

Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation

Huvudbudskap

- Behandla nydiagnostiserad typ 2-diabetes intensivt (I/A).
- Intervention av levnadsvanor utgör grunden för behandling av typ 2-diabetes (I/A).
- Den glukossänkande läkemedelsbehandlingen ska vara individualiserad och hänsyn tas till patientens förutsättningar och samsjuklighet.
- Målet för glukoskontroll anpassas efter ålder, diabetesduration och eventuell samsjuklighet (I/A). Ett individualiserat målvärde för HbA1c sätts i samråd med patienten.
- Metformin utgör grunden vid farmakologisk behandling av typ 2-diabetes och bör i regel inledas i anslutning till diagnos (I/B), samt fortgå så länge kontraindikationer saknas.
- Barn och ungdomar med misstänkt diabetes, oavsett typ, ska remitteras till barnmedicinsk akutmottagning samma dag.
- Vid graviditetsutlöst diabetes och typ 2-diabetes under graviditet styr plasmaglukosvärdet mätt med egentester valet av behandling. Vid otillräcklig effekt trots intervention av levnadsvanor inleds behandling med metformin och/eller insulin.

Inledning

Typ 2-diabetes är en folksjukdom som ökar i den svenska befolkningen. Personer med typ 2-diabetes har en hög risk att drabbas av allvarliga komplikationer och förtida död. Forskning och utveckling inom området är intensiv och sedan Läkemedelsverkets föregående behandlingsrekommendation om typ 2-diabetes publicerades år 2010 har det tillkommit flera nya läkemedel och även ny evidens för befintliga behandlingar.

Behandlingsrekommendationen baseras på ett expertmöte som arrangerades av Läkemedelsverket den 1–2 februari 2017. Vid mötet deltog representanter för berörda medicinska specialiteter, en representant från Diabetesförbundet samt experter från Läkemedelsverket. Representanter från Socialstyrelsen och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) deltog som observatörer.

Denna behandlingsrekommendation fokuserar främst på glukossänkande läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes och riktar sig till personal inom hälso- och sjukvården som tar hand om patienter med typ 2-diabetes, främst inom primärvården eller annan öppenvård. Läkemedelsbehandling för prevention av kardiovaskulär sjukdom ingår inte i denna rekommendation. För detta hänvisas till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation från år 2014: *Att förebygga aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom*, iv.se/aterosklerotisk-hjart-karlsjukdom.

Behandlingsrekommendationens innehåll är baserat på bakgrundsdocument, som innehåller vetenskaplig bakgrund och referenser avseende de olika delarna av området läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes, samt på produktresuméerna för respektive läkemedel. Rekommendationer för situationer där evidens saknas eller är otillräckligt baseras på konsensus i expertgruppen. Hälsoekonomisk värdering ingår inte i Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer.

I detta arbete har samverkan skett med Socialstyrelsen. Litteratursökningen som ligger till grund för den vetenskapliga bakgrundsdocumentationen är en uppdatering av tidigare litteratursökning genomförd av Socialstyrelsen. Den gjordes i samband med framtagandet av det vetenskapliga underlaget för de nationella riktlinjerna för diabetesvård som publicerades år 2015 och i uppdaterad form år 2017.

”Det har tillkommit nya läkemedel och ny evidens för befintliga behandlingar”

Epidemiologi

Typ 2-diabetes är en folksjukdom där prevalensen av känd typ 2-diabetes i Sverige idag beräknas vara i storleksordningen 4–5 %. Dessutom har 10–15 % ett förstadium, prediabetes (nedsatt glukostolerans och/eller förhöjt fasteglukos), med stor risk att utveckla typ 2-diabetes. Antalet personer med typ 2-diabetes ökar. Förändrade levnadsvanor med minskad fysisk aktivitet och ökad förekomst av övervikt i befolkningen är viktiga bidragande orsaker till detta. Det finns även flera andra bidragande orsaker, till exempel en ökande genomsnittsålder i befolkningen, att personer med typ 2-diabetes idag lever längre med sin sjukdom jämfört med tidigare, samt invandring från områden med hög ärftlig risk för typ 2-diabetes. Förekomsten av typ 2-diabetes ökar med stigande ålder och uppskattas till 10–20 % hos personer äldre än 65 år.

År 2016 registrerades 410 526 personer med diabetes i det Nationella Diabetesregistret (NDR), av vilka majoriteten klassificerades som typ 2-diabetes (n = 355 200; 86 %) (www.ndr.nu/#/knappen). Utöver dessa tillkommer cirka 2 000 kvinnor per år med graviditetsdiabetes, vilka utgör upp till 4 % av alla gravida under ett år. Även om detta är ett övergående tillstånd så innebär det en risk för framtida utveckling av typ 2-diabetes. Barn med typ 2-diabetes är få, i Sverige färre än 100, enligt kvalitetsregistret [SWEDIABKIDS](#).

Hög risk för komplikationer, hjärt-kärlsjukdom och död

Typ 2-diabetes är en allvarlig sjukdom med förhöjd risk för hjärt-kärlsjukdomar och förtida död. En samkörning mellan NDR och Socialstyrelsens slutenvårdsregister från 2012 visar att 20 % av personer med typ 2-diabetes registrerade i NDR vårdats för kranskärlssjukdom, cirka 8 % för hjärtsvikt och 8 % för stroke. Motsvarande siffror för en matchad kohort utan diabetes är 10 %, 4 % respektive 5 % (www.ndr.nu, *Årsrapport 2016*). Även om typ 2-diabetes är en mycket stor riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom, visar nya data från NDR att förekomsten av hjärt-kärlsjukdom och död hos individer med diabetes i Sverige har minskat med cirka 20–30 % från 1998 till 2014 (1).

I Sverige har överdödligheten vid typ 2-diabetes rapporterats vara 15 %, men den varierar starkt med åldern. Data från NDR visar att den relativa risken är högst bland de yngsta, de med dålig metabol kontroll och de med sviktande njurfunktion (2). I åldersgruppen 56–74 år är överrisken 30–40 %. Hos de som är yngre än 55 år är dock överrisken 100–200 %, vilket uppskattningsvis innebär 6–9 förlorade levnadsår jämfört med personer utan typ 2-diabetes. Vidare

är mikrovaskulära komplikationer i form av retinopati, neuropati samt nefropati vanligt vid typ 2-diabetes. I NDR rapporteras cirka 30 % ha retinopati. Mikro- och makroangiopati i kombination med neuropati ökar risken för fotsår med efterföljande infektioner som kan leda till amputation. Nästan hälften av de med lång sjukdomsduration har tecken på neuropati eller angiopati, pågående eller tidigare fotsår. Diabetisk njurskada (diabetesnefropati) är den vanligaste orsaken till terminal njursvikt både globalt och i Sverige. Upp till 30 % av personer med typ 2-diabetes har mikroalbuminuri som tecken på tidig njurskada. Komplikationerna till typ 2-diabetes innebär sammantaget ett stort lidande för individen och en stor kostnad för samhället.

Diagnostik

I Sverige diagnostiseras diabetes mellitus enligt WHO-kriterier ([Tabell 1](#)).

Dessa baseras på faste-plasmaglukos (FPG) eller på plasmaglukosvärdet 2 timmar efter intag av 75 g glukos i ett oralt glukostoleranstest (OGTT). Utöver dessa kan diabetes diagnostiseras genom att bestämma HbA1c eller slumpmässigt taget plasmaglukos på $\geq 11,1$ mmol/l (kapillärt 12,2 mmol/l) i kombination med symtom. I frånvaro av symtom ska diabetesdiagnosen konfirmeras med ytterligare ett prov såvida inte värdet för HbA1c och något av glukoskriterierna utfaller positiva samtidigt.

