

Grunnkurs i diabetes type 1 og type 2

-utbredelse, komplikasjoner og behandling

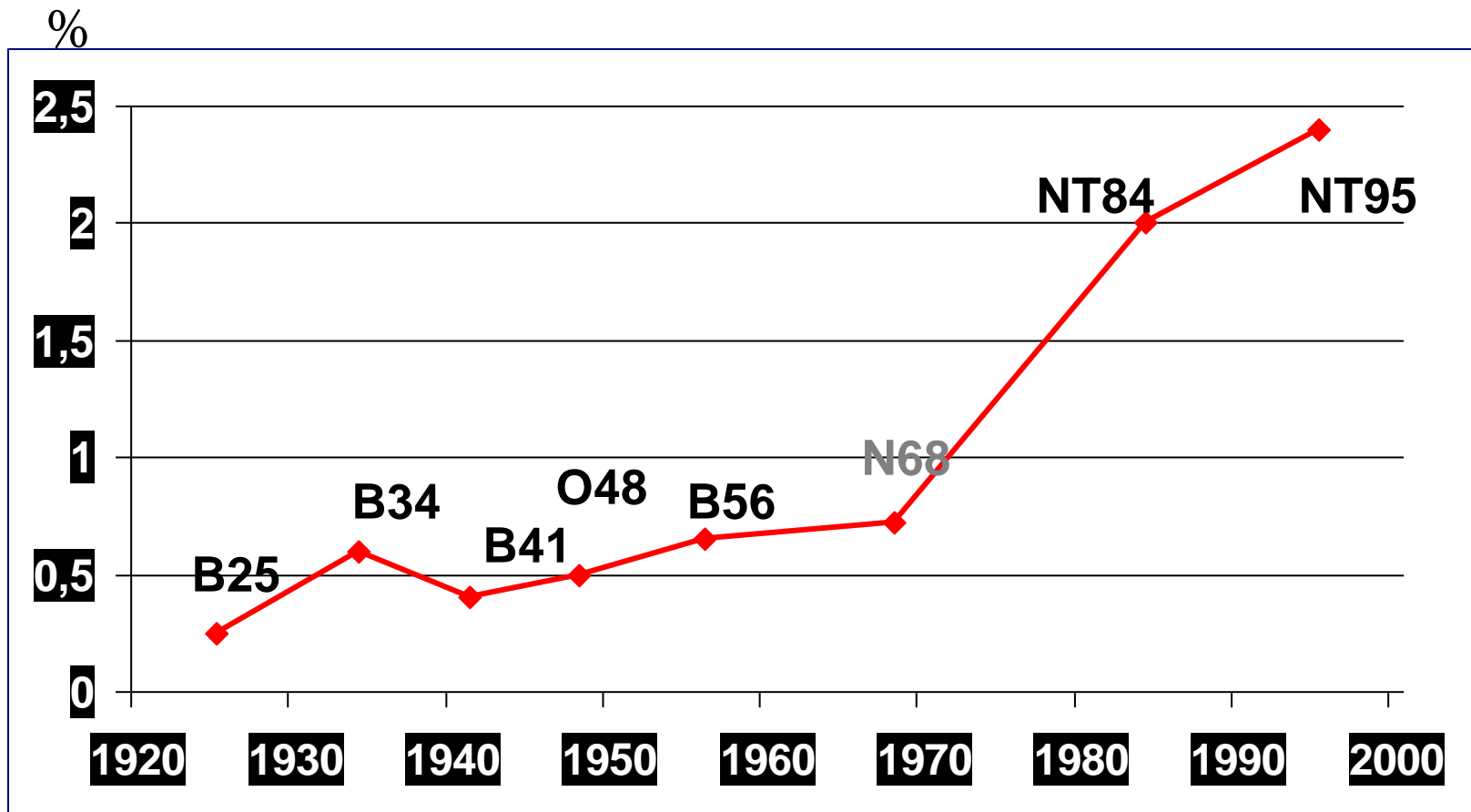
Fastlege Kristian Furuseth

INTERESSEKONFLIKTER:

- Undervisningsoppdrag for stort sett alle farmasøytiske firmaer innen diabetesområdet
- Bidrag til kongressdeltakelse fra MSD, Lilly og Novo Nordisk
- Undervisnings- og konsulentoppdrag for flere offentlige etater
- Oppdrag for Diabetesforbundet
- Fastlege

hunt

Secular trends in the prevalence of diabetes in total populations in Norway



Diabetesprevalens (2008)

- 25 000 med type 1- (ingen udiagnostiserte)
- 115 000 med type 2- medikamentell behandling
- 35 000 med type 2- kostbehandling
- 175 000 med kjent diabetes (prognose 2009 økning med 10-12 000)

- Type 2-udiagnostiserte anslås til ca. 150 000

- Til sammen antar man at ca. 325 000 personer har kjent og ukjent diabetes i Norge i 2008. Vurderingen av antallet med udiagnostisert type 2-diabetes er usikker.

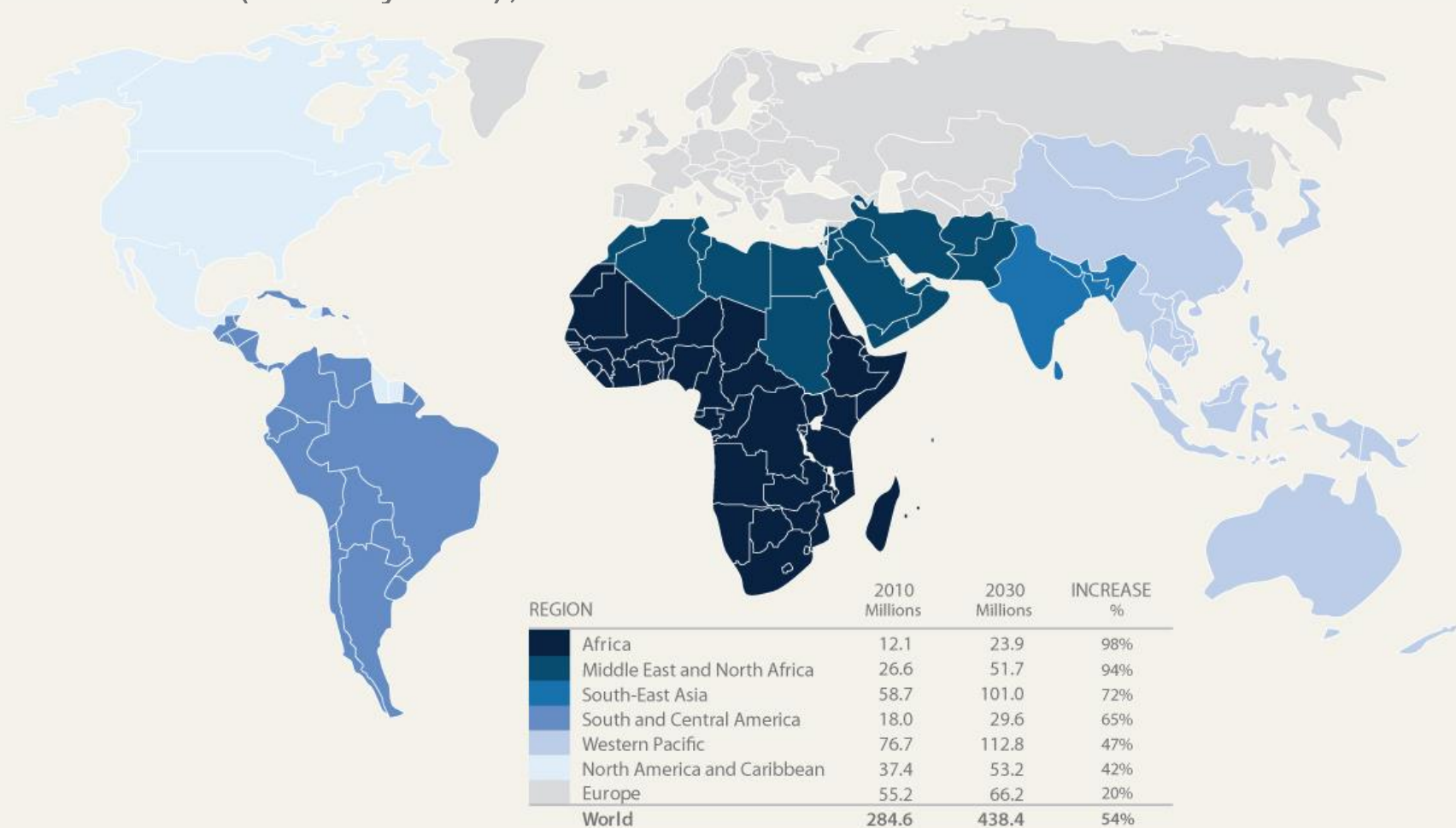
- «Det fylles på i begge ender – flere unge og flere overlevende»
- Kapasiteten i andrelinjen er konstant eller redusert

TOP 10

Number of people with diabetes (20-79 years), 2010 and 2030

COUNTRY/TERRITORY	2010 MILLIONS	COUNTRY/TERRITORY	2030 MILLIONS
1 India	50.8	1 India	87.0
2 China	43.2	2 China	62.6
3 United States of America	26.8	3 United States of America	36.0
4 Russian Federation	9.6	4 Pakistan	13.8
5 Brazil	7.6	5 Brazil	12.7
6 Germany	7.5	6 Indonesia	12.0
7 Pakistan	7.1	7 Mexico	11.9
8 Japan	7.1	8 Bangladesh	10.4
9 Indonesia	7.0	9 Russian Federation	10.3
10 Mexico	6.8	10 Egypt	8.6

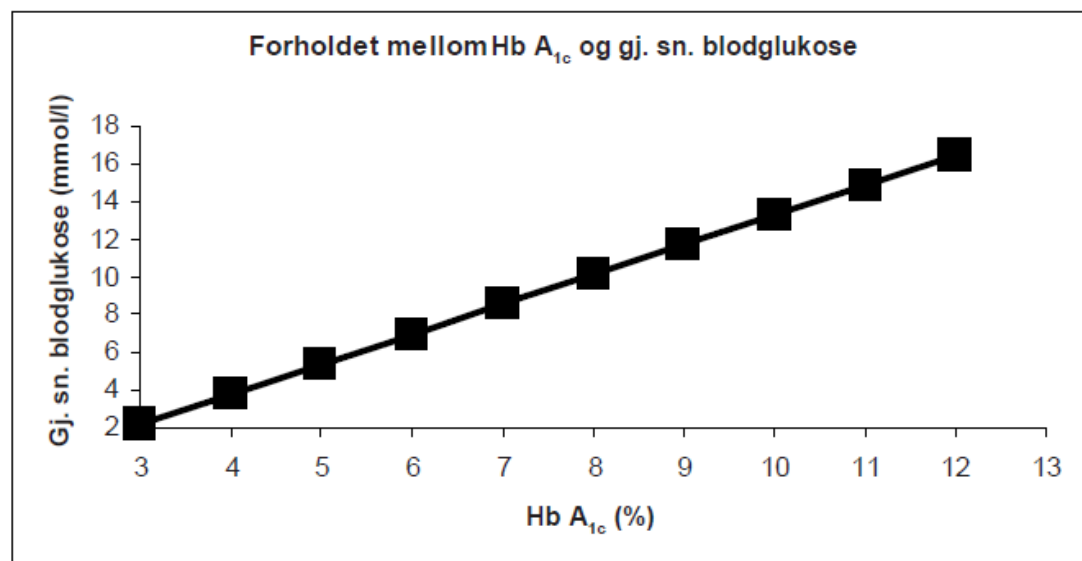
IDF Regions and global projections for the number of people with diabetes (20-79 years), 2010-2030



Figur 14.1 Forholdet mellom Hb A_{1c} og gjennomsnittlig p-glukose. Kurven må vurderes som rettleidende og det vil være relativt store individuelle variasjoner i sammenhengen mellom gjennomsnittlig glukoseverdi og Hb A_{1c}-verdi.

