



Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes

2014 revision
Guidelines for
type 2-diabetes

En fælles behandlingsvejledning med
enslydende kliniske behandlingsmål

Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes

Berit Lassen¹, Jens Sandahl Christiansen², Torsten Lauritzen¹, Leif Breum², Thomas Bo Drivsholm¹, Jan Erik Henriksen², Søren Tang Knudsen², Jette Kolding Kristensen¹, Hans-Henrik Lervang², Peter Rossing², Peter Schultz-Larsen¹ og Ole Snorgaard².

Denne artikel samt artiklen ”Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer – 2014” er udformet i et samarbejde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). Det er en revision af de nationale retningslinjer for den farmakologiske behandling, som selskaberne udgav i 2011 i et samarbejde med Institut for Rationel Farmakoterapi (Snorgaard 2011, Lassen 2011) #.

Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes kan være indiceret, når sygdommen konstateres eller på et hvilket som helst andet tidspunkt i sygdomsforløbet.

Hvis insulinbehandlingen startes ved debut, enten på grund af svær hyperglykæmi med symptomer, anden lidelse der umuliggør anden farmakologisk behandling eller tvivl om diagnosen (type 1 eller sekundær diabetes), kan behandlingen evt. senere seponeres og erstattes af anden behandling, når situationen er afklaret.

Hvornår arbejdsgruppen mener, at insulinbehandlingen kan eller bør påbegyndes fremgår af artiklen om behandlingsmål og algoritmer for den farmakologiske behandling.

Det er i den sammenhæng vigtigt at gøre sig klart, at følgeskader af langvarige perioder med hyperglykæmi ikke efterfølgende kan genoprettes ved intensiv insulinbehandling. Tidlig intervention ved stigende HbA1c er derfor rettidig behandling.

Insulinbehandlingens angrebepunkter er dels den ’basale hyperglykæmi’ og dels den ’postprandiale hyperglykæmi’. Hvilket element der er mest fremherskende afhænger af, hvilke patogenetiske faktorer (insulinresistens, betacelle dysfunktion, inkretin dysfunktion m.m.), der karakteriserer den enkelte patient initialt samt den med diabetesvarigheden aftagende betacelle funktion.

Grundlæggende om insulin og insulinbehandling

Der findes følgende insulintyper:

- human insulin
- analog insulin

¹ Dansk Selskab for Almen Medicin

² Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

Douglas Henderson og Christian Hansen har efter 1. udgaven forladt arbejdsgruppen grundet pensionering. Institut for Rationel Farmakoterapi har efter intern omorganisering valgt ikke at være en del af arbejdsgruppen i denne 2. udgave.

For hver af disse findes der

- korttidsvirkende insulin
- langtidsvirkende insulin
- blandingsinsulin

Det vil sige i alt findes seks forskellige insulintyper.

Disse kan indgå i mange forskellige insulinregimer, hvoraf de 3 nedenfor er de hyppigst anvendte ved type 2-diabetes.

- **Blandingsinsulin**, der gives til et eller flere måltider, dvs. 1 – 3 gange i døgnet
- **Basal insulin behandling**, dvs. langtidsvirkende insulin, der gives 1-2 gange i døgnet
- **Basal/bolus insulin behandling**, dvs. langtidsvirkende insulin 1-2 gange i døgnet + hurtigvirkende insulin til et eller flere måltider – i alt 3 – 5 injektioner per døgn.

Der er ingen afgørende evidens, der peger på hvilken insulintype og hvilket behandlingsregime man bør indlede med. Anvendes en proaktivt behandlingsstrategi således, at der forud ikke har været en lang periode med dårlig glykæmisk kontrol, vil behandling med blandingsinsulin eller basal insulin være ligeværdige. I sidstnævnte tilfælde (basal insulin) kan behandlingen indledes med humant insulin (også kaldet NPH).