Vetenskapliga studier ger inte stöd för allmän screening, däremot kan riktad screening erbjudas till personer som söker vård av andra skäl om de har tydliga, identifierade riskfaktorer för typ 2-diabetes, såsom övervikt/fetma, hereditet, tidigare graviditetsdiabetes eller behandling med glukoshöjande läkemedel (3).

Tabell 1. Diagnostiska gränsvärden enligt WHO*.

Glukostolerans	HbA1c (mmol/mol)	Venöst P-glukos (mmol/l)		Kapillärt P-glukos (mmol/l)	
		Fastande	2-tim PG (OGTT)	Fastande	2-tim PG (OGTT)
Normal	< 42	< 6,1	< 7,8	< 6,1	< 8,9
Diabetes	≥ 48	$\geq 7,0$	$\geq 11,1$	$\geq 7,0$	$\geq 12,2$

*Baserat på två oberoende mätningar av samma parameter alternativt samtidigt patologiskt HbA1c och glukosprov.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på lv.se/behandlingsrekommendationer

Vad förväntar vi oss att uppnå med optimerad glukoskontroll?

Epidemiologiska studier visar att HbA1c korrelerar med utveckling av mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes. Tillgänglig evidens från randomiserade kliniska studier visar att intensiv glukossänkande behandling, med HbA1c-mål kring det som normalt ses hos personer utan diabetes, minskar risken för mikrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes, både hos nydiagnostiserade och hos de med längre duration (I/A). Däremot har nyttan av intensiv glukossänkande behandling på makrovaskulär sjukdom och död (total mortalitet) endast visats hos de med nydiagnostiserad typ 2-diabetes (IIa/B), men inte hos de med längre duration (III/B).

För mer information och referenser hänvisas till bakgrundsdokument [Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik](#).

Målvärden för glukoskontroll

Målet för glukoskontroll anpassas efter ålder, diabetesduration och eventuell samsjuklighet, samt utifrån patientens motivation och förmåga. Ett individualiserat målvärde för HbA1c sätts i samråd med patienten. Målvärdet för HbA1c bör i normalfallet ligga inom de intervall som anges i Tabell II.

Tabell II. Målvärden för glukoskontroll.

Rekommendationsklass/evidensgrad avser föreslaget HbA1c-intervall för respektive patientgrupp och är baserat på en sammantagen bedömning av effekten på mikro- och makrovaskulär sjukdom. Det saknas evidens för mer exakta målvärden i olika grupper.

Patient	HbA1c-mål (mmol/mol) Medel-P-glukos (mmol/l) Rekommendationsklass/ evidensnivå	Kommentar
Nydiagnostiserad patient (de första 5–10 åren). Optimal kontroll för att minimera risken för komplikationer. Hos patienter med längre duration och utan samsjuklighet kan nivåer < 52 också vara rimliga om detta kan nås utan läkemedelsbiverkningar och/eller hypoglykemier.	42–52 7–8,4 Klass II/B	Värden i det nedre intervallet (42–48 mmol/mol) bör eftersträvas hos patienter med: <ul style="list-style-type: none"> • lång förväntad överlevnad (50–55 år eller yngre vid diagnos) • avsaknad av manifest hjärt-kärlsjukdom • avsaknad av andra komplicerande faktorer/samsjuklighet • behandling med läkemedel utan hypoglykemisk
Patient med längre, känd diabetesduration (> 10 år) och/eller problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemier.	53–69 8,5–10,9 Klass II/A	Värden i det övre intervallet är rimliga hos patienter med: <ul style="list-style-type: none"> • biologisk ålder över 80 år • allvarlig hypoglykemiproblematik • manifest hjärt-kärlsjukdom För mer information, se bakgrundsdokument Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik .
Skör patient	HbA1c-mål bör inte användas Klass II/C	Vid svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad bör behandlingen inriktas på att undvika symptom på hyper- respektive hypoglykemi och malnutrition.

Länk till HbA1c-konverterare (omvandlare mellan de olika standarder som finns för HbA1c i världen): <http://www.diabetics.com/hba1c-konverterare/>



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lv.se

Övergripande behandlingsstrategier för att uppnå målvärden för glukoskontroll

- Intervention av levnadsvanor, innefattande viktreduktion vid övervikt och fetma genom minskat kaloriintag samt daglig fysisk aktivitet, utgör grunden för behandling av typ 2-diabetes (I/A).
- Rökstopp har positiv inverkan på många riskfaktorer inklusive insulinresistens och kardiovaskulär risk (I/B). Socialstyrelsens *Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder* innehåller rekommendationer om olika metoder för stöd till rökstopp (4).
- Vid övervikt och fetma bör en viktnedgång på minst 5 % eftersträvas för att få relevant effekt på metabola riskfaktorer (I/A).
- Kostförändring med en hypokalorisk diet (en kost med mindre energi än man förbrukar) oavsett komposition av makronutrient (proteiner, kolhydrater och fett) har gynnsam effekt på såväl HbA1c som övervikt (I/A).
- På kort sikt har kostens sammansättning mindre betydelse, men på längre sikt har en så kallad medelhavsdiät bäst vetenskapligt stöd avseende effekter på kardiovaskulära riskfaktorer (I/B). I övrigt hänvisas till SBU-rapporterna *Mat vid diabetes* respektive *Mat vid fetma* (5,6), samt Socialstyrelsens skrift *Kost vid diabetes – en vägledning till hälso- och sjukvården* (7). Alkohol i begränsad mängd påverkar inte glukoskontrollen negativt, men risk för viktuppgång och hypoglykemi måste beaktas.
- Fysisk aktivitet bidrar till viktstabilitet, ökar insulin känsligheten och basalmetabolismen samt har andra positiva effekter på kardiovaskulära riskfaktorer (I/A), och minst 150 minuter per vecka rekommenderas. Att kombinera styrketräning med konditionsträning är en fördel och graden av fysisk aktivitet står i direkt proportion till förbättringen i metabola riskfaktorer (I/B).

Att förändra levnadsvanor – en utmaning för alla

Det är en stor utmaning att implementera förändringar av levnadsvanor. En viktig faktor för att uppnå goda och hållbara resultat är patientens egen motivation och förmåga att genomföra förändringar. Ett flertal olika strategier har prövats och gemensamt för interventioner med god effekt är att vårdgivarna behållit kontakt med patienterna under längre tid (minst ett år), att de varit intensiva samt har riktat sig mot flera riskbeteenden/levnadsvanor (I/A). Interventionen måste individanpassas och syfta till att förstärka patientens förmåga till egenvård (IIa/B).

Patientundervisning kan ske individuellt eller i grupp (IIa/B), med likvärdigt resultat. Hälso- och sjukvården har en viktig roll när det gäller att förmedla individanpassad kunskap till patienten, då detta är en förutsättning för att motivera till förändringar av levnadsvanor och för att ta kontroll över sin livssituation och sin sjukdom. Hur detta görs i praktiken kan variera beroende på regionala och lokala förutsättningar.

Framgångsfaktorer för en lyckad diabetesvård inkluderar även organisatoriska faktorer som beskrivits i dokumentet från Sveriges Kommuner och Landsting (SKL): *Framgångs-*

faktorer i diabetesvården, en jämförande studie av diabetesvård i primärvård (8). I denna rapport visas bland annat att kontinuerlig uppföljning och återkoppling till patient och till vårdpersonal på enhetsnivå, är viktigt. Till exempel kan data från NDR användas i detta sammanhang. En annan framgångsfaktor är att enkla och tydliga riktlinjer för behandling är lättillgängliga för vården.