ADAG – Study (A_{1c} Derived Average Glucose Study)

$$\text{Average glucose} = 1.583 * \text{Hb A}_{1c} - 2.52$$



Hb A _{1c} (%)	Gj. sn. blodglukose (mmol/l)
3	2,2
4	3,8
5	5,4
6	7,0
7	8,6
8	10,1
9	11,7
10	13,3
11	14,9
12	16,5

ADAG Study Group. *Diabetes Care* 2008; 31(8):1704-7

Diagnostiske kriterier for diabetes¹⁻³

HbA_{1c} ≥
6.5 %

Hvis ikke HbA_{1c} kan benyttes⁴

Fastende venøs plasma-glukose ≥ 7,0 mmol/L

Eller:

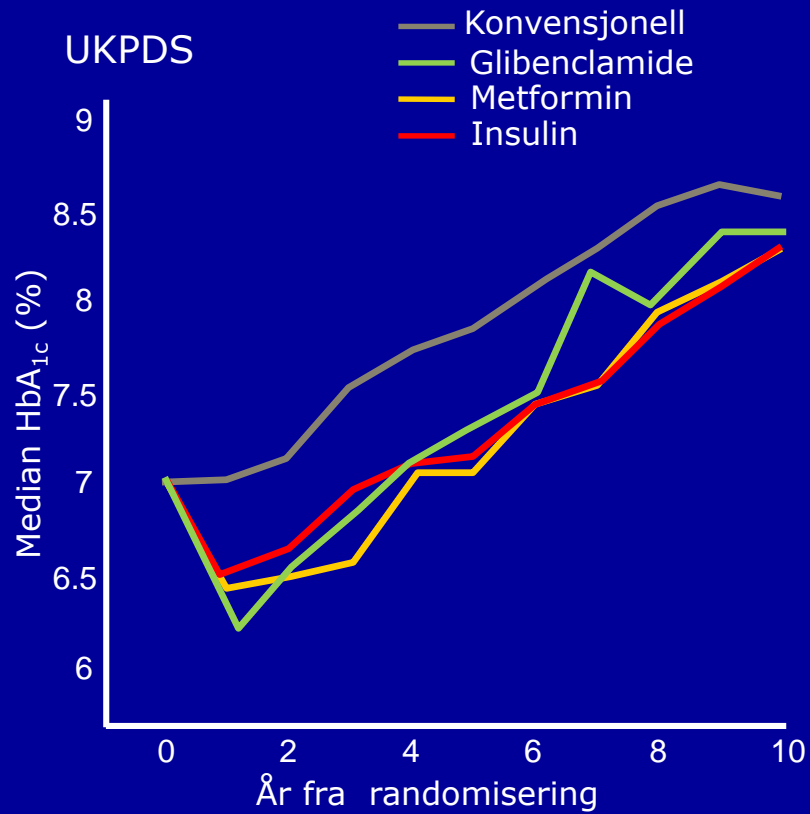
2-timers venøs plasma-glukose etter 75 g oral glukosetoleransetest ≥ 11,1 mmol/L

Eller:

Tilfeldig venøs plasma-glukose ≥ 11,1 mmol/L hos en person som har klassiske symptomer på hyperglykemi eller hyperglykemisk krise

- 1. To prøver hvis ikke symptomer, gjenta forhøyet prøve ved diskrepans**
- 2. I svangerskapet: Bruk glukosemålinger**
- 3. Still ikke diagnosen under interkurrent sykdom**
- 4. HbA1c kan ikke benyttes ved endret omsetning av røde blodlegemer eller hemoglobinopatier**

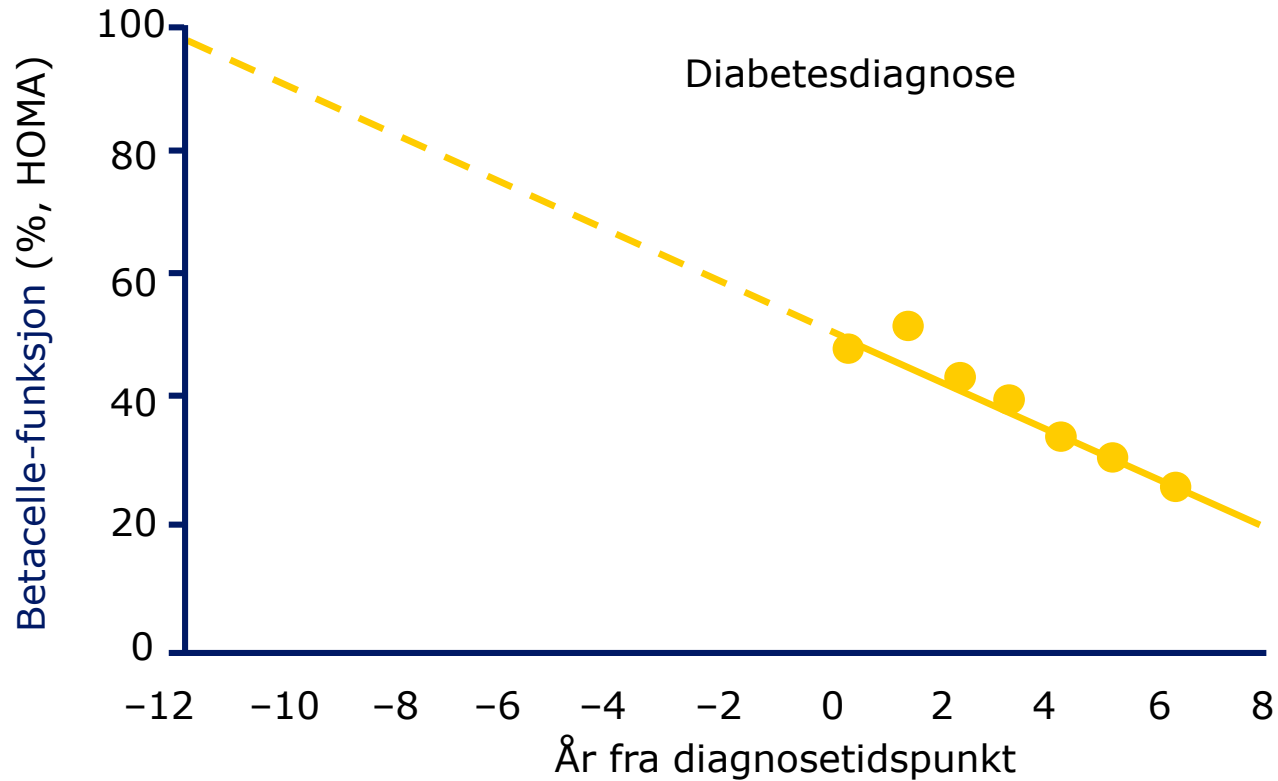
Glykemisk kontroll forverres



UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854–65;

Kahn *et al.* (ADOPT). *NEJM* 2006;355:2427–43

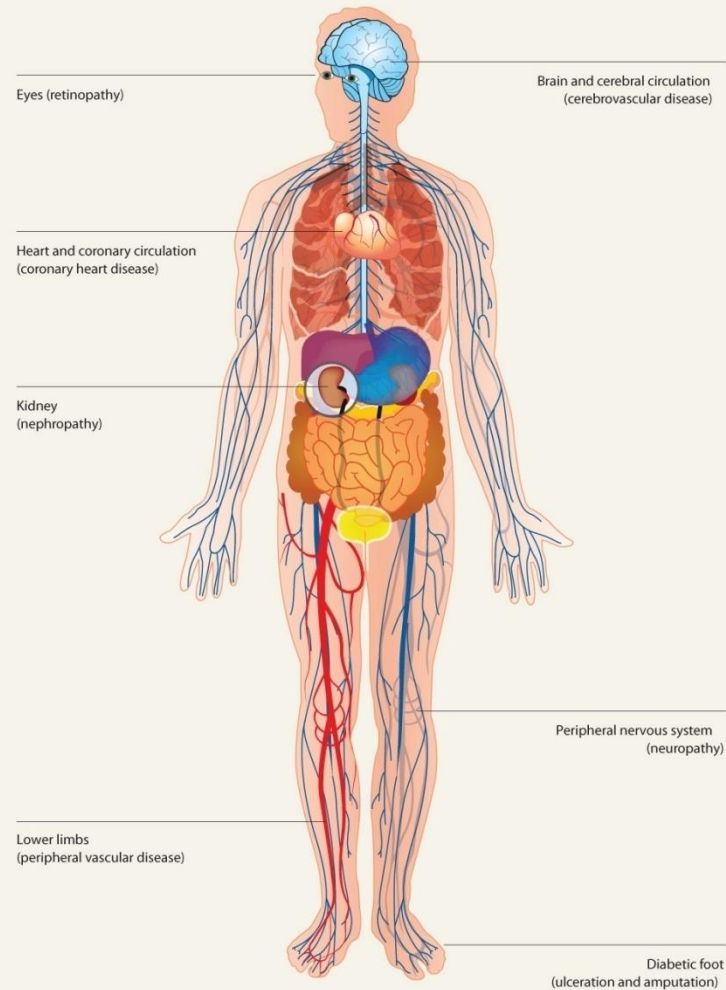
Avtagende betacelle-funksjon



HOMA: H0meostasis Model Assessment
Lebovitz. *Diabetes Reviews* 1999;7:139-53 UKPDS 16.
Diabetes 1995;44:1249-58)

FIGURE 1.1

The major diabetes complications



Sykdommer assosiert med diabetes.

- Diabetes generelt
 - Muskel / skjelettplager
 - Frozen shoulder
 - Dupuytrens kontraktur
 - Trigger finger
 - Canalis carpi syndrom
 - Seksuelle problemer
 - Erekttil dysfunksjon
 - Psykiske helseplager
 - Periodontal helse

Diabetes og kardiovaskulær sykdom (Type 2)

- To til tre ganger høyere risiko for hjerteinfarkt og slag ved diabetes
- Prognosen etter gjennomgått hjerteinfarkt er dårligere
- Økt risiko for restenose etter trombolyse, PCI eller CABG
- Relativ risiko øker mest hos kvinner
- Risikoen for amputasjon er økt opptil x 30

Kardiovaskulær sykdom (type 2)

- Epidemiologi:
 - Risikoen forbundet med hyperglykemi, hypertensjon, dyslipidemi, lang diabetesvarighet, mikroalbuminuri
 - Sammenhengen med type 1 diabetes mindre klarlagt
 - Påvist økt hjerte- kardødelighet også hos unge med type 1 diabetes

Kardiovaskulær sykdom (type 2)

- Forebygging multifaktoriell:
 - Røyking, overvekt, hypertensjon, hyperglykemi, dyslipidemi, tromboetendens
- Henvisning til behandling oftere forsinket ved diabetes (obs stum ischemi)
- Trombolyse, akutt PCI og tidlig revaskularisering gir samme relative gevinst som uten diabetes (d.v.s. større absolutt gevinst)

Andre sykdommer assosiert med type 2 diabetes

- Endometriecancer
 - Overhyppighet ved type 2 diabetes
 - Hyperinsulinemi, insulinresistens og insulinlignende vekstfaktorer risikofaktorer
- Colorektal cancer
 - Økt risiko ved type 2 diabetes
 - Dårligere prognose
- PCOS (polycystisk ovariesyndrom)
 - Rotterdamkriterier

Sykdommer assosiert med type 1 diabetes.

