkan kan betraktas som lindrigt viktökande. Glukosmetabolismen är relativt väl kontrollerad med ett HbA1c på 52 mmol/mol utan att det förekommer belägg för hypoglykemier. Enligt ADA/EASD 2019 bör dock den förhöjda albuminuri samt kransartärsjukdomen föranleda påbörjan av SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoranalog eller med bådaddera oberoende av glukosnivå. Båda dessa läkemedelsgrupper underlättar dessutom viktnedgången. Blodtrycket behandlas med en kombination av betablockerare, kalciumblockerare och angi-

otensinreceptorblockerare. Blodtrycksnivån är nöjaktig, även om det idealiska blodtrycket hos en patient med albuminuri gärna får vara under 130/80 mmHg (125/80 mmHg i hemmamätningar). LDL-nivån (2,1 mmol/l) ligger över behandlingsmålet för en diabetespatient med artärsjukdom eller förhöjd albuminuri (under 1,4 mmol/l) trots behandling med atorvastatin.

En individuell vårdplan görs i samråd med patienten. Patientens behandlingsmål definieras som fastglukos mellan 5 och 7 mmol/l utan hypoglykemier, HbA1c under 48 mmol/mol, LDL-kolesterol under 1,4 mmol/l och medelvärde för blodtryck i hemmamätningar under 125/80 mmHg. Vårdplanen inkluderar dessutom påbörjande av SGLT2-hämmare eller GLP-1-receptoranalog eller bådaddera. Kolesterolmedicineringen intensifieras genom att atorvastatin kombineras med ezetimib med ett LDL på 1,4 mmol/l som följd.

Patientens läkemedelsförändringar och förändringar i kliniska nyckelparametrar presenteras i tabell 1. Påbörjande av SGLT2-hämmaren empagliflozin resulterar i förbättrad glukoskontroll, måttlig viktning samt en minskning av blodtryck, levervärden och albuminuri. Trots att glukoshalten är exemplarisk vid årskontrollen 2020 bedöms effektiviserad viktning och ytterligare minskning av kardiovaskulär riskprofil vara så viktiga att behandlingen kompletteras med GLP-1-receptoranologen semaglutid.

Effekten av semaglutidbehandlingen kan ses vid följande årskontroll (2021). Viktning är markant. Den ypperliga glukoskontrollen bibehålls med kraftigt reducerad insulindos. Blodtrycksnivån ligger kvar under behandlingsmålet. Här bör det noteras att den övriga blodtrycksmedicineringen hela tiden varit oförändrad. Levervärdena har normaliserats, vilket tyder på minskad fettansamling i levern. Albuminuri har normaliserats, och det är ett fynd som kan betecknas som den kanske viktigaste indikatorn på förbättrad kärhälsa och därmed på bättre kardiovaskulär prognos hos en patient med diabetes.

Nyttan av modern farmakologisk behandling av typ 2-diabetes är uppenbar i patientens fall. Resultatet är förvisso inte lika remarkabelt hos alla individer, men den effekt av kombinationen SGLT2-hämmare och GLP-1-receptoranalog som sågs hos denna patient är inte heller på något sätt utöver det vanliga. Förutom en utmärkt glukoskontroll har dessa två läkemedel gett upphov till gynnsamma effekter på ett flertal hemodynamiska och

Tabell 1. Patientfallet: Förändringar i kliniska parametrar och läkemedelsförändringar.

År	Vikt (kg)	BMI (kg/m ²)	Insulindos (IE)	HbA1c (mmol/mol)	Blodtryck (mmHg)	ALAT (U/l)	U-Alb/Krea (mg/mmol)	Påbörjade läkemedel	Avslutade läkemedel
2019	117	33	100	52	135/89	94	4,7	Empagliflozin, ezetimib	
2020	112	31	94	43	116/75	62	3,7	Semaglutid	Sitagliptin
2021	104	29	50	45	122/79	50	1,8		

metabola parametrar. Dessutom möts den behandlande läkaren av en tacksam patient som upplever sin allmänna livskvalitet klart bättre efter hjälp med viktneidgång.

Johan Fagerudd
 johan.fagerudd@pihlajalinna.fi

Bindningar (2018–2022): Föreläsnings- och sakkunnigarvoden; AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk Farma och Sanofi. Kongressresor (EASD 2020 och 2021 virtuellt); AstraZeneca och Novo Nordisk Farma. Aktieinnehav: Pihlajalinna Abp.

Robert Bergholm
 robert.bergholm@pihlajalinna.fi

Bindningar (2018–2022): Föreläsnings- och sakkunnigarvoden; AstraZeneca och Orion. Kongressresor (EASD 2021 virtuellt); Boehringer Ingelheim. Aktieinnehav: Pihlajalinna Abp.

Referenser

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117–2128.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 9131: 837–853.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:383–393.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes: *N Engl J Med* 2008; 358:2545–2559.
- The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al, for the VADT Investigators: Glucose control and vascular complications in Veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129–139.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al: 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487–493.
- The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD): 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2020; 41:255–323.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group: KDIGO 2020 clinical practice guidelines for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020; 98:S1–S115.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854–865.
- Granér M: Behandling av hyperlipidemi vid prevention av kranskärlssjukdom. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2021; 181:24–32.
- Kohonnut verenpaine Käypä Hoito. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Verenpaineystystieteen ry:n asettama työryhmä. 2020.
- Laine MK, Eriksson JG: GLP-1-reseptoriagonistit. *Duodecim* 2020;136:2153–2160.
- Lassus J: Behandling av hjärtsvikt för bättre prognos och livskvalitet. *Finska Läkaresällskapets Handlingar* 2021;181:33–40.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators: Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1436–1446.
- Koistinen H: Tyyppin 2 diabeteksen insuliinihoito. *Lääkärilehti* 2021; 42:2403–2407.

Summary

Pharmacological treatment of type 2 diabetes

Modern pharmacological treatment of type 2 diabetes underlines the use of agents with evidence-based potential of improved prognosis. A multifactorial approach, and a treatment plan tailored for the individual patient, are the cornerstones of the treatment. Agents with shown benefit, GLP-1 receptor analogues and SGLT2 receptor inhibitors, should be included in the treatment of the patients at extra high cardiovascular risk, irrespective of their glucose levels. These agents also have the potential of weight reduction in the overweight patient, resulting in a plethora of beneficial secondary effects to weight loss. The role of insulin treatment diminishes, although insulin is still the drug of choice in the insulin-deficient patient.