Strategier vid glukossänkande läkemedelsbehandling

- I samband med diagnos sätts ett individualiserat målvärde för HbA1c.
- Metformin utgör grunden vid farmakologisk behandling och bör i regel inledas i anslutning till diagnos (I/B), samt fortgå så länge kontraindikationer inte föreligger.
- Om kontraindikation föreligger mot metformin eller detta av annan anledning inte är lämpligt kan alla andra läkemedelsklasser användas i monoterapi. Vid val av läkemedelsgrupp ska hänsyn tas till patientens individuella förutsättningar och eventuell samsjuklighet (se Tabell III) (I/C).
- Vid initialt höga glukosvärden (över 20 mmol/l) och/eller symtom kan initial insulinbehandling övervägas (I/C).
- Om patienten inte når sitt målvärde under 3 (–6) månader, läggs ett läkemedel till från någon av de tillgängliga läkemedelsgrupperna. Vid val av läkemedelsgrupp ska hänsyn tas till patientens individuella förutsättningar och eventuell samsjuklighet (se Tabell III).
- Vid otillräcklig effekt kan de flesta läkemedel kombineras.
- Kombinationer av DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA) är olämpliga då de utnyttjar samma verkningsmekanismer. Detsamma gäller för kombinationer av sulfonureider/sulfonylurea (SU) och meglitinider.
- SU och medellångverkande insulin/långverkande insulinanalog kan undantagsvis kombineras, men den ökade risken för hypoglykemi och viktuppgång bör beaktas och dosreduktion eller utsättande av SU bör övervägas.
- Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom där egen insulinproduktion minskar över tid och därför måste behandlingen omprövas regelbundet.
- Risk för överbehandling måste beaktas, särskilt hos äldre och kroppsligt sköra patienter. Andra patienter där särskild hänsyn kan behöva tas gällande val av läkemedel är till exempel de med övervikt och fetma, manifest kardiovaskulär sjukdom samt de med svår psykiatrisk eller neurologisk sjukdom.

I Tabell III redovisas läkemedel som är lämpliga som tillägg till metformin. Tabellen kan även användas som stöd vid val av monoterapi när metformin är kontraindicerat eller av annan anledning inte är lämpligt. Vid val av läkemedel ska hänsyn alltid tas till individens förutsättningar och eventuella andra samtidiga sjukdomar. För fullständig redovisning av kontraindikationer samt situationer där försiktighet måste iaktas hänvisas till aktuell produktresumé för respektive läkemedel.

Tabell III. Patientgrupper/situationer där särskilda överväganden bör göras vid val av glukossänkande läkemedel.

Metformin är förstahandsval och utgör basbehandling om inte kontraindikation föreligger, till exempel gravt nedsatt njurfunktion eller katabola tillstånd.				
Typ 2-diabetes och samtidigt:	Lämpligt läkemedelsval som tillägg eller alternativ till metformin	Läkemedel som kan övervägas som tillägg eller alternativ till metformin	Tveksamt/olämpligt läkemedelsval	Kommentar
Symtomgivande hyperglykemi	Insulin			Omrövas när stabil, god glykemisk kontroll uppnåtts.
Manifest kardiovaskulär sjukdom	Empagliflozin Kanagliflozin Liraglutid	Pioglitazon DPP-4-hämmare Insulin		Empagliflozin, kanagliflozin, liraglutid och pioglitazon har i studier visat kardiovaskulär fördel över placebo. För pioglitazon dock i ett sekundärt effektmått, varför resultatet ska tolkas med försiktighet. Observera att pioglitazon är kontraindicerat vid hjärtsvikt. DPP-4-hämmare och GLP-1-receptoragonisten lisenatid är kardiovaskulärt neutrala.
Hjärtsvikt	Empagliflozin Kanagliflozin	Samtliga läkemedelsgrupper, med undantag för pioglitazon och saxagliptin.	Pioglitazon Saxagliptin	Diuretisk effekt gemensam för klassen SGLT-2-hämmare. Vid behandling med SGLT-2-hämmare, försiktighet hos patient med risk för fotgangrän. Överväg annan diagnos (typ 1, pankreasinsufficiens av annat skäl). Kontroll av stimulerad C-peptid kan ge vägledning. Vid katabola tillstånd bör insulin användas som basbehandling.
Bristande insulinproduktion med ogynnsam viktnedgång och höga P-glukosvärden	Insulin		Övriga	
Uttalad fetma	GLP-1-RA SGLT-2-hämmare Akarbos	DPP-4-hämmare	Insulin SU Meglitinider Pioglitazon	
Oproportionerligt höga doser insulin i förhållande till BMI	Pioglitazon	DPP-4-hämmare GLP-1-RA		Pioglitazon lämpligt för patienter med insulinresistens utan fetma om inga kontraindikationer finns för detta preparat.
Behov av att ta särskild hänsyn till risk för hypoglykemi	Samtliga utom insulin, SU och meglitinider		Insulin SU Meglitinider	
Nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min)	DPP-4-hämmare Insulin	Meglitinider Pioglitazon	Övriga	Se även avsnittet Patienter med typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion och Tabell VII: <i>Dosering av glukossänkande läkemedel (exklusive insulin) vid nedsatt njurfunktion</i> .
Observera att metformin är kontraindicerat vid GFR < 30 ml/min				Försiktighet med pioglitazon vid gravt nedsatt njurfunktion på grund av risk för vätskeretention och hjärtsvikt.
Steroidbehandling i dos som påverkar blodsockret	Insulin			Används vid symtomgivande hyperglykemi när dosökning av ordinerad glukossänkare är otillräcklig.
Behandling med antipsykotiska läkemedel	Läkemedel med viktreduserande eller viktneutrala effekter, se Tabell IV .		SU	Antipsykotiska läkemedel ensamt, i synnerhet om det är kombinerat med ohälsosamma levnadsvanor, kan medföra en ogynnsam metabol situation. Viktneutrala eller viktreduserande läkemedel är att föredra. Veckoberedning av GLP-1-RA kan ge ökad följsamhet till behandling.

Tabell IV. Dokumenterad effekt och egenskaper för glukossänkande läkemedel.

Se rekommendationstext och bakgrundsdokument för respektive läkemedelsgrupp för detaljerad information.

Läkemedelsgrupp	HbA1c	Vikt-förändring	Risk för hypoglykemi	Användning vid nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min)	Visad riskreduktion för kardiovaskulär sjukdom (CVD) och/eller mortalitet
Metformin	↓↓	→		Nej	CVD, mortalitet
SU	↓↓	↑	↑	Nej	
Meglitinider (repaglinid)	↓↓	↑	↑	Försiktighet	
Akarbos	↓	→		Nej	
Glitazoner (pioglitazon)	↓↓	↑		Försiktighet	CVD* (dock ökad risk för hjärtsvikt)
DPP-4-hämmare	↓(↓)	→		Ja	
GLP-1-RA	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet (liraglutid)
SGLT-2-hämmare	↓↓	↓		Nej	CVD, mortalitet** (empagliflozin, kanagliflozin)
Insulin	↓↓↓	↑	↑↑	Ja	

* I PROACTIVE-studien var icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke och totalmortalitet sekundära utfallsmått (HR 0,84; 95 % KI 0,72–0,98; p = 0,027).

** Vid hög kardiovaskulär risk har empagliflozin visats ge lägre risk för kardiovaskulär död och totalmortalitet samt kunna ha njurskyddande effekt. Kanagliflozin har hos patienter med hög kardiovaskulär risk visats minska risken för det sammansatta utfallsmåttet död i kardiovaskulär sjukdom, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt samt kunna ha skyddande effekt på njurarna.