– **Spiseforstyrrelser**

- Jenter med type 1 diabetes i alderen 12 – 19 år
- 25 % subklinisk spiseforstyrrelse (anstrengt forhold til mat eller kropp) eller klinisk spiseforstyrrelse
- Vanlige problemer ved type 1 diabetes med spiseforstyrrelse:
 - Underdoserer av insulin (insulin "purgings")
 - Overspisingslidelse ("binge eating disorder")
 - Bulimia nervosa
 - Anorexia nervosa (sjelden)

Autoimmune sykdommer assosiert med type 1 diabetes

- Tyroiditt
 - Hypothyreose
 - Hypertyreose (sjelden)
 - 2 – 5 % utvikler hypothyreose
- Coeliaki
 - 5 % utvikler coeliaki
 - Lite GI-symptomer
 - Uforutsigbart blodsukker, hypoglykemi, dårlig metabolsk kontroll og veksthemming



DIABETES FOT

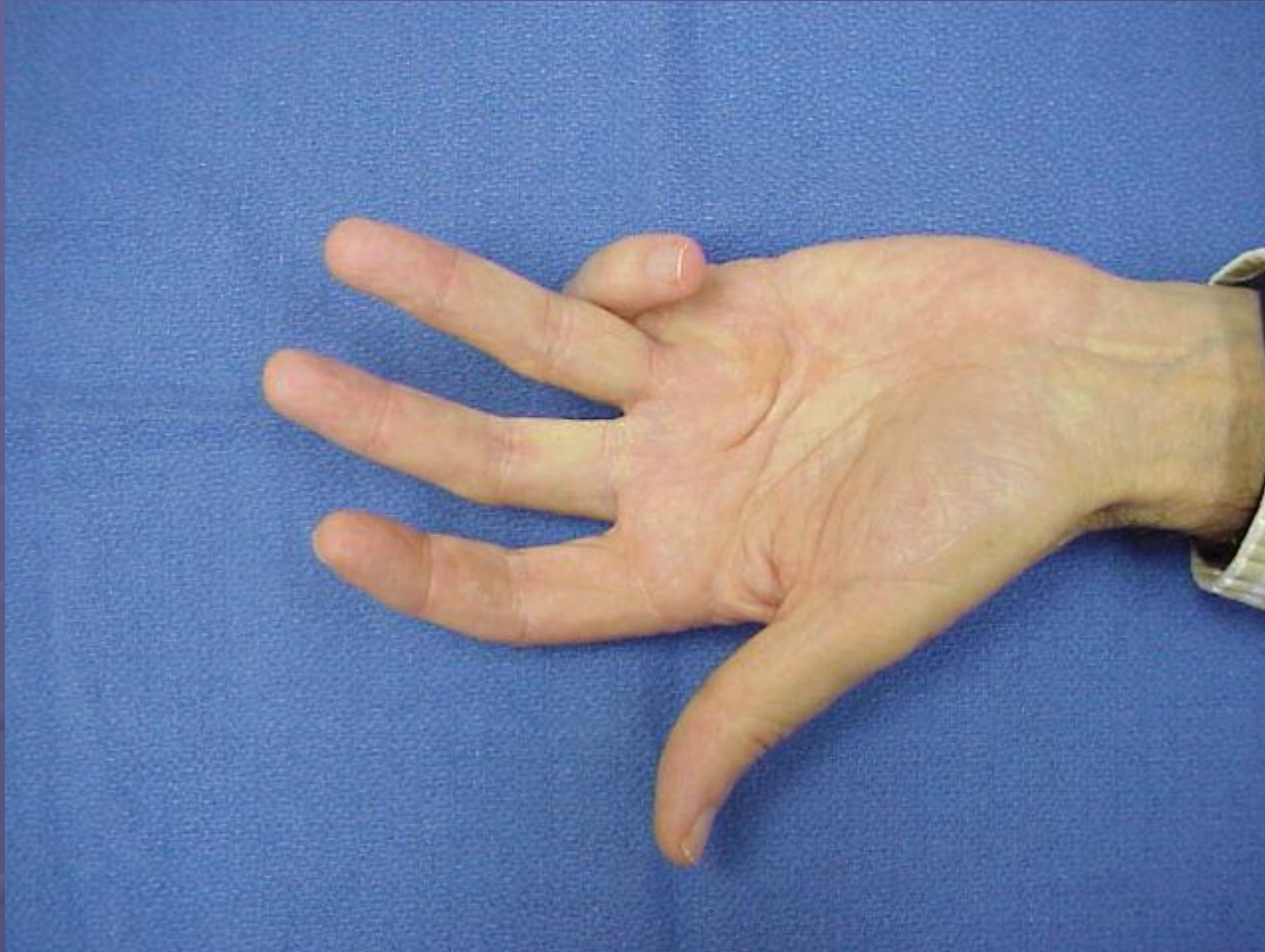
NEVROPATI ELLER ISCHEMI ?







Charcot Foot





Behandlingsmål ved type 2-diabetes



Blodtrykk **135/85 mmHg**



LDL-kolesterol **<2,5 mmol/l** ved primær profylakse
<1,8 mmol/l ved sekundær profylakse*



HbA1c

Omkring 7 %

- Yngre, og nydiagnostiserte som responderer godt på blodglukosesenkende behandling: **6,5%**
- Lang sykdomsvarighet, betydelig komorbiditet (eGFR < 45) eller risiko for hypoglykemi: **7-8%**
- For personer på sykehjem og andre med betydelig reduserte levetid er målet å unngå symptomatisk hyperglykemi: Blodglukose **<12**



Platehemming **Kun som sekundær profylakse***
ng (acetylsalisylsyre 75mg daglig)



Røyking **0**

*Ved kjent hjerte- og karsykdom (koronarsykdom, iskemisk slag eller TIA samt perifer aterosklerose)

Helsedirektoratet: Nasjonal faglig retningslinje for diabetes (2016)