Et flertal af de insulinbehandlede type 2-diabetespatienter vil med tiden få behov for både intermedieært/langsamt virkende insulin og hurtigtvirkende insulin – enten som blandingsinsulin 1-3 gange dagligt eller som basal intermedieært/langsamt virkende og hurtigtvirkende til måltiderne. Praksis i Danmark er forskellig, idet nogle som hovedregel starter med blandingsinsulin, andre med basal. Nogle behandlingssteder benytter begge regimer ved start ud fra et fastlagt behandlingsmål, kompliance og et skøn eller et estimat (C-peptid) for betacellefunktionen.

De forskellige virkningskarakteristika for de forskellige insulin- og insulinanalogpræparater gør, at man med fordel kan skræddersy behandlingen til den enkelte patient, hvilket oftest foregår ud fra "trial-and-error" princippet.

Det er derfor en fordel at kende til flere insulinregimer og have adgang til flere insulin- og insulinanalogpræparater. Det er vigtigt at gøre sig klart, at insulinanaloger ikke er identiske med humant insulin. En øget risiko for visse cancerformer ved diabetes og betydningen af den farmakologiske behandling herunder insulin, gør at dette følges nøje i forbindelse med introduktionen af nye insulinanaloger på markedet. Foreløbig er der dog ikke påvist noget øget risiko.

Nedenfor er der givet nogle anvisninger på valg af insulinregime og titreringsalgoritmer, der i langt de fleste tilfælde kan håndteres i almen praksis. Som udgangspunkt kan flertallet af patienter i almen praksis behandles med human insulin, mens de dyrere insulinanaloger kan forbeholdes udvalgte patienter.

Insulinbehandling – hvilke kombinationsmuligheder med andre antidiabetika?

- Både normalvægtige og overvægtige bør fortsætte behandlingen med metformin ved start af insulin, da det nedsætter risikoen for vægtøgning, og meget tyder på, at metformin

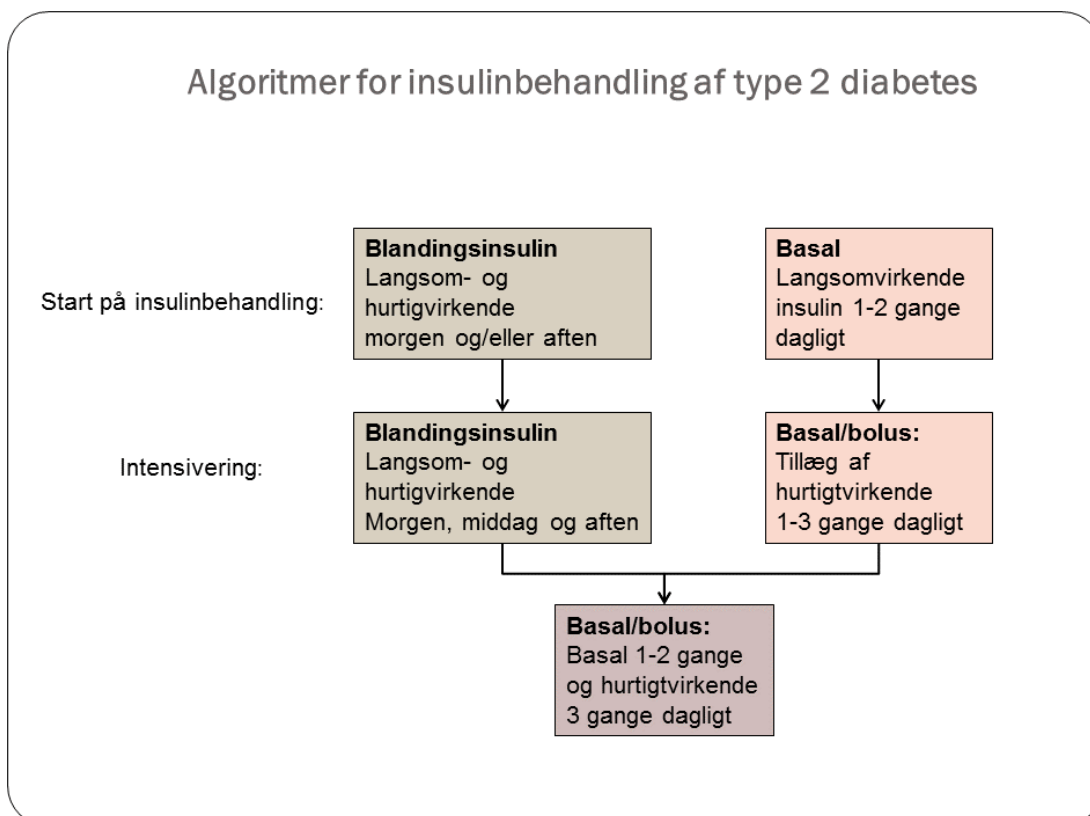
samtidig har en gavnlig effekt på den kardiovaskulære risikoprofil.