Läkemedelsgrupper**Metformin**

Metformin utgör grunden för läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes och rekommenderas som förstahandsval (I/B).

Verkningsmekanism

Metformin är en biguanid vars glukossänkande effekter främst åstadkommes genom minskad glukosnybildning i levern och till mindre del av ett ökat glukosupptag i muskulatur. Ny forskning visar att metformin också påverkar bildning av GLP-1, gallsalter, laktat och mikrobiota genom effekter i tunntarmen, vilka kan ha gynnsamma metabola effekter. Metformin stimulerar inte insulinsekretion och orsakar därför inte hypoglykemi i monoterapi.

Klinisk effekt

Metformin som monoterapi sänker HbA1c med cirka 10–15 mmol/mol vilket är likvärdigt med effekterna av SU, glitazoner och GLP-1-RA, men mer än för akarbos och DPP-4-hämmare.

Metformin har visats minska kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet, samt minska risken för mikrovaskulära komplikationer. Metformin anses vara väsentligen viktneutralt.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Metformin ger mer gastrointestinala biverkningar än många andra perorala diabetesläkemedel, men tolereras för övrigt väl.

Ackumulering av metformin till toxiska nivåer kan öka risken för den sällsynta men allvarliga komplikationen laktat-acidos. Metformininducerad laktat-acidos har framför allt uppträtt hos diabetespatienter med njursvikt, hög ålder, leversjukdom, dehydrering, annan orsak till akut cirkulations-svikt eller överdrivet alkoholintag. Metformin utsöndras genom njurarna och svår njurfunktionsnedsättning (GFR 30 ml/min) är en kontraindikation för metformin. Vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–60 ml/min) bör särskild försiktighet iaktas och dosen anpassas och reduceras enligt patientens njurfunktion (**Tabell V**). Överväg att avstå nyinsättning av metformin vid GFR < 45 ml/min.

Metformin interfererar med absorptionen av vitamin B12, men detta leder sällan till anemi. S-kobalamin bör dock kontrolleras vid behandlingsstart och regelbundet därefter för att förhindra utveckling av myelo- eller neuropati.



Denna behandlingsrekommendation finns på Läkemedelsverkets webbplats lv.se/diabetestyp2

Tabell V. Metforminbehandling och bedömning av njurfunktionen.

Absolut GFR bör estimeras innan behandling med läkemedel som innehåller metformin inleds och minst varje år därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre patienter ska njurfunktionen skattas oftare, till exempel var 3:e–6:e månad.

GFR (ml/min)	Total maximal dygnsdos (ska delas upp i 2–3 doser dagligen)	Att beakta
60–89	Maximal dos 3 000 mg. Effekten anses dock endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg.	Dosreduktion kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.
45–59	2 000 mg	Faktorer som kan öka risken för laktatacidos ska bedömas innan behandlingsstart. Startdosen är högst halva den maximala dosen.
30–44	1 000 mg	
< 30	–	Kontraindicerat

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- Inled med låg dos och titrera upp till maximal tolererbar dos. Effekten anses endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg per dag.
- Mag-tarmbiverkningar är ofta dosrelaterade och kan vara begränsande, men maximal tolerabel dos bör bibehållas. Risken för mag-tarmbiverkningar minskar om metformin tas tillsammans med föda.
- Metformin bör endast användas till välinformerade patienter som instruerats att sätta ut behandlingen vid tillstånd som riskerar att hastigt försämra njurfunktionen, såsom diarré, betydande vätskeförluster, feber eller svårighet att försörja sig med vätska.
- Vid samtidig behandling med ACE-hämmare/ARB och antiinflammatoriska läkemedel (NSAID/COX-hämmare) bör försiktighet iaktas.
- Särskild observans krävs för patienter med dosdispenserade läkemedel i situationer då metformin kan behöva sättas ut.
- Metforminbehandlingen ska tillfälligt avbrytas före eller vid tidpunkten för röntgenundersökning med jodhaltiga kontrastmedel (på grund av risk för akut, kontrastinducerad njursvikt och därmed risk för ackumulering av metformin). Metformin kan åter sättas in tidigast 48 timmar efter undersökningen, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Sulfonureider

Sulfonureider/sulfonylurea (SU) är ett andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes. Vid val av SU rekommenderas glimepirid eller glipizid.

Verkningsmekanism

SU ökar insulinfrisättningen genom att binda till kaliumkanaler på betacellerna i endokrina pankreas. Detta sker oberoende av glukosnivå.

Egenskaper, klinisk effekt

SU i monoterapi har en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med till exempel metformin, men uppvisar en flack dos-responskurva vid högre doser. Detta ökar risken för hypoglykemier och därför bör monoterapi undvikas. Den maximala glukossänkande effekten inträder vid relativt låga doser. Den glukossänkande effekten är god men kan avta med tiden. Det saknas stöd för om SU har någon effekt avseende kardiovaskulär risk, vare sig positiv eller negativ.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Viktuppgång är vanligt. Den mest allvarliga biverkan är hypoglykemi. Allvarliga hypoglykemier är vanligast hos äldre och kräver oftast sjukhusvård. Av de tre SU tillgängliga i Sverige har glibenklamid aktiva metaboliter som utsöndras via njurarna, vilket kan bidra till att detta läkemedel har högre hypoglykemirisk jämfört med glipizid och glimepirid. Vid val av SU rekommenderas glimepirid eller glipizid.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på lv.se/behandlingsrekommendationer

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- Den maximala effekten av SU uppnås vanligtvis redan vid doser motsvarande drygt halva den rekommenderade maxdosen.
- Glipizid eller glimepirid bör väljas på grund av lägre frekvens av hypoglykemier jämfört med glibenklamid (IIa/A).
- Risken för hypoglykemier bör beaktas, särskilt hos äldre och hos personer med nedsatt njurfunktion.
- Ges vanligen som enbart en morgondos på grund av preparatens långa halveringstid.

Meglitinider (repaglinid)

Meglitiniden repaglinid är ett andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes.

Verkningsmekanism

I likhet med SU-preparaten stimuleras insulinsekretionen i pankreatiska betaceller oberoende av glukosnivå.

Egenskaper, klinisk effekt

En meglitinid, repaglinid, är godkänd i Sverige. Repaglinid ökar insulinsekretionen under ett par timmar och finns inte kvar i cirkulationen efter fyra till sex timmar. Repaglinid i flerdosregim taget före måltid, påverkar den postprandiella blodsockerstegringen och anses medföra en lägre risk för hypoglykemier jämfört med SU. Den glukossänkande effekten är jämförbar med metformin och SU.

Det saknas vetenskapligt stöd för att repaglinid har positiv effekt på den kardiovaskulära risken.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

De viktigaste biverkningarna är viktuppgång och hypoglykemi, där risken för det senare dock är lägre än för SU-preparat. Jämfört med SU har repaglinid fördelen att kunna ges till personer med nedsatt njurfunktion, samt medför sannolikt en något lägre risk för allvarlig hypoglykemi. Viktuppgången är likvärdig jämfört med den vid SU-behandling.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- Risken för hypoglykemier bör beaktas, särskilt hos äldre och hos personer med nedsatt njurfunktion.
- Repaglinid har en kortvarig effekt och tas till måltider, 1–4 gånger dagligen.

Glitazoner (pioglitazon)

Pioglitazon är ett möjligt andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes.