Original Article

Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes

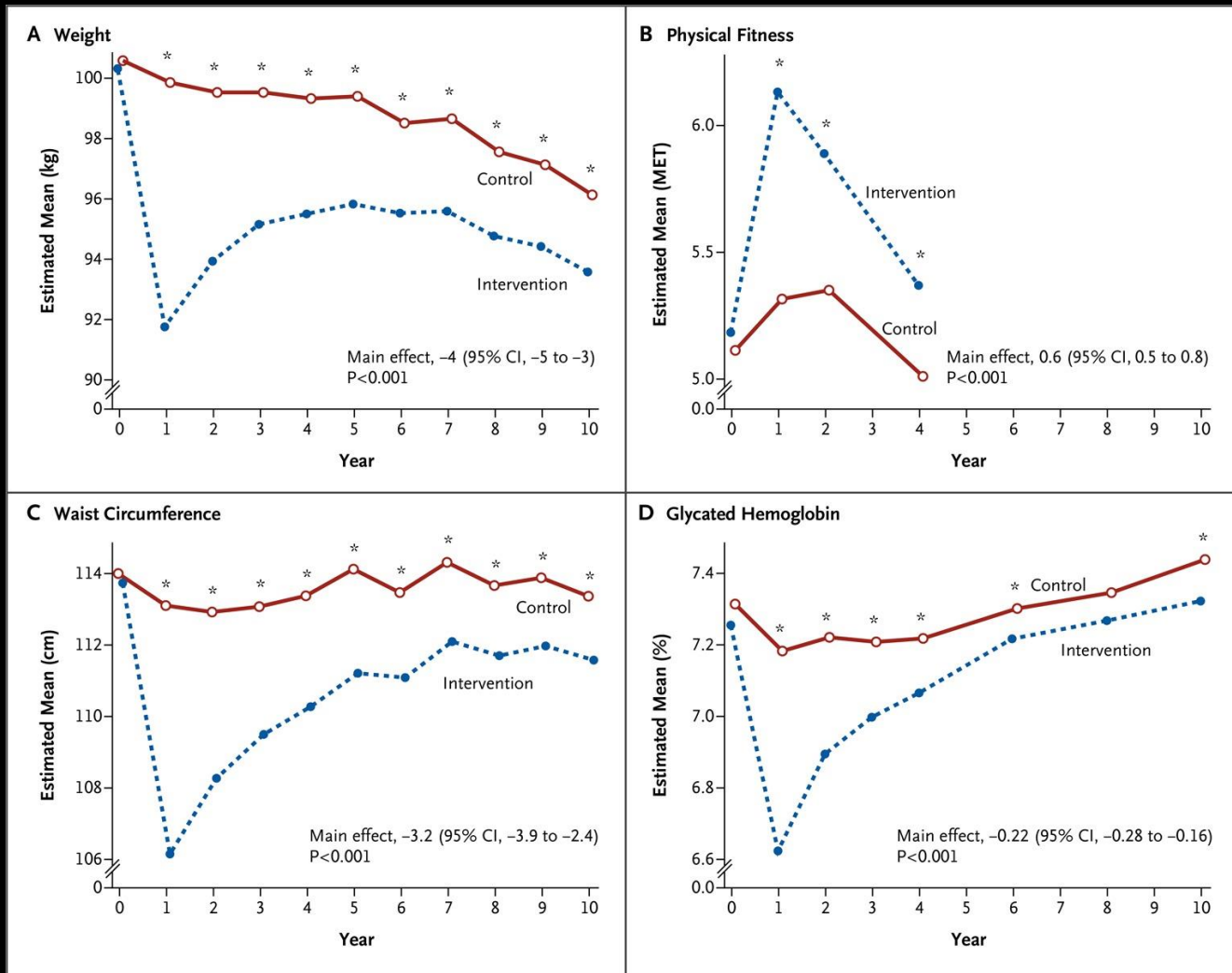
The Look AHEAD Research Group

N Engl J Med
Volume 369(2):145-154
July 11, 2013



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

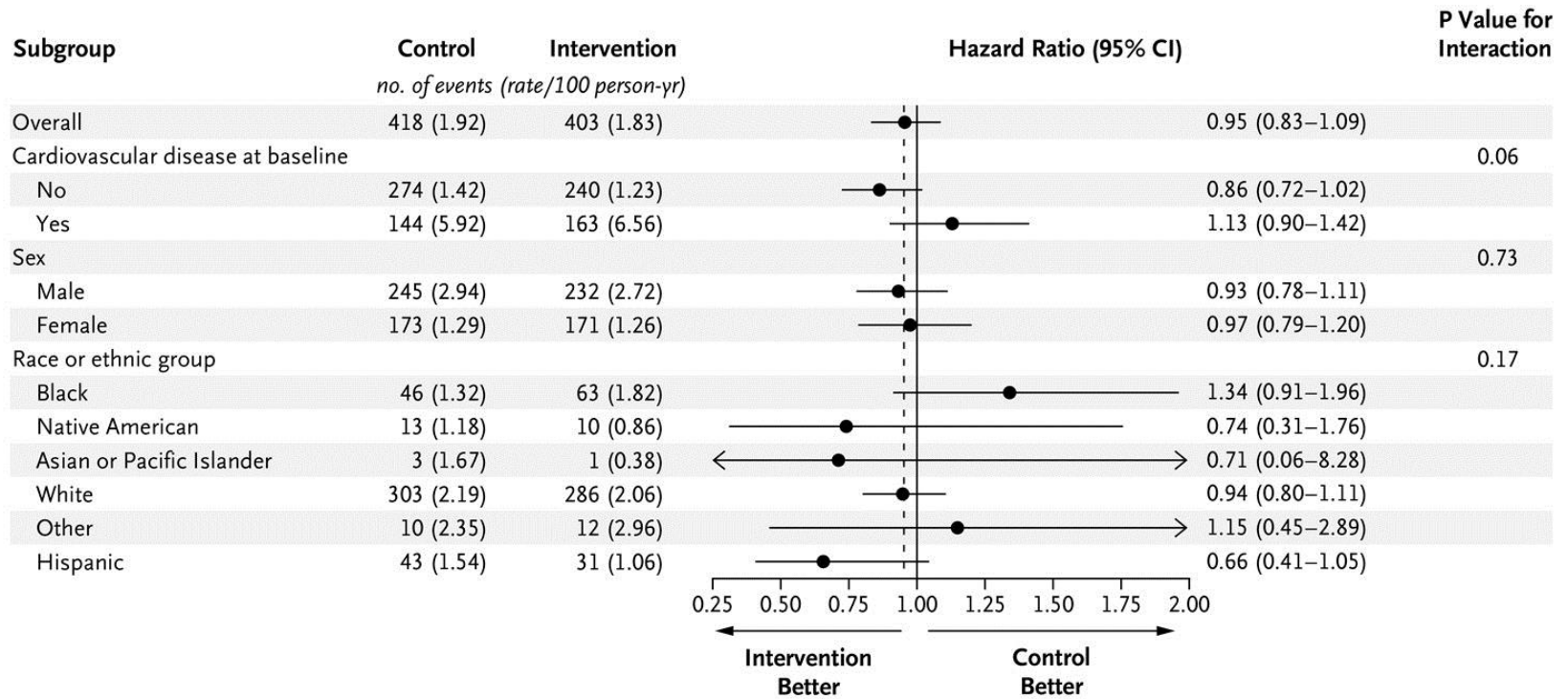
Changes in Weight, Physical Fitness, Waist Circumference, and Glycated Hemoglobin Levels during 10 Years of Follow-up.



The Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 2013;369:145-154



Primary Outcome in Prespecified Subgroups.



The Look AHEAD Research Group. N Engl J Med 2013;369:145-154

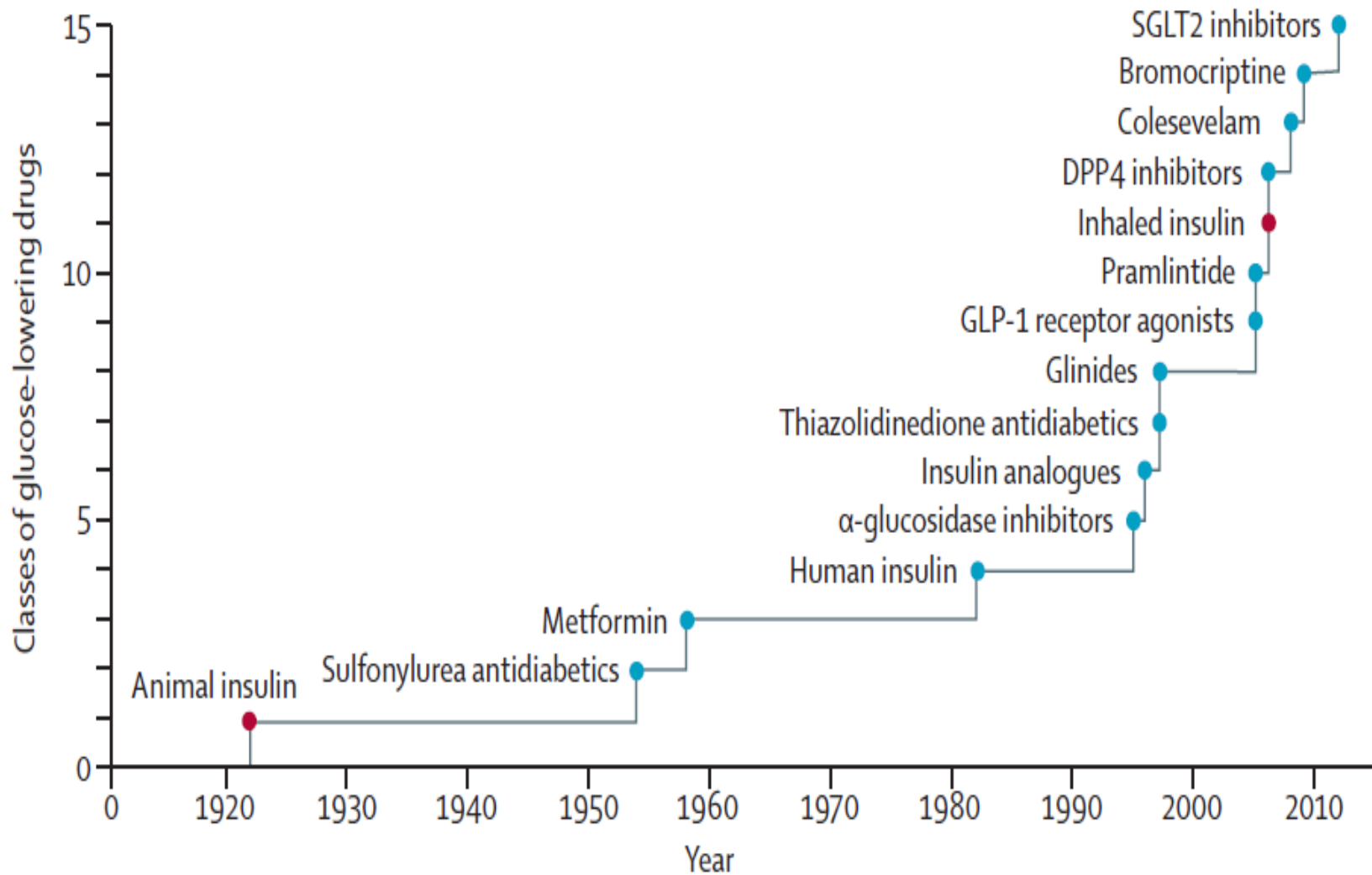


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Conclusions

- An intensive lifestyle intervention focusing on weight loss did not reduce the rate of cardiovascular events in overweight or obese adults with type 2 diabetes.





Betydningen av intensiv vs konvensjonell glykemisk kontroll ved diabetes

Initial trial
 Long-term follow-up

Study (HbA _{1c} intensive vs. conventional)	Microvascular complications		Cardiovascular complications		Mortality	
UKPDS 33 ^{1,2} (7.0% vs. 7.9%; T2D)	↓	↓	↔	↓	↔	↓
DCCT/EDIC ³⁻⁵ (7.2% vs. 9.1%; T1D)	↓	↓	↔	↓	↔	↓
ACCORD ^{6,7} (6.4% vs. 7.5%; T2D)	↓	↓	↔	↔	↑	
ADVANCE ^{8,9} (6.3% vs. 7.0%; T2D)	↓		↔	↔	↔	↔
VADT ^{10,11} (6.9% vs. 8.4%; T2D)	↓		↔	↓	↔	↔

1. UKPDS *Lancet* 1998;352:837-53; 2. Holman *et al. N Engl J Med* 2008;359:1565-76; 3. DCCT *N Engl J Med* 1993;329:977-86; 4. Nathan *et al. N Engl J Med* 2005;353:2643-53; 5. Orchard *et al. JAMA* 2015;313:45-53; 6. Gerstein *et al. N Engl J Med* 2008;358:2545-59; 7. ACCORDION CV Mortality Drops, Eye Benefits Remain in Follow-up. *Medscape*. Dec 09, 2015; 8. Patel *et al. N Engl J Med* 2008;358:2560-72; 9. Zoungas *et al. N Engl J Med* 2014;371:1392-406; 10. Duckworth *et al. N Engl J Med* 2009;360:129-39; 11. Hayward *et al. N Engl J Med* 2015;372:2197-206

Fysisk aktivitet

- Alle pasienter bør utføre en form for moderat aktivitet minst 30 minutter daglig
- Barn og ungdom anbefales minst 60 minutter fysisk aktivitet med moderat eller høy intensitet og mindre enn 120 min foran TV
- Diskuter og legg en plan for fysisk aktivitet med den enkelte pasient

Tabell 10.4 Oversikt over forbruk/inntak av 500 kcal (2,1 MJ).
500 kcal (2,1 MJ) mindre per dag = ½ kg vekttap per uke^a.

500 kcal (2,1 MJ) i økt aktivitet	500 kcal (2,1 MJ) i mindre mat
<p><i>Trening i 50 min</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • jogging • rask svømming • sykling (20 km/t) • skigåing • trappegåing (hurtig) 	<p><i>Inntak av omtrent</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 g peanøtter • 1 stor hamburger • 7-8 søte havrekjeks • 1 liten pose potetgull (100 g) • 100 g sjokolade • 1 baguette med ost og skinke • 2 brødsiver med helfet ost • 3 brødsiver med skinke • 2 ½ pølse med brød • 10 små poteter • 250 g pizza • 6 glass vin (7,5 dl) • 1.2 liter øl, brus eller juice • 3-4 kaffe latte
<p><i>Moderat aktivitet 70 minutter</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • gange (7 km/t) • svømming (25 m/min) • sykling (15 km/t) • skigåing (rolig) • dans (hurtig) 	
<p><i>Lette aktiviteter i 2 timer</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • langsom dans • lett hagearbeid 	

^a Forutsatt stabil vekt; dersom vekten er økende, er effekten av tiltakene over dårligere. Etter 3-5 mnd vil selvregulerende mekanismer begrense effekten av kalori restriksjonene, slik at effekten av kostendringer og/eller økt fysisk aktivitet blir noe mindre enn forventet. Økt fysisk aktivitet gir i seg selv et vekttap på 2-3 kg i løpet av seks måneder, deretter stabiliseres vekten som regel.

Hvorfor er kostholdet viktig ved diabetes

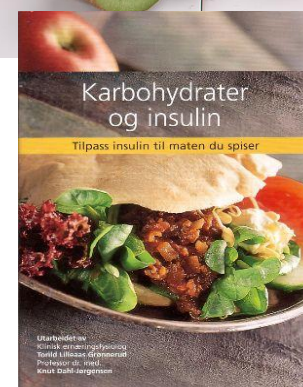
- Kostholdet har betydning for blodsukkerregulering, fettstoffer i blodet, blodtrykk og kroppsvekt
- Fokus på hjertevennlig kost både ved type 1- og type 2-diabetes, pga økt risiko for hjerte- og karsykdom i begge grupper
- Personer med diabetes bør få profesjonell og kvalitetssikret kostveiledning, enten individuelt eller i grupper

Måltidsrytme

- Måltidsmønsteret må tilpasses den enkeltes dagsrytme – individuell tilpasning
- Et regelmessig måltidsmønster med hyppige måltider er gunstig for blodglukosekontrollen
- Matinntaket kan fordeles på 3-4 hovedmåltider og 0-3 mellommåltider

Karbohydrater

- Det anbefales et kosthold som inkluderer karbohydrat fra fiberrike matvarer som frukt, grønnsaker, belgvekster og fullkornprodukter (med minst 50 % sammalt mel/hele korn)
- Inntak av sukkerrik drikke (brus, saft og juice) er ikke anbefalt, da disse, i tillegg til å gi rask blodglukosestigning, øker risiko for vektøkning og overvekt
- Ved type 1-diabetes bør dosering av hurtigvirkende insulin tilpasses mengde karbohydrat i måltider, drikke og snacks, og pasientene bør få veiledning i karbohydratvurdering