Kombinationsbehandlingen bevirker, at insulinbehovet er ca. 40 % mindre end ved insulin i monoterapi.

- Insulin og GLP-1-analog kan kombineres hos den svært overvægtige patient med vedvarende utilfredsstillende HbA1c og/eller hyppige hypoglykæmiske episoder. Hvis det ønskede mål for HbA1c ikke nås, og der ikke er opnået tilfredsstillende vægtreduktion over 3-6 mdr., seponeres GLP-1 igen. Man bør ligeledes overveje at seponere GLP-1, når beta-cellefunktionen aftager over år. Ved opstart af GLP-1-analog behandling bør insulindosis reduceres og/eller man skal være opmærksom på hypoglykæmi. Dette er en dyr kombinationsbehandling.
- DPP-4- og/eller SGLT-2-hæmmer *kan* fortsættes, men overvejes seponeret ved manglende effekt eller aftagende beta-cellefunktion.
- Kombinationsbehandling med sulfonylurinstof og insulinbehandling frarådes som hovedregel på grund af risikoen for hypoglykæmi.
- Øvrige antidiabetika anbefales seponeret ved start på insulin.

Hvilken insulintype og hvilket behandlingsregi?

Ved start på insulinbehandling ved T2DM anbefales ét af nedenfor nævnte regimer:



Efter valg af behandlingsregime bør dette udnyttes til bunds – dvs. at behandlingen intensiveres med det valgte regime så længe behandlingsmålet ikke er opfyldt (eller kan vedligeholdes) – indtil

man støder på vanskeligheder (hypoglykæmi), der gør det rimeligt at skifte til andet behandlingsregime.

Insulindosis optitreres baseret på måling af præprandiale glukoseværdier morgen og aften ud fra princippet om "Fix Fasting First". Såfremt behandlingsmålet ikke nås herved, kan der suppleres med målinger af postprandiale glukose målinger (90 min efter måltiderne) til vurdering af den postprandiale blodglukose stigning.

De forskellige behandlingsregimer har forskellige fordele og ulemper:

Starter man f.eks. med blandingsinsulin adresseres såvel den basale hyperglykæmi som den postprandielle glukosestigning. Dette regime giver mulighed for at intensivere til 3 gangs terapi uden nødvendigvis at skulle introducere et nyt insulinpræparat.

Basalinsulin 1-2 gange daglig er et sikkert og simpelt regime med relativt lille risiko for hypoglykæmi. Mange patienter vil i en periode kunne opnå og vedligeholde behandlingsmålet på dette regime – men måltids-insulin vil før eller senere blive nødvendigt.

Desuden er det et godt alternativ, hvis patienten har brug for et simpelt behandlingsregime, hvor man ikke forudser behov/indikation for et mere intensivt regime (f.eks. plejehjemsbeboer).

Basal/bolus regimet vil oftest være at foretrække hos yngre og/eller slanke patienter som fænotypisk minder om type 1-diabetes – og med fordel kan behandles som sådanne.

Læger med få patienter og beskeden erfaring med insulinbehandling kan vælge at starte med basal insulinregime, og hvis behandlingsmålet ikke nås henvise til lokalt diabetescenter med henblik på overgang til blandingsinsulin 2 gange dagligt eller basal/bolus behandling.