Verkningsmekanism

Glitazoner är agonister till den nukleära receptorn PPAR-gamma, vilken reglerar uttryck av ett flertal gener i lever, fettvävnad och muskulatur. Detta innebär gynnsamma effekter på glukos- och lipidmetabolism, inklusive förbättrad insulin-känslighet och glukoskontroll, men effekter på kärlfunktion, fibrinolys och inflammation har också beskrivits. I Sverige är en glitazon godkänd, pioglitazon.

Egenskaper, klinisk effekt

Glitazoner medför samma glukossänkning som metformin och SU, men har en mer långsamt insättande och mer ihållande effekt. Leverförfettning kan minska men vikten stiga, medan lipidprofilen anses påverkas gynnsamt. Pioglitazon har visats minska risken för det sammantagna effektmåttet ”hjärtinfarkt, stroke och död, hos personer med manifest kardiovaskulär sjukdom”. Denna effekt sågs huvudsakligen avseende insjuknande i hjärtinfarkt och stroke (9). Detta var dock ett sekundärt effektmått varför resultatet bör tolkas med försiktighet.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Pioglitazon medför ofta viktuppgång på grund av dess stimulerande effekt i fettvävnad. Viktuppgång kan minskas genom samtidig användning av metformin. Risken för perifera ödem och hjärtsvikt är dubblerad jämfört med andra diabetesläkemedel, framför allt hos personer med tidigare hjärtsvikt och vid behandling med insulin. Pioglitazon är därför kontraindicerat hos patienter med hjärtsvikt.

Pioglitazon anges medföra en liten ökad risk för frakturer hos kvinnor. Enstaka fall av reversibla makulaödem har också rapporterats. Pioglitazon är kontraindicerat vid känd eller tidigare genomgången blåscancer.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- Vid hög risk för vätskeretention respektive hjärtsvikt bör pioglitazon undvikas.
- Risken för fraktur bör beaktas hos kvinnor som långtidsbehandlas med pioglitazon.
- Hypoglykemi förekommer i praktiken endast vid samtidig användning med SU, meglitinider eller insulin.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lv.se

Alfa-glukosidshämmare (akarbos)

Akarbos är ett möjligt andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes.

Verkningsmekanism

Akarbos hämmar det kolhydratspjälkande enzymet alfa-glukosidas i tunntarmen vilket innebär en förlängsammad stegring av plasmaglukos efter måltider. Kontinuerlig användning anses medföra att lokaliseringen av alfa-glukosidas förskjuts från tarmens proximala del till en jämnare fördelning längs tunntarmens längd.

Egenskaper, klinisk effekt

Den HbA1c-sänkande effekten av akarbos är lägre än för metformin och SU. Akarbos absorberas i princip inte alls i systemcirkulationen och tas till måltider, vanligen 3 gånger dagligen. En studie genomförd med personer med nedsatt glukostolerans antyder en minskad kardiovaskulär risk.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Gastrointestinala biverkningar är vanliga och användningen av akarbos begränsas ofta av dessa. Risken för hypoglykemi är mycket låg.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- För att minska risken för gastrointestinala biverkningar; börja med en låg dos (50 mg × 1) och titrera sakta upp dosen till 100 mg × 3 vid måltid.

SGLT-2-hämmare

SGLT-2-hämmare är ett andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes.

Verkningsmekanism

SGLT-2-hämmare utövar sin glukossänkande effekt genom att hämma reabsorptionen av glukos i proximala tubuli i njuren, vilket medför förluster av glukos och vätska. Detta innebär i sin tur också en ökad diures och viss blodtrycks-sänkning. Ofta ses en ökning av ketonkroppar i blodet, en effekt som beror på flera olika mekanismer.

Egenskaper, klinisk effekt

SGLT-2-hämmare har en HbA1c-sänkande effekt som är jämförbar med andra orala blodglukossänkande läkemedel. Därutöver sänker SGLT-2-hämmare både systoliskt och diastoliskt blodtryck med några enheter (mmHg) samt leder vanligen till viktminskning. Behandling med SGLT-2-hämmare kan medföra en mindre ökning av LDL- och HDL-kolesterol medan LDL/HDL-kolesterolkvoten blir oförändrad. Vid hög kardiovaskulär risk har empagliflozin visats minska kardiovaskulär- och totalmortalitet samt att den kan ha

njurskyddande effekter. Även kanagliflozin har hos patienter med hög kardiovaskulär risk visats minska risken för det sammansatta utfallsmåttet död i kardiovaskulär sjukdom, icke-dödlig stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt samt att den också kan ha en skyddande effekt på njurarna.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Vanliga biverkningar är framför allt genitala svampinfektioner. En något ökad risk för urinvägsinfektion föreligger också. Behandling med SGLT-2-hämmare leder inte till hypoglykemi annat än vid samtidig behandling med SU, meglitinider eller insulin. Genom sin verkningsmekanism kan SGLT-2-hämmare bidra till ökad törst, större urinmängder och volymförlust. Vid risk för dehydrering, som vid feber och gastroenterit, särskilt vid samtidig behandling med läkemedel som påverkar vätskevolymen/njurfunktionen (till exempel diuretika, ACE-hämmare/ARB eller NSAID/COX-hämmare) bör försiktighet iakttas. SGLT-2-hämmare bör då tillfälligt sättas ut och patienten informeras om intag av tillräcklig vätskemängd. Fall av euglykemisk/normoglykemisk diabetesketoacidosis (euDKA) har beskrivits. För ytterligare information om säkerhetsaspekter avseende volymförlust samt euDKA hänvisas till produktresumé alternativt FASS-text för respektive läkemedel i gruppen.

Ett ökat antal amputationer, framför allt av tår, har observerats i en klinisk långtidsprövning hos patienter med typ 2-diabetes som behandlas med kanagliflozin. Motsvarande ökning av antalet amputationer har hittills inte observerats i studier av andra läkemedel av samma typ (dapagliflozin och empagliflozin). Dataunderlaget är dock ännu begränsat och en ökad risk skulle kunna finnas även för dessa läkemedel. Vid behandling med kanagliflozin har det också observerats ett ökat antal frakturer jämfört med placebo. Någon tänkbar mekanism bakom denna observation har ännu inte identifierats.

Då denna läkemedelsgrupp är relativt ny är säkerhetsdata vid långvarig användning eller utanför studiepopulationerna av naturliga skäl begränsade.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- Behandling med empagliflozin eller kanagliflozin kan vara särskilt lämpligt till personer med typ 2-diabetes och manifest kardiovaskulär sjukdom (I/A).
- Diabetesketoacidosis trots normala eller nära normala blodsockernivåer kan förekomma. Hos patienter där euDKA misstänks eller diagnostiseras ska behandling med SGLT-2-hämmare sättas ut.
- SGLT-2-hämmare kan, liksom vid behandling med metformin, behöva sättas ut vid tillstötande sjukdom som medför påverkat allmäntillstånd, dehydrering eller vid större kirurgiska ingrepp.
- Pågående diuretikabehandling kan behöva reduceras.
- Patienter som behandlas med SGLT-2-hämmare ska regelbundet följas upp avseende fotstatus och informeras om vikten av regelbunden, förebyggande fotvård.
- Om patienten drabbas av komplikationer som kan leda till amputation, såsom svåriläkta fot- och bensår, sårinfektioner, osteomyelit eller gangrän, bör man överväga att avsluta behandling med SGLT-2-hämmare.

GLP-1-receptoragonister

GLP-1-receptoragonister (GLP-1-RA) är ett andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes. Ges som subkutan injektion.

Verkningsmekanism

Läkemedlen leder till en glukosberoende glukossänkning genom bland annat ökad frisättning av insulin, minskad frisättning av glukagon och förlängsammad magsäckstömning. Bidragande faktorer kan även vara läkemedlens aptit- och viktreducerande egenskaper.