Fett

- Totalt fettinntak bør ikke overstige 35 % av energiinntaket
- Fettkvalitet viktig fokus
 - Inntak av mettet fett og transfett bør begrenses
 - Inntak av umettet fett bør økes på bekostning av mettet fett
- Inntak av fisk, fortrinnsvis fet fisk, 2-3 ganger per uke, eller tilskudd av omega 3-fettsyrer
- Plantesteroler/-stanoler kan senke LDL-kolesterol (tilsatt noen typer margarin)

Velg riktig



Tallerkenmodellen

Grønnsaker og
frukt

Fisk, kjøtt, egg

Poteter, ris, pasta



Spesielle matvaregrupper

- Frukt og grønnsaker – fem om dagen
 - Minsker risiko for hjerte- og karsykdom/overvekt
 - To porsjoner frukt, tre porsjoner grønnsaker
- Fisk
 - Minsker risiko for hjerte- og karsykdom
- Grove kornprodukter
 - Kan minske risiko for hjerte- og karsykdom, type 2-diabetes og overvekt
- Sukkerholdig drikke, godteri og snacks (energittete og næringsfattige matvarer)
 - Rask blodsukkerstigning
 - Økt risiko for vektøkning/overvekt



Velg oftere...	...enn...
Fisk og fiskefarsemat, rent kjøtt, hvitt kjøtt, magre farsevarer av kjøtt	Kjøttfarsemat (pølser, kjøttkaker og lignende), panert kjøtt/fisk og flesk/bacon
Grønnsaker, frukt, bær, belgvekster og nøtter/frø	
Grovt brød og grove kornprodukter	Fint brød, loff, baguetter og lignende, kornblandinger med lite fiber/mye sukker
Sjysaus eller saus laget fra pose eller fra råvarer tilsatt lite fett	Smeltet smør og sauser med fløte, creme fraîche og rømme
Kokte/bakte poteter	Pommes frites, potetmos
Kesam, matyoghurt, ekstra lett rømme, lett creme fraîche	Fløte, creme fraîche og rømme
Lettere/magre oster	Helfete oster
Skummet eller ekstra lett melk	Helmelk
Olje og flytende margarin	Smør, smørblandet margarin
Frukt- og bærbaserte desserter, yoghurt ^a	Kaker og desserter med mye fett og sukker
Vann	Brus, saft, juice, øl eller vin
Koking, steking i ovn, dampkoking	Frityrsteking, steking i panne

^a Bruk gjerne yoghurt naturell eller yoghurt med redusert fett- og suktermengde

Tabell 10.2 Innhold av omega 3-fettsyrer i noen matvarer og tilskudd.

Matvare	Mengde omega 3-fettsyrer (gram)
1 boks (170 g) makrell i tomat	6,8
Fet fisk som pålegg på 1 brødslice	1
1 middagsporsjon laks (200 g)	4
5 ml (1 barneskje) tran	1,2
3 trankapsler (avhengig av type)	1,2-1,5

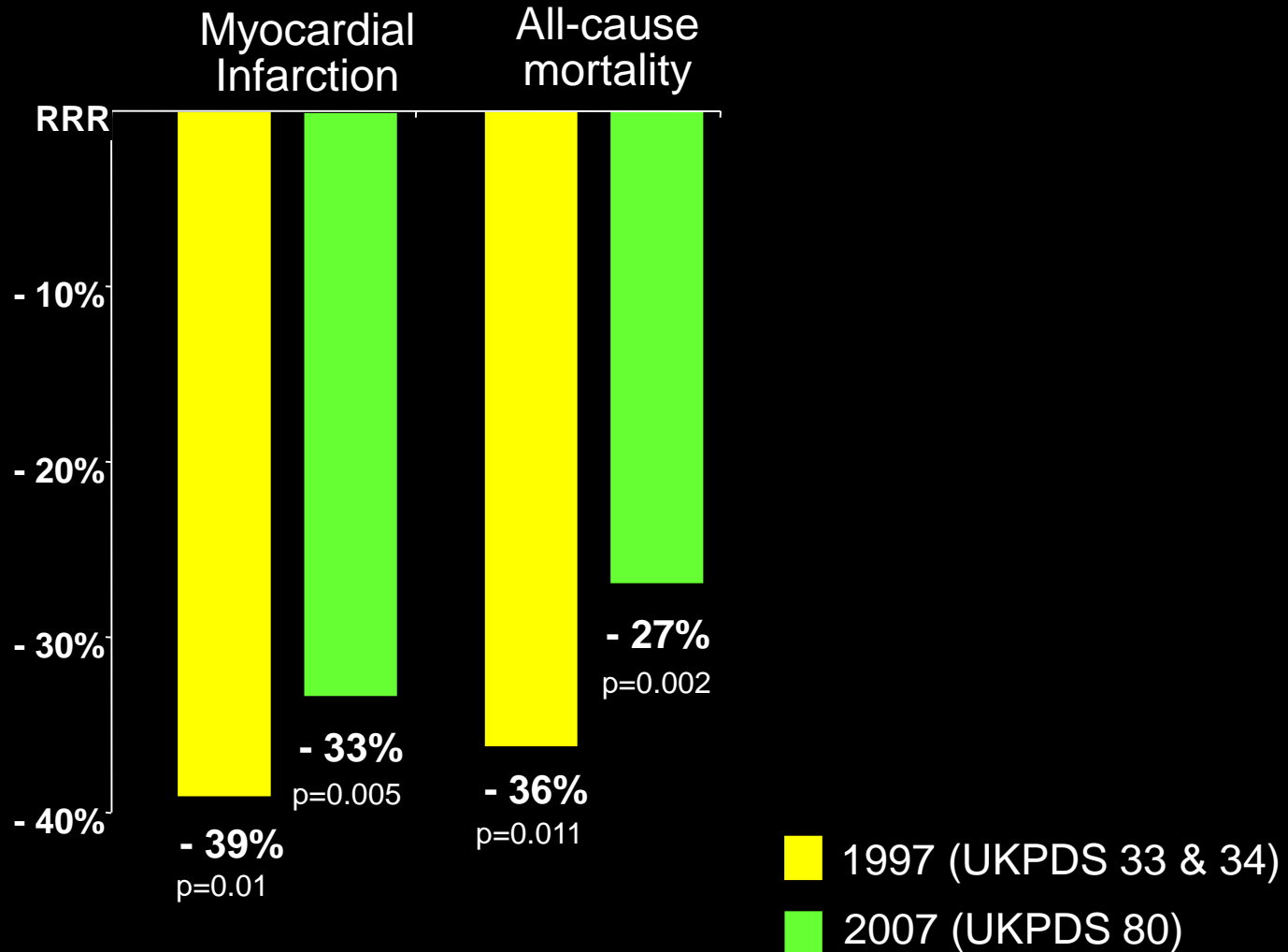
**Kombinasjonsbehandling
(andrealgs-legemiddel)**

Metformin +

Legemiddelklasse*	Sulfonylurea	DPP-4-hemmer	SGLT2-hemmer	GLP-1-analog	Basalinsulin
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang
Bivirkninger	Få	Få	Genital infeksjon, UVI, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastrointestinale	Hypoglykemi, vektøkning
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning
Kommentar	Fortrinnsvis glimepirid. Fortrinnsvis til pasienter <65 år uten hjerte- og karsykdom	Fortrinnsvis sitagliptin	Fortrinnsvis empagliflozin	Fortrinnsvis liraglutid eller lixisenatid. Særlig egnet ved overvekt/fedme	Ved behov for betydelig reduksjon i blodsukker

UKPDS: Tidlig intervensjon er gunstig

Metformin *



* Versus conventional therapy

Metformin

- Glucophage
- HbA1c: -1-2%
- Vektnøytral, eller liten vektreduksjon
- Lav risiko for hypoglykemi

- Start lavt (250-500 mg), øk sakte
- Doseres 2-3 ganger daglig i forbindelse med måltid
- Maksimal dose: 2-3g/dag

- Gastrointestinale bivirkninger (kvalme, luft i magen, diaré)
- Monitorer vitamin B12
- NB: Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (GFR<60ml/min):
Dosereduksjon
- Ved GFR<40ml/min: Bør ikke benyttes
- Laktoacidose?

Sulfonylurea

- Amaryl (glimepirid), Mindiab, glibenklamid
 - HbA1c: -1-2%
 - Vektøkning, +1-2 kg
 - Økt risiko for hypoglykemi
-
- Dokumentert effekt på mikrovaskulær, men ikke makrovaskulær sykdom
 - NB: Nedsatt nyrefunksjon
 - Sliter ut beta-cellene?

Inkretinbaserte legemidler til behandling av type 2-diabetes

DPP-4 hemmere

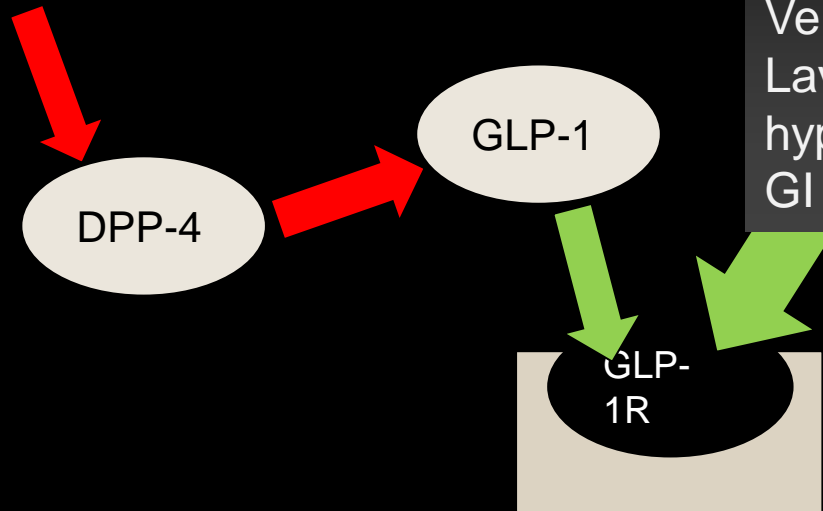
- Sitagliptin (Januvia)
- Vildagliptin (Galvus)
- Saxagliptin (Onglyza)
- Linagliptin (Trajenta)

Tabletter

HbA1c: -0.5-0.8%

Vektnøytrale

Lav risiko for hypoglykemi



GLP-1 reseptoragonister

- Exenatid (Byetta) (BID)
- Liraglutid (Victoza) (QD)
- Ukentlig exenatid (Bydureon)
- Ukentlig dulaglutid (Trulicity)
- Lixisenatid (Lyxumia)