Mange patienter vil initialt kunne klare sig med 30-40 IE insulin i døgnet. Type 2-diabetes er imidlertid en progressiv sygdom med faldende betacelle funktion, hvorfor doser over 100 IE daglig ofte vil blive nødvendig.

Ved forekomst af svære eller natlige tilfælde af hypoglykæmi under behandling med humant insulin, kan hyppigheden af hypoglykæmi i visse tilfælde reduceres ved skift til behandling med langtidsvirkende analog insulin.

Er der behov for et fleksibelt insulinregime hvor basal/bolus terapi vælges, kan hurtigtvirkende analog insulin besidde en fordel frem for human insulin, idet den kan tages sammen med måltidet. Hurtigvirkende human insulin bør principielt tages 20-30 min før måltidet og kan dermed give hypoglykæmi, hvis måltidet bliver udskudt eller aflyst.

Hvordan startes og titreres behandlingen med insulin ved type 2-diabetes?

- Brug tid på rådgivning om motion og kost, så risiko for vægtøgning minimeres og insulinsensitiviteten øges.
- Patienten kontakter kommunen med henblik på at få tilskud til blodglukoseapparat, strimler og nåle.
- Oplær patient i hjemmemåling af blodglukose og demonstrer injektionsteknik.
- Informer om forebyggelse af, symptomer på og håndtering af hypoglykæmi. Risikoen for hypoglykæmi er størst hos normalvægtige uden metabolisk syndrom.

- Fastlæg behandlingsmålet sammen med patienten. Stil om muligt mod HbA1c <53 mmol/mol.
Vær mindre ambitiøs hos patienter med langvarig dysreguleret diabetes, især hvis de har kendt iskæmisk hjertesygdom. Ved godt respons på insulinbehandling er et optimalt mål hos disse patienter HbA1c på 53 mmol/mol under forudsætning af, at der ikke er væsentlige hypoglykæmiske gener. Hos patienter der responderer dårligt på insulin og hos svækkede patienter er målet symptomfrihed.
- Fortsæt metformin behandlingen, og seponer som hovedregel andre perorale antidiabetika, men se i øvrigt ovenfor.
- Planlæg titreringsforløbet. Stil efter at nå behandlingsmålet efter 3 måneder.
- Undervejs sikres, at optitreringen af insulin ikke ledsages af en gradvis øgning af kalorieindtaget.
- Mange patienter kan i samarbejde med behandlerteamet selv lære at varetage titreringen med insulin (evt. via telefonisk kontakt).

Behandling med blandingsinsulin eller basalinsulin - hvornår og hvordan?

Traditionelt har man anbefalet at starte med insulin til sengetid eller før aftensmåltidet, men både blandingsinsulin og basalinsulin kan også gives om morgenen.

- Hvis der gives insulin før morgenmaden, titreres den på baggrund af plasmaglukose målt før aftensmaden (præprandiale værdier).
- Hvis der gives insulin før aftensmaden eller til sengetid, titreres den på baggrund af glukoseværdier målt før morgenmaden (præprandiale værdier).
- Start med at give 10 IE insulin før det valgte måltid eller til sengetid.
- Patienten ses (eller der tages telefonisk kontakt) dagen efter første injektion og derefter hver 3.-7. dag, indtil målet for hjemmeblodglukose er nået.

Præprandiale glukoseværdier måles dagligt af patienten i 3 dage før dosisjustering:

| | |
|--------------|---------|
| >12 mmol/l | +8 IE |
| 10-12 mmol/l | +6 IE |
| 8-10 mmol/l | +4 IE |
| 6-8 mmol/l | +2 IE |
| 4-6 mmol/l | uændret |
| <4 mmol/l | -2 IE |

- Når insulin dosis overstiger 30 - 40 IE overvejes opdeling i 2 doser – én morgen og én aften.