Egenskaper, klinisk effekt

GLP-1-RA injiceras subkutan och sänker HbA_{1c} med i snitt drygt 10 mmol/mol. Den glukossänkande effekten varierar mellan olika läkemedel och i olika patientpopulationer, samt är beroende av det utgångsvärde av HbA_{1c} som förelåg.

GLP-1-RA har i studier en viktreducerande effekt. Effekten varierar mellan de olika GLP-1-RA, men även mellan olika studier. Liraglutid och exenatid synes ha störst viktreducerande effekt. De interindividuella skillnaderna är dock betydande.

Hittills genomförda kardiovaskulära säkerhetsstudier har, hos personer med tidigare genomgången kardiovaskulär händelse, utfallit med positivt resultat (gynnsam skyddande effekt) avseende insjuknande i ny kardiovaskulär händelse eller död för liraglutid, och neutralt resultat för lixisenatid samt exenatid-LAR (veckoberedning).

Biverkningar, säkerhetsaspekter

De vanligast förekommande biverkningarna är gastrointestinala, framför allt illamående, kräkning och diarré. Symtomen brukar försvinna efter ett par veckors behandling men kan vara ihållande hos en del patienter, varvid behandlingen då lämpligen avslutas eller dosen reduceras. Risken för gastrointestinala biverkningar kan minskas genom långsam dos-titrering, vilket bland annat avspeglas i kliniska studier där förekomsten av dessa vanliga biverkningar är lägre för veckoberedningen av exenatid jämfört med exenatid med omedelbar fristättning och liraglutid. Lägst risk för dessa biverkningar synes lixisenatid ha. Risken för hypoglykemi är liten. I kombination med läkemedel med hög risk för hypoglykemi, såsom insulin och SU, kan dock tillägg med GLP-1-RA öka risken för hypoglykemi.

GLP-1-RA rekommenderas inte till patienter med tidigare genomgången pankreatit, då användning av GLP-1-RA har associerats med en risk för att utveckla akut pankreatit. En eventuellt ökad risk för pankreascancer har misstänkts, huvudsakligen baserat på djurdata samt på enstaka registerstudier. Det finns idag inga data som övertygande visar ett sådant samband hos människa.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- På grund av sina viktminskande effekter kan GLP-1-RA vara särskilt lämpliga vid fetma (I/A).
- Behandling med liraglutid kan vara särskilt lämpligt till personer med typ 2-diabetes och manifest kardiovaskulär sjukdom (I/B).
- För att undvika besvär med gastrointestinala biverkningar bör dosen titreras upp långsamt och patienten ska informeras om att dessa biverkningar oftast är övergående.
- Även om patienten inte svarat på DPP-4-hämmare (se följande avsnitt) kan det vara värt att prova GLP-1-RA. Läkemedlen bör dock inte kombineras eftersom de har likartad verkningsmekanism.
- Då det finns patienter som inte alls svarar på behandling med GLP-1-RA är det viktigt att utvärdera dess effekt efter 3–6 månader och sätta ut läkemedlet vid utebliven effekt.

Dipeptidylpeptidas-4-hämmare

Dipeptidylpeptidas-4-hämmare (DPP-4-hämmare) är ett andrahandsalternativ vid behandling av typ 2-diabetes.

Verkningsmekanism

Läkemedlen verkar genom att hämma enzymet dipeptidylpeptidas-4, vilket medför att plasmakoncentrationen av kroppseget GLP-1 ökar. Jämfört med GLP-1-RA medför detta något lägre effekt med avseende på glukossänkning.

Egenskaper, klinisk effekt

De i Sverige godkända DPP-4-hämmarna har en likartad glukossänkande effekt. Vid monoterapi sjunker HbA_{1c} i snitt cirka 7 mmol/mol jämfört med placebo. DPP-4-hämmare är att betrakta som viktneutrala och kan även användas vid nedsatt njurfunktion.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

DPP-4-hämmare tolereras generellt väl och risken för hypoglykemi är liten.

De hittills publicerade kardiovaskulära säkerhetsstudierna har visat neutral effekt. Behandling med saxagliptin var dock, jämfört med placebo, associerat med ökad risk för sjukhusinläggning för hjärtsvikt.

DPP-4-hämmare rekommenderas inte till patienter med tidigare genomgången pankreatit då det finns ett misstänkt samband, dock med oklar mekanism, mellan behandling med DPP-4-hämmare och uppkomst av pankreatit. Det finns idag dock inga belägg för någon ökad risk för pankreascancer hos människa.

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- DPP-4-hämmare har relativt få biverkningar och ökar inte risken för hypoglykemi. De kan användas till de flesta patienter där särskild hänsyn behöver tas till risken för hypoglykemi (I/A).
- Vid njurfunktionsnedsättning kan linagliptin i normal dos alternativt reducerade doser av sitagliptin, saxagliptin eller vildagliptin användas (se även **Tabell VII**) (I/A).
- DPP-4-hämmare är neutrala avseende effekten på kardiovaskulär sjukdom men saxagliptin bör undvikas vid manifest hjärtsvikt (I/A).
- Liksom för GLP-1-RA finns det patienter som inte alls svarar på behandlingen. Det är därför viktigt att utvärdera effekten efter 3–6 månader och sätta ut läkemedlet vid utebliven effekt.
- Kombination av DPP-4-hämmare och GLP-1-RA är olämplig eftersom läkemedlen har likartad verkningsmekanism.

Perorala kombinationspreparat

Fasta perorala kombinationer kan övervägas för att förenkla behandlingen när de enskilda substanserna prövats var för sig.

Insuliner och insulinanaloger

Insulin är indicerat vid typ 2-diabetes då patienten inte uppnår målet för glukoskontroll med andra glukossänkande läkemedel samt vid bristande egenproduktion av insulin.

Verkningsmekanism

Exogent tillfört insulin syftar till att stimulera glukosupptag i vävnaderna och härigenom normalisera plasmaglukos. Patienter med fetma har ofta en hög egen insulinproduktion men inte tillräckligt för att kompensera för uttalad insulinresistens. För andra dominerar oförmågan att frisätta insulin vid stegrat blodglukos. Efter många års diabetesduration avtar insulinproduktionen och många får med åren en absolut insulinbrist.

Tabell VI. Insulintyper och deras effektduration*.

Basinsulin	Produktnamn	Duration
Humaninsulin NPH (medellångverkande)	Insuman Basal Humulin NPH Insulatard	12–18 timmar*
Insulin degludek (långverkande insulinanalog)	Tresiba	> 24 timmar
Insulin detemir (långverkande insulinanalog)	Levemir	12–20 timmar**
Insulin glargin 100 E/ml (långverkande insulinanalog)	Lantus Abasaglar Lusduna	Upp till 24 timmar
Insulin glargin 300 E/ml (långverkande insulinanalog)	Toujeo	> 24 timmar
Snabbverkande insulin		Duration (maxeffekt)
Humaninsulin	Actrapid Humulin Regular Insuman Rapid	4–6 timmar (1,5–2,5 timmar)
Måltidsinsulin*** (snabbverkande insulinanalog)		
Insulin aspart	Fiasp [#] , NovoRapid	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)
Insulin glulisin	Apidra	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)
Insulin lispro	Humalog	2–4 timmar (0,5–1,0 timmar)

* Data baseras på tillgängliga studier samt på konsensus i expertgruppen då det saknas direkta jämförelser mellan alla olika typer av insuliner.