Injeksjoner

HbA1c: -0.8-1.9%

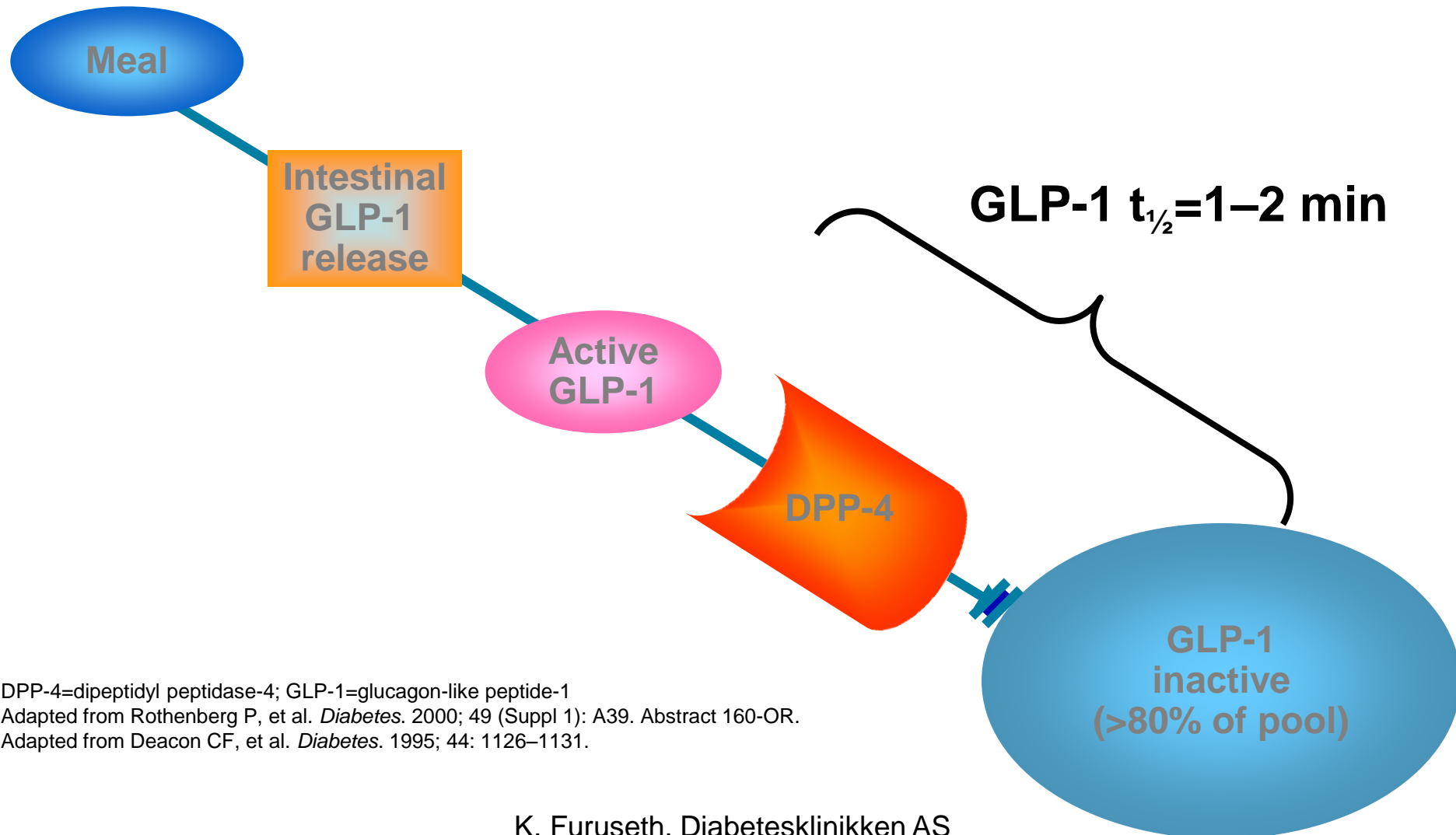
Vektreduksjon: 1-3 kg

Lav risiko for

hypoglykemi

GI bivirkninger

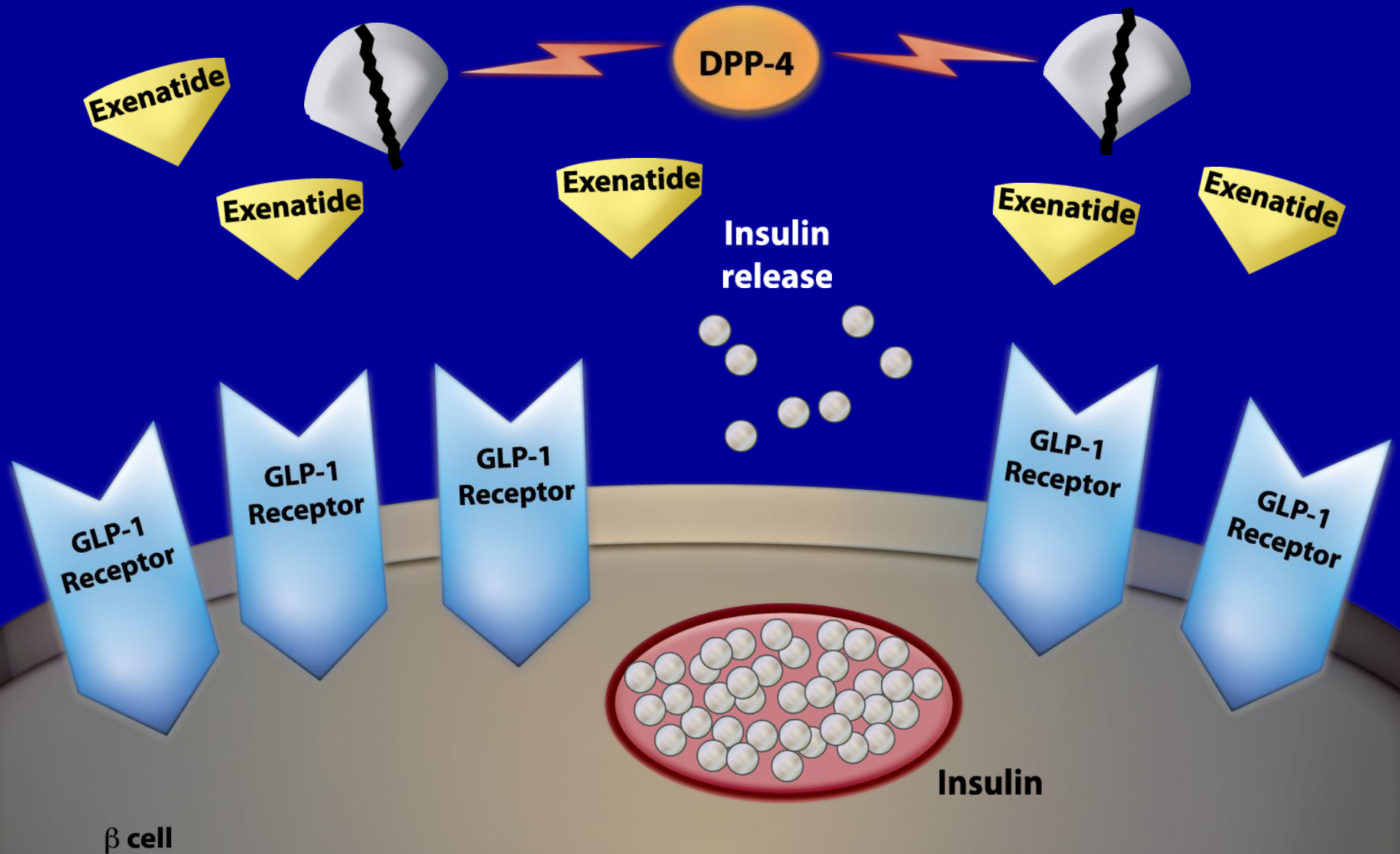
Inhibition of DPP-4 Increases Active GLP-1



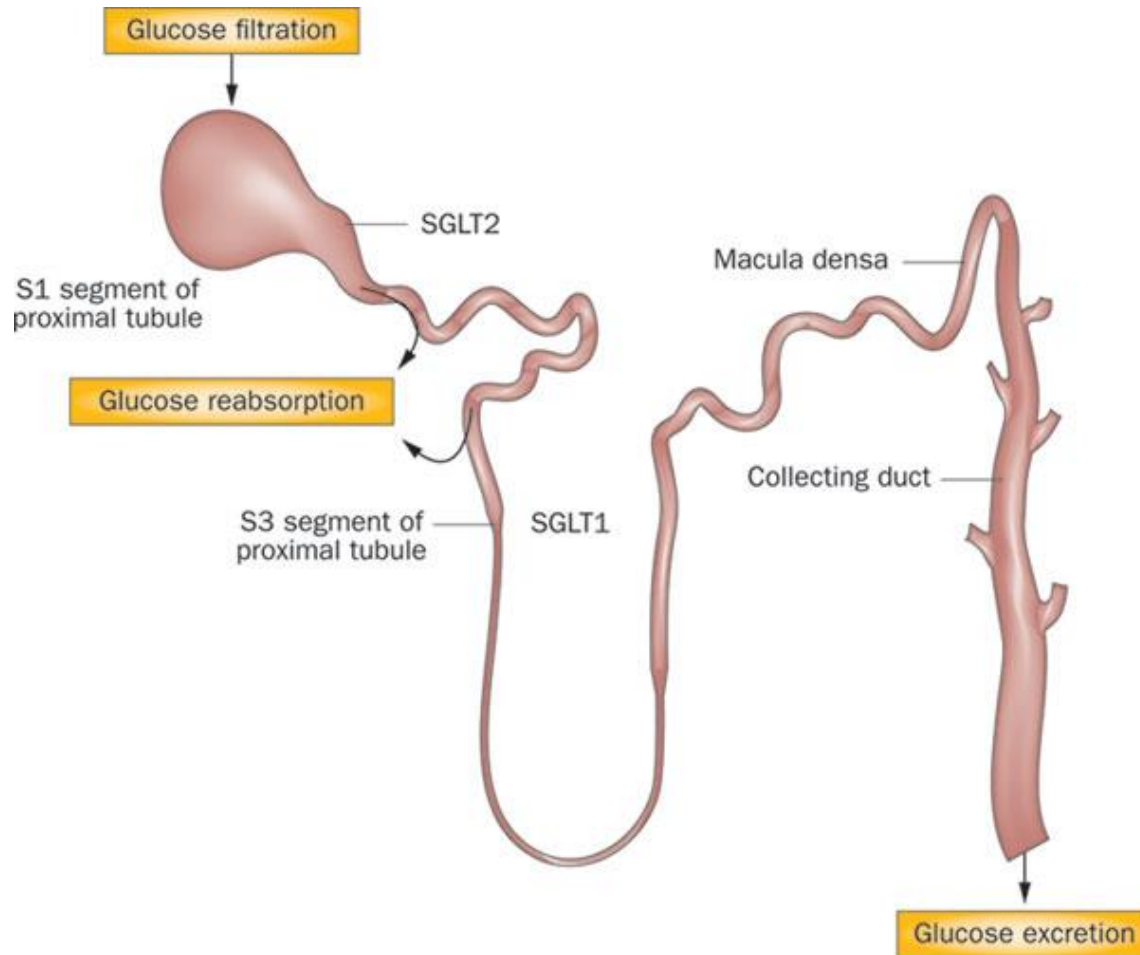
DPP-4=dipeptidyl peptidase-4; GLP-1=glucagon-like peptide-1
Adapted from Rothenberg P, et al. *Diabetes*. 2000; 49 (Suppl 1): A39. Abstract 160-OR.
Adapted from Deacon CF, et al. *Diabetes*. 1995; 44: 1126–1131.