- Ved enkeltdoser på over 40 – 60 IE overvejes en fordeling på flere injektionssteder, således at der ikke gives mere end 40 - 50 IE per injektion.
- Hvis målet for HbA1c ikke opnås efter 3-6 måneder overvejes skift til andet insulinregime (f.eks. skift fra basal til blandingsinsulin, eller tillæg af blandingsinsulin til frokost).
- Hvis målet for HbA1c stadig ikke opnås eller vedligeholdes efter 3-6 måneder, skiftes der fra 3-gangs blandingsinsulin til basal/bolus behandling.

Hvordan titreres basal/bolus regimet ved overgang fra blandingsinsulin eller basalinsulin?

- Start med samme døgndosis som blev givet ved det tidligere insulinregime. Giv 50 % af denne dosis som langsomt virkende insulin – enten som én injektion om aftenen eller eventuelt som to lige store doser fordelt på morgen og aften. Fordel de resterende 50 % på følgende måde: 20 % – 10 % – 20 % før henholdsvis morgen-, frokost- og aftensmåltidet.
- I titreringsfasen anbefales måling af glukoseværdier før de tre hovedmåltider.
- Juster dosis på baggrund af glukoseværdier målt før efterfølgende måltid ved anvendelse af algoritmen ovenfor.
- Det er hensigtsmæssigt at titrere basal insulin dosis først ("Fix Fasting First") – og herefter titrere måltidsinsulin, evt. ved hjælp af postprandiale glukosemålinger.

Interessekonflikter:

Arbejdet med og udgivelsen af disse guidelines er sponsoreret af Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin, der har dækket omkostninger ved møder og publikation. Ingen af forfatterne har modtaget honorar.

Forfatternes tilknytning til medicinal industrien de sidste 36 måneder forud for og under arbejdet med guidelines er følgende:

BL, JKK og PSL har ikke haft nogen tilknytning

OS, TBD, LB, JEH, STK, HHL, PR og TL har modtaget honorarer for foredrag og undervisning af speciallæger, sygeplejersker og praktiserende læger om type 2 diabetes. Dette har omfattet behandling med lægemidler, men har ikke været produktrelateret.

OS, JSC, STK, LB, JEH, HHL, TL og PR har fået støtte til forskning, enten som fondsmidler til konkrete forskningsaktiviteter eller som båndlagte honorarer for investigatoropgaver i lægemiddelforprøvninger.

LB, STK, JEH, HHL og PR har i perioden haft medlemskab af advisory boards vedrørende lægemidler for type 2 diabetes.

PR og TL er indehaver af aktier i firmaer, der producerer lægemidler for type 2 diabetes.

PR er ansat ved Steno Diabetescenter, som er ejet af Novo Nordisk A/S og behandler patienter efter aftale med Region Hovedstaden.

Detaljer fremgår af link til ICMJE- formularer.

Trods denne tilknytning er det Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin's opfattelse, at forfattergruppen har tilstræbt den højest mulige faglige objektivitet i arbejdet.

Supplerende læsning:

- Snorgaard O, Drivsholm TO, Breum L et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer. 2014. <http://www.dsam.dk/files/11/diabetesbehandling.pdf>
- Inzucchi SE, Nauck M, Bergenstal RM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35:1364-79.
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2013; doi:10.1093/eurheart/eh108
- Den Nationale Rekommandationsliste, IRF, baggrundsnotat for A10A: Insulin http://www.irf.dk/dk/rekommandationsliste/baggrundsnotater/fordoejelse_og_stofskifte/atc-gruppe_a10a_96_insulin_02.htm
- UKPDS 33. 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; 352: 837-53.
- UKPDS 34. 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: 854-65.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909
- Smith U, Gale EAM. Cancer and diabetes: are we ready for prime time? *Diabetologia* 2010; 53:1541-4.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcome in dysglycemia. *NEJM* 2012; 367:319-28.
- Luigi Meneghini, Sara artola, Salvatore Caputo et al, Practical guidance to insulin management. *Primary Care Diabetes* 4,supp.1: 2010; 43-56
- Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.:CD003287.pub4. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2009;1736-47.
- Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen Met al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006; 49:442-51.