** Enligt klinisk erfarenhet i expertgruppen. Enligt produktresumé effektduration upp till 24 timmar.

*** Exakt duration och maxeffekt anges som ungefärliga då de varierar i olika studier. I klinisk praxis är det ingen skillnad mellan de olika läkemedlen.

[#] Insulin aspart med tillsats av nikotinamid: Fiasp godkändes i hela EU januari 2017. Jämförande studier med vanligt aspartinsulin (NovoRapid) visar något snabbare tid till maxeffekt och kortare effektduration för Fiasp. Betydelsen av detta i klinisk praxis är ännu oklar.

Egenskaper, klinisk effekt

Insuliner är effektiva glukossänkande läkemedel. I Sverige tillgängliga insuliner sammanfattas avseende effektduration i Tabell VI. NPH-insulin uppvisar större variation i effekt från dag till dag än långverkande insulinanaloger.

Olika insulintyper är i princip ekvipotenta, med vilket menas att deras glukossänkande effekt är snarlik även om effektprofilen kan vara kortare eller längre. Kardiiovaskulära säkerhetsdata finns för insulin glargin och insulin degludek och visar neutral effekt. Även NPH-insulin och de insulinanaloger, för vilka det finns lång klinisk erfarenhet, betraktas som kardiiovaskulärt säkra.

Insulin kan kombineras med alla andra klasser glukossänkande läkemedel. Försiktighet rekommenderas vid kombination med SU på grund av ökad risk för hypoglykemi och viktuppgång, samt med glitazoner på grund av ökad risk för vätskeretention.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Hypoglykemi och viktuppgång är vanliga biverkningar till insulin. Risken för hypoglykemi är större vid oregelbunden måltidsordning, otillräckligt energiintag (i förhållande till given insulindos) och njursvikt. Förekomsten av hypoglykemi är något lägre vid behandling med långverkande insulinanaloger jämfört med NPH-insulin. Behandling med måltidsinsulin eller tvåfasinsulin (mixinsulin) ger en högre incidens av hypoglykemi jämfört med behandling med långverkande insulinanaloger (10). Behandling med tvåfasinsulin eller måltidsinsulin är associerat med större viktuppgång än behandling med enbart NPH-insulin och andra basinsuliner. Kombinationen insulin och metformin eller GLP-1-RA minskar risken för viktuppgång.

Inför beslut om insättning av insulin

- Insulinbehandling är i de flesta fall en tilläggsbehandling till metformin och/eller annan peroral diabetesbehandling.
- För- och nackdelar med insulinbehandling samt den rädsla eller tveksamhet som patienten kan ha, diskuteras med patienten inför behandlingsstart.
- Basal information inför insulinstart är injektionsteknik, hur insulinet ska förvaras, symtom på hypoglykemi, samt hur man förebygger och åtgärdar en hypoglykemi. Patienten måste klara egenmätning av plasmaglukos.
- Inför insulininsättning behövs information om glukoskurva, kostanamnes/måltidsordning och fysisk aktivitet. Initialt behövs tät uppföljning för dositering.

Val av insulinregim

- Vid förhöjt fasteglukos ordineras i första hand NPH-insulin till natten (I/A).
- Förslag på start av insulinbehandling: Inled med 0,1–0,2 E/kg kroppsvikt NPH-insulin till natten, höj med 2–4 E varannan dag till dess att faste-P-glukos nått 5–8 mmol/mol.
- Om NPH-insulin orsakar nattliga hypoglykemier och metabolt mål inte uppnås vid dosreducering, kan långverkande insulinanaloger övervägas (I/A).

- Insulin degludek ger i studier en minskad risk för nattliga hypoglykemier, men har inte några uppenbara kliniska fördelar jämfört med andra långverkande insulinanaloger (I/A).
- Vid postprandiell glukostegring bör en helhetsbedömning av patientens situation (se **Tabell III**) avgöra i vilken utsträckning andra glukossänkande läkemedel ska prövas innan patienten ordineras insulin (I/C).
- Vid postprandiell glukostegring medför tillägg av måltidsinsulin alternativt tvåfasinsulin likvärdig effekt på HbA1c.
- Vid postprandiell glukostegring rekommenderas i första hand tillägg av måltidsinsulin (I/A). Insulindosen bör justeras efter plasmaglukos, samt måltidens storlek och sammansättning.
- Behandling med enbart måltidsinsulin eller tvåfasinsulin medför ökad frekvens av hypoglykemier, samt risk för viktuppgång jämfört med behandling med enbart NPH-insulin och andra basinsuliner.
- Tvåfasinsulin är främst användbara vid regelbunden livsföring och behov av en enkel insulinregim (I/C).
- Insulin degludek, insulin glargin och insulin lispro tillhandahålls i två olika styrkor vilket underlättar injektion av större doser. Insulin degludek 200 E/ml har samma effektduration som 100 E/ml. Insulin lispro 200 E/ml har samma effektduration som 100 E/ml. Insulin glargin 300 E/ml har dock längre effektduration än 100 E/ml, och dosanpassning vid byte kan behövas, med eventuellt behov av dosökning (i studier upp till 18 %) vid byte från glargin 100 E/ml till glargin 300 E/ml.
- Insulin detemir kräver i allmänhet dosökning jämfört med jämförbara insulintyper.

Praktiska synpunkter – injektionsteknik

Om insulin återkommande injiceras på samma ställe kan fettvävnaden lokalt under huden antingen förtjockas (lipohypertrofi) eller skrupna (lipoatrofi). Insulin som injiceras i förändrad fettvävnad får en oförutsägbar effekt med ökad risk för såväl hypo- som hyperglykemi. Det är därför viktigt att variera injektionsställen.

NPH-insulin bör injiceras vid sänggående för att minska risken för nattlig hypoglykemi och ges lämpligen i lår, buk eller glutealt. Lämpliga injektionsområden för långverkande insulinanaloger är buk samt, om tillräckligt med subkutant fett finns, även lår. Före injektion bör fritt flöde genom kanylen säkras genom att dosera fram 1–2 E. Lämplig kanyl-längd är 4 eller 5 mm för att minska risken för intramuskulär injektion. Grumliga insuliner (NPH) som innehåller zink och protamin måste blandas väl inför varje användning för att rätt koncentration ska erhållas vid injektion. Vid val av insulin för till exempel patienter med minnesstörning, ned-satt syn och artros kan man behöva ta hänsyn till vilka lämpliga injektionshjälpmedel som finns att tillgå.

Biosimilarer

Under senare år har det tillkommit biosimilarer till insulin.

En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som är framtaget för att likna ett redan godkänt biologiskt läkemedel (det biologiska referensläkemedlet). För att en biosimilar ska godkännas behövs det studier som visar att biosimilaren och det biologiska referensläkemedlet inte skiljer sig åt i fråga om säkerhet och effekt vid behandling av patienter. För mer information, se artikel om biosimilarer publicerad i tidskriften *Information från Läke-medelsverket* nr 5 2015 som finns på Läke-medelsverkets webbplats, www.lv.se. För insulin bedöms detta baserat på produktens farmakokinetiska och farmakodynamiska egenskaper i så kallade clamp-studier. Jämförande kliniska studier görs också för att värdera produktens immunogena potential jämfört med originalet. En biosimilar kan således användas stället för originalprodukt, i samma dos. Ett byte innebär dock att patienten också måste byta insulinpenna.

Fast kombination långverkande insulinanalog och GLP-1-RA

Egenskaper, klinisk effekt

Insulin degludek finns i fast kombination med GLP-1-RA liraglutid (IDegLira), och insulin glargin finns i fast kombination med GLP-1-RA lixisenatid (iGlarLixi).

I studier uppnåddes målvärdet för HbA_{1c} (52 mmol/mol) i signifikant större utsträckning med IDegLira respektive iGlarLixi jämfört med antingen basinsulin eller GLP-1-RA i monoterapi.

Biverkningar, säkerhetsaspekter

Antalet hypoglykemier med kombinationsbehandling är något större än med GLP-1-RA i monoterapi, men inte större än med insulinbehandling i monoterapi. Kombinationspreparaten har en väsentligen neutral effekt på kroppsvikten. De gastrointestinala biverkningarna av kombinationsläkemedlen är inte lika påtagliga som vid monoterapi med GLP-1-RA, troligen på grund av den långsammare dosökningen vid behandlingsstart.

Dessa kombinationspreparat rekommenderas inte till patienter med tidigare genomgången pankreatit då det finns ett misstänkt samband, dock med oklar mekanism, mellan behandling med GLP-1-RA och uppkomst av pankreatit (I/A).

Rekommendationer och praktiska synpunkter

- Fast kombination med långverkande insulinanalog och GLP-1-RA kan övervägas för vuxna med typ 2-diabetes i kombination med perorala glukossänkande läkemedel, när dessa ensamt eller i kombination med antingen en GLP-1-RA eller ett basinsulin inte ger tillräcklig glykemisk kontroll.
- Då det är en fast kombination är det viktigt att utvärdera effekten av de ingående komponenterna var för sig.
- Fördelen med en fast kombination är enkel dositering och färre injektioner.
- Till nackdelarna hör att det finns en maxdos för hur mycket insulin som kan doseras i kombinationsläkemedlet vilket gör att det kan vara svårt att titrera upp till maxdos av GLP-1-RA.

Speciella patientgrupper

Patienter med typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion

Njurskada är den allvarligaste mikrovaskulära långtidskomplikationen vid diabetes och nedsatt njurfunktion är ett vanligt kliniskt problem vid behandling av patienter med typ 2-diabetes. En stor andel av de glukossänkande läkemedel som idag är godkända påverkas av patientens njurfunktion, med risk för ackumulering vid avtagande njurfunktion och därmed biverkningar till följd. Därför är det viktigt att ta ställning till patientens njurfunktion vid val av behandling och att också kontinuerligt följa upp njurfunktionen. Patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min) har högre risk för hypoglykemier, framför allt vid mer uttalad njursvikt, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Vid insättning av glukossänkande behandling till denna patientgrupp är det således av stor vikt att individualisera behandlingen samt att ha tät uppföljning. I första hand bör läkemedel med låg risk för hypoglykemier i doser anpassade till aktuell njurfunktion väljas.

Skattning av njurfunktion

Njurfunktionen skattas genom beräkning av estimerat GFR (eGFR) från plasmakoncentrationen av kreatinin eller cystatin C.

Absolut eGFR vid dosering av läkemedel

Vid dosering av läkemedel bör patientens absoluta eGFR beräknas (det vill säga inte kroppsytenormerat), i synnerhet hos patienter med kraftigt avvikande kroppsstorlek (till exempel mycket hög eller låg kroppsvikt).

Patientens absoluta eGFR anges med enheten ml/min, och beräknas utifrån kroppsytenormerat eGFR med uppgift om patientens vikt och längd, enklast via en webbaserad kalkylator (till exempel www.eGFR.se).

Glukossänkande läkemedelsbehandling vid nedsatt njurfunktion

Vid insättning av glukossänkande behandling till patienter med nedsatt njurfunktion är det av stor vikt att individualisera behandlingen. Risken för allvarliga hypoglykemier får inte vara större än den vinst man anser sig ha med behandlingen. I första hand bör läkemedel med låg risk för hypoglykemier i doser anpassade till aktuell njurfunktion väljas.

Se **Tabell VII** för val och dosering av glukossänkande läkemedel.

För detaljer, se bakgrundsdocument **Läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion**.

Se även avsnitt **Metformin** för mer information angående säkerhetsaspekter.

Tabell VII. Val och dosering av glukossänkande läkemedel (exklusive insulin) vid nedsatt njurfunktion.

Läkemedels-grupp/-substans	GFR > 60 ml/min	GFR 45–59 ml/min	GFR 30–44 ml/min	GFR 15–29 ml/min	GFR < 15 ml/min
Biguanider					
Metformin	Max 2 000 mg/dag ^a	Max 2 000 mg/dag ^a	Max 1 000 mg/dag ^a	Kontraindicerat	Kontraindicerat
SU					
Glimepirid	4 mg/dag	1–4 mg/dag	1–4 mg/dag	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glibenklamid ^b	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glipizid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Meglitinider					
Repaglinid	Max 16 mg	Max 16 mg	Max 16 mg	Max 16 mg ^c	Max 16 mg ^c
Alfa-glukosidashämmare					
Akarbos	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Kontraindicerat vid CrCl < 25 ml/min	Kontraindicerat vid CrCl < 25 ml/min
DPP-4-hämmare					
Sitagliptin	100 mg × 1	50 mg × 1 (GFR < 50 ml/min) ^d	50 mg × 1	25 mg × 1	25 mg × 1
Vildagliptin	50 mg × 2	50 mg × 1 (GFR < 50 ml/min) ^d	50 mg × 1	50 mg × 1	50 mg × 1
Saxagliptin	5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1	2,5 mg × 1 ^e
Linagliptin	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1	5 mg × 1
GLP-1-RA					
Exenatid med långsam frisättning	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte (GFR < 50 ml/min) ^d	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Exenatid med omedelbar frisättning	Ingen dosreduktion	10 µg × 2 ^f (GFR < 50 ml/min) ^d	10 µg × 2 ^f	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Liraglutid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte
Lixisenatid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion ^g	Ingen dosreduktion ^g	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Dulaglutid	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion ^g	Ingen dosreduktion ^g	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Glitazoner					
Pioglitazon	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion	Ingen dosreduktion ^h	Ingen dosreduktion ^h
SGLT-2-hämmare					
Dapagliflozin	Ingen dosreduktion	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Kanagliflozin	Ingen dosreduktion	100 mg × 1 ⁱ	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte
Empagliflozin	Ingen dosreduktion	10 mg × 1 ^j	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte	Rekommenderas inte

^a Uppdelas på 2–3 doser dagligen. Maximal dos enligt produktresumé 3 000 mg per dag. Effekten anses dock endast öka marginellt vid doser högre än 2 000 mg per dag. Se även avsnitt **Metformin** för mer information angående säkerhetsaspekter.

^b Glibenklamidbehandling medför högre risk för hypoglykemi än nyare SU-läkemedel såsom glimepirid och glipizid. Glibenklamid rekommenderas därför inte.

^c Iakttag försiktighet vid dositering av repaglinid hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid GFR < 30 ml/min bör man starta försiktigt med låg dos (0,5 mg vid varje måltid) och vid behov försiktigt trappa upp dosen.

^d I produktresumé anges njurfunktionen som kreatininclearance (CrCl) ml/min. Cockcroft-Gault-formeln användes för att estimera njurfunktion i de studier som låg till grund för godkännandet av läkemedlet.

^e Saxagliptin rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom (*end stage renal disease*, ESRD) som behöver hemodialys.

^f Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–50 ml/min) bör upptrappning av exenatiddosen från 5 mikrogram till 10 mikrogram ske försiktigt.

^g Begränsad erfarenhet vid måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30–60 ml/min) och bör därför användas med försiktighet i denna patientgrupp.

^h Vätskeretention är en begränsande biverkan, vilket gör att pioglitazon ska användas med stor försiktighet vid svår njursvikt. Information från patienter i behov av dialys saknas, och därför