K. Furuseth, Diabetesklinikken AS

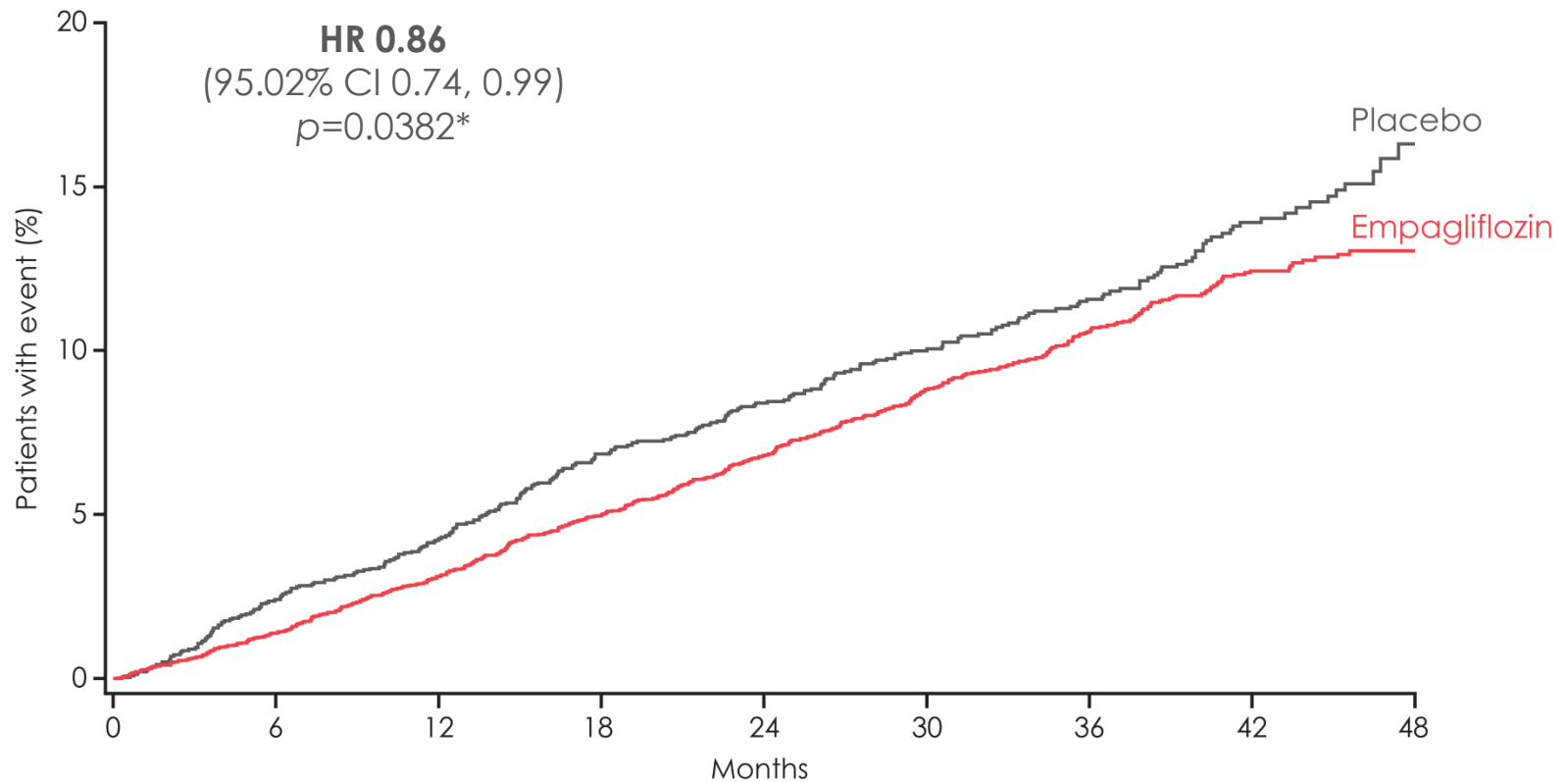
Exenatide Is Not Inactivated by DPP-4: Effect Is Additive to Endogenous GLP-1



SGLT-2-hemming



Primary outcome: 3-point MACE



No. of patients									
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

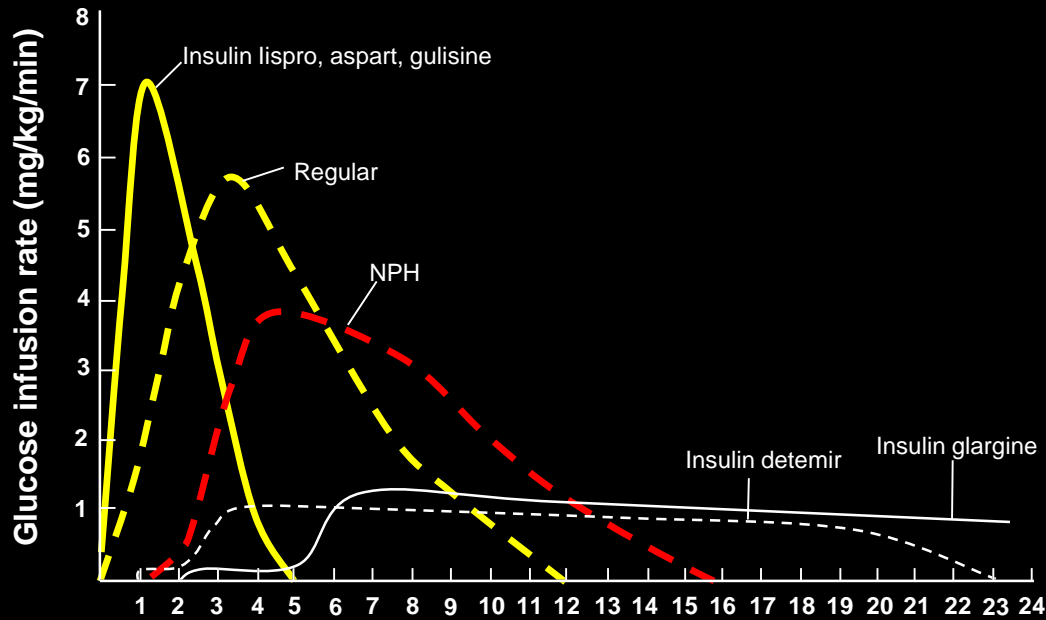
Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio.

* Two-sided tests for superiority were conducted (statistical significance was indicated if $p \leq 0.0498$)

Ketoacidose

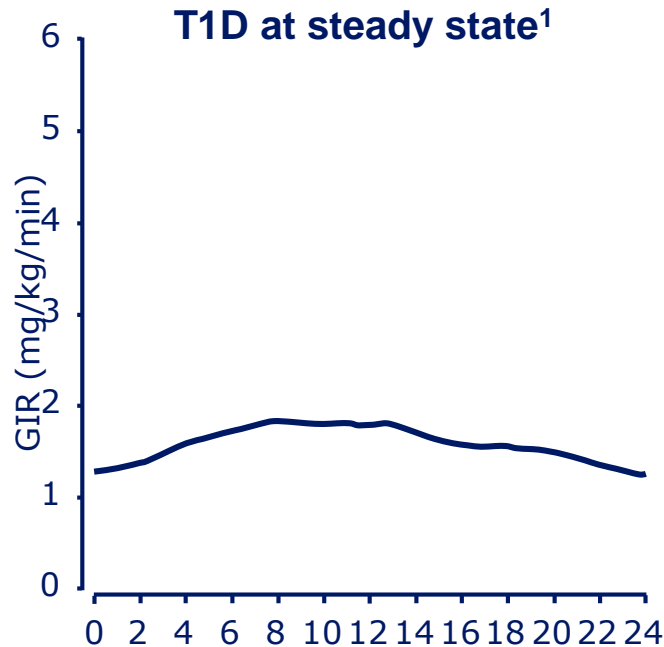
- Ketoacidose (DKA) kan forekomme ved type 2 diabetes
- Risikofaktorer:
 - Katabol tilstand
 - Annen interkurrent sykdom
 - Insulinmangel
 - Type 1 diabetes
- Ved interkurrent sykdom bør man tenke på DKA
- SGLT2-hemmerne er under overvåkning i forhold til DKA
- Ved bruk av SGLT2-hemmer er det +1 på ketoner
- Disse pasientene er syke

Insulin

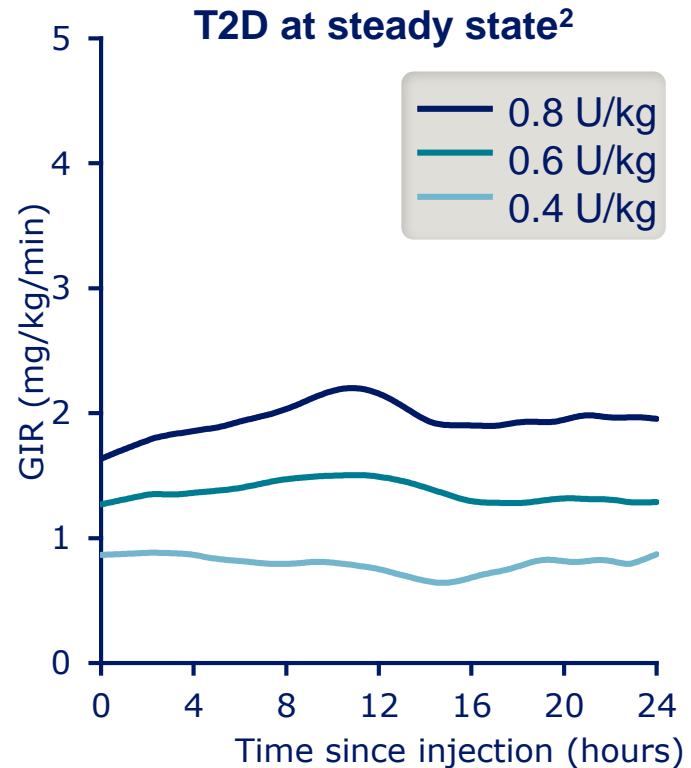


	Varenavn
Måltidsinsulin	Humalog NovoRapid Apidra
Human regular	Actrapid
NPH-insulin	Humulin NPH Insulatard NPH Insuman Basal NPH
Basalinsulin	Lantus Levemir

Flat time-action profile in T1D and T2D at steady state



Dose level	IDeg	
	AUC _{GIR,0-12h}	AUC _{GIR,12-24h}
0.4 U/kg	51%	49%
0.6 U/kg	51%	49%
0.8 U/kg	51%	49%

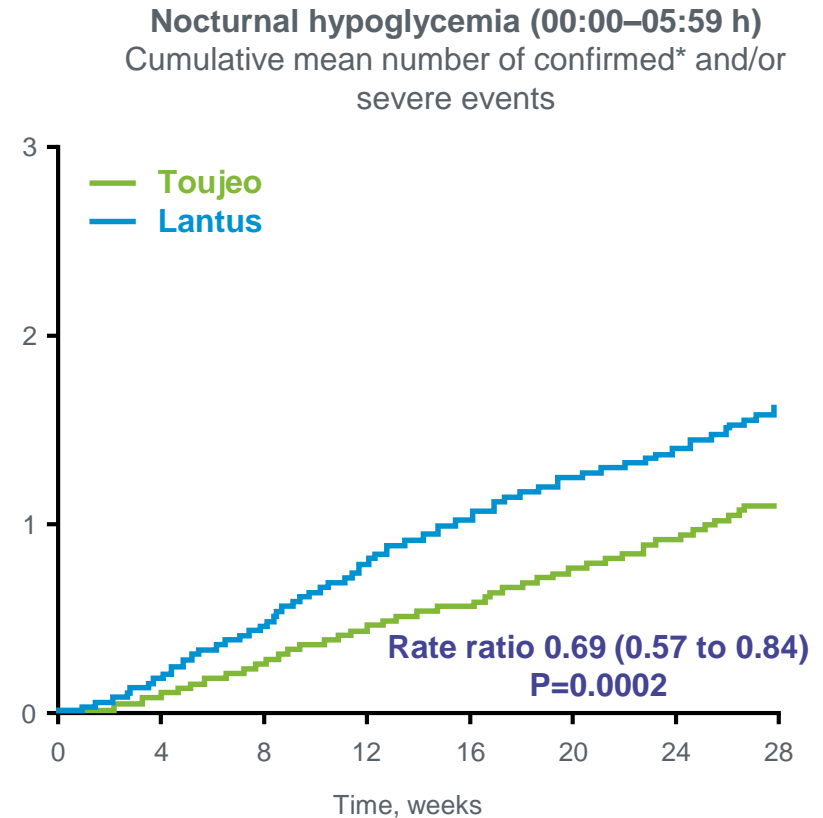
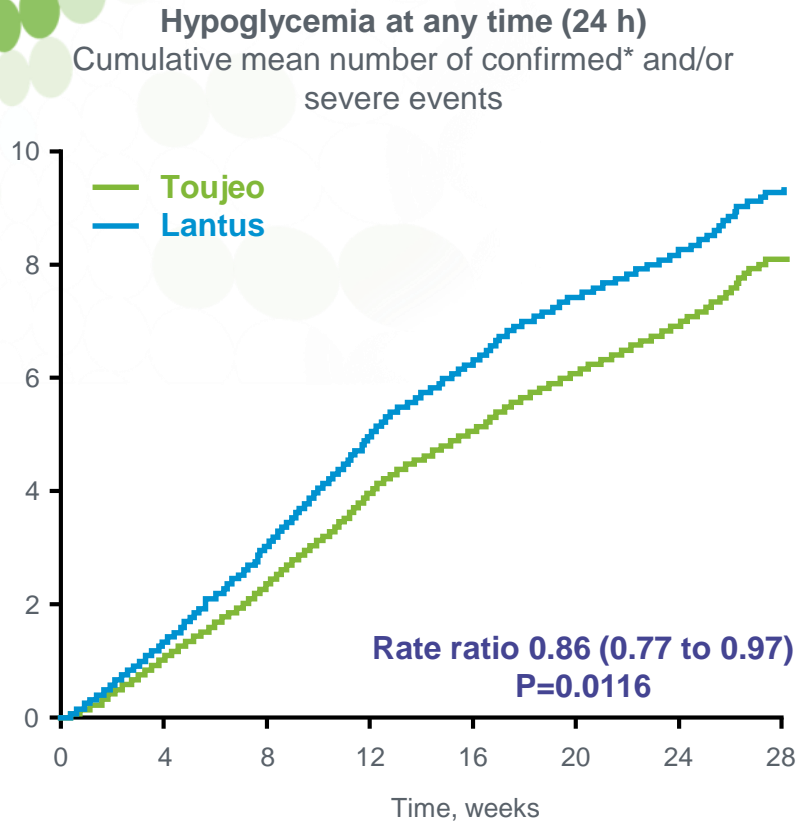


1. IDeg, n=66, 0.4 U/kg; 2. Randomised, 2-period, 12-day trial; n=49; Variability was assessed at steady state by clamps on days 6 and 12

AUC, area under the curve; GIR, glucose infusion rate; IDeg, insulin degludec; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes

1. Heise *et al. Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1193–201; 2. Heise *et al. Diabetes Obes Metab* 2012;14:944–50

Lower confirmed and/or severe hypoglycemia with Toujeo vs Lantus at any time (24 h) and at night

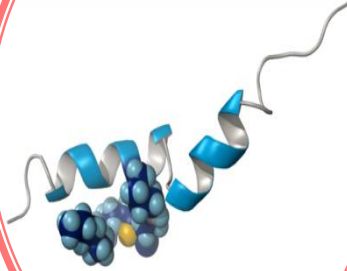


*Confirmed events based on plasma glucose ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L)

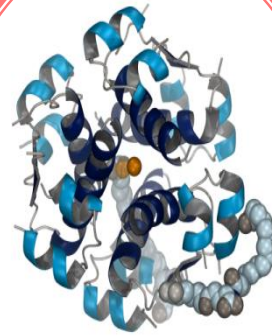
Grafisk fremstilt av Sanofi
Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015 Sep;17(9):859-67.

IDegLira

Liraglutide



Insulin degludec



||





REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 17-2-2016 om forhåndsgodkjent refusjon for liraglutid/ insulin degludec (Xultophy) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er liraglutid/ insulin degludec (Xultophy) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

Refusjonsberettiget bruk:

Behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 i kombinasjon med metformin når metformin kombinert med en GLP-1-reseptoragonist eller basalinsulin ikke gir adekvat glykemisk kontroll.

Refusjonskoder:

ICPC			ICD		
Kode	Tekst	Vilkår	Kode	Tekst	Vilkår
T 90	Diabetes type 2	225	E11	Diabetes mellitus type 2	225

Vilkår:

225 Refusjon ytes kun til pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig sykdomskontroll på høyeste tolererte dose metformin.

Tredjevalgs-legemiddel

Dersom ovennevnte behandlingsregimer ikke fører til at man når ønsket behandlingsmål foreslås følgende tiltak:

- Vurdere om mer kan gjøres med opplæring, motivasjon og hjelp til endring av levevaner?
- Egenmåling av blodglukose døgnsprofil (før og to timer etter måltid) i 3-5 dager eller en tilsvarende periode med kontinuerlig vevsglukosemåling for å identifisere døgn-/måltidsmønstre i glukosesvingningene.
- Tillegg av blodsukkersenkende legemidler. Det er en rekke legemidler å velge mellom og ikke sterk evidens for å foretrekke ett behandlingsregime fremfor et annet. Individuelt tilpasset behandling under hensyntagen til effekt, bivirkninger og anbefales. Følgende råd kan gis:
 - Tillegg av GLP-1 analog. Dette er aktuelt i kombinasjon med flere av de ovennevnte legemiddelgrupper (anbefales ikke i kombinasjon med DPP-4-hemmer og er ikke godkjent i kombinasjon med SGLT2-hemmer)).

Følgende kombinasjoner kan fungere godt:

- Metformin + SU + SGLT2-hemmer
- Metformin + SU + pioglitazon ([A10BG03](#))
- Metformin + basalinsulin + GLP-1-analog eller DPP-4-hemmer eller SGLT2-hemmer

Tillegg av hurtigvirkende insulin til måltid

Tillegg av hurtigvirkende insulin (analog). Kan gis som en dose (til hovedmåltid), to doser eller tre doser daglig. Merk at hurtigvirkende insulin gitt til overvektige personer med type 2 diabetes ikke virker like hurtig, sterkt og kortvarig som når vi bruker det til normalvektige personer med type 1 diabetes.

Ved særlig sterk blodsukkerstigning etter måltid (for eksempel etter frokost eller middag) kan det likevel være et godt valg å gi hurtigvirkende insulin til det aktuelle måltidet. Start gjerne med en liten dose (for eksempel 10 % av døgndose NPH-insulin) og mål blodsukkeret etter 2 timer. Øk med 2 E hver 3. dag inntil postprandialt blodsukker er under 10 (-12) mmol/L.

OBS: Noen pasienter vil da trenge å redusere kveldsdosen av NPH-insulin tilsvarende for å unngå insulinføling om natten.

Spesielle forholdsregler ved diabetes og hjertesvikt

Noen antidiabetika er assosiert med økt risiko for væskeretensjon som kan forverre eller utløse hjertesvikt. Det gjelder særlig pioglitazon, men kanskje også saxagliptin som i SAVOR-TIMI studien var assosiert med økt risiko for hospitalisering for hjertesvikt, og insulin særlig når blodsukkerkontrollen bedres raskt («insulinødemer»).



«De gode gamle»

«Nye antidiabetika»

	Metformin	SU	NPH-insulin	Glitazon	DPP-4-hemmer	GLP-1-analog	SGLT-2-hemmer
HbA1c	1-2%	0.5-1%	Høy	1-1.5%	0.5-0.8%	0.8-1.9%	0.5-0.8%
Vekt	↓	↑	↑	↑	-	↓	↓
Hypoglykemi	Lav	Middels	Høy	Lav	Lav	Lav	Lav
Pris	Lav	Lav	Middels	Høy	Høy	Høy	Høy
Bivirkninger	Kvalme, brekninger, diaré, buksmerter Laktoacidose?	Hypoglykemi	Hypoglykemi	Ødem Hjertesvikt Frakturer	Sjelden Pankreatitt? Hjertesvikt?	Kvalme, oppkast. Pankreatitt?	Urinveis- og genitale infeksjoner. Volum-deplasjon
Mikrovaskulær sykdom	-	↓	↓	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Ukjent
Makrovaskulær sykdom	↓	-	-	↓	-	Ukjent	Ukjent

Antidiabetika og nedsatt nyrefunksjon		eGFR (ml/min/1.73m ²)				
Klasse	Virkestoff	>90	90-60	60-30	<30	ESR D
Biguanid	Metformin*			*		
Sulfonylurea	Glimepirid, Glibenklamid, Glipizid					
DPP-4 -hemmere	Linagliptin (Trajenta)	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
	Sitagliptin (Januvia)	100mg	100mg	50mg	25mg	25mg
	Vildagliptin (Galvus)	50mg x2	50mg x2	50mg	50mg	50mg
	Saxagliptin (Onglyza)	5mg	5mg	2.5mg	2.5mg	
GLP-1 analoger	Dulaglutid (Trulicity)	1.5 mg i uken	1.5 mg i uken	1.5 mg i uken		
	Exenatid (Byetta)	10µg x2	10µg x2	Forsiktighet		
	Liraglutid (Victoza)	1.2-1.8mg	1.2-1.8mg	1.2-1.8mg		
	Exenatid ukentlig (Bydureon)	2 mg i uken	2 mg i uken			
	Lixisenatid (Lyxumia)	20µg daglig	20µg daglig	Forsiktighet		
Glitazon	Pioglitazon (Actos)					
SGLT-2-hemmer	Empagliflozin (Jardiance)			**		
	Dapagliflozin (Forxiga)					
Insulin	Insulin					

- Kan benyttes uten dosejustering
- Kan benyttes, men med dosejustering / monitorering av nyrefunksjon
- Kan benyttes, men med ytterligere dosejustering / monitorering av nyrefunksjon
- Anbefales ikke

* Metformin kan benyttes ned til eGFR 45 ml/min/1.73m² jfr Statens legemiddelverk: Bruk av metformin ved nedsatt nyrefunksjon og hjertesvikt, 16.jan 2015

** Empagliflozin skal ikke initieres ved eGFR <60 ml/min/1,73 m², men kan opprettholdes til eGFR 45 ml/minutt/1,73 m² (dosejustering bør vurderes)

Kilder: SPC tekster, Statens Legemiddelverk
eGFR: estimert glomerulær filtrasjonsrate
ESRD: End stage renal disease
DPP-4: Dipeptidyl peptidase-4
GLP-1: Glukagonlignende peptid-1
SGLT-2: Sodium -glucose co-transporter-2

**Kombinasjonsbehandling
(andrevalgs-legemiddel)**

Metformin +

Legemiddelklasse*	Sulfonylurea	DPP-4-hemmer	SGLT2-hemmer	GLP-1-analog	Basalinsulin
Erfaring	Lang	Middels	Kort	Kort	Lang
Bivirkninger	Få	Få	Genital infeksjon, UVI, dehydrering, ketoacidose?	Kvalme, gastrointestinale	Hypoglykemi, vektøkning
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning
Kommentar	Fortrinnsvis glimepirid. Fortrinnsvis til pasienter <65 år uten hjerte- og karsykdom	Fortrinnsvis sitagliptin	Fortrinnsvis empagliflozin	Fortrinnsvis liraglutid eller lixisenatid. Særlig egnet ved overvekt/fedme	Ved behov for betydelig reduksjon i blodsukker

Konklusjon

- Tidlig diagnose viktig
- Definer behandlingsmål
 - Symptomatisk eller prognoseforbedrende behandling ?
- Husk føtter og øyne
- Streng ”behovsprøving” av medisinene
- Nyrefunksjon er viktig
- Alvorlig hypoglykemi kan være farlig
- Interaksjoner viktig
- Mest mulig kunnskapsbasert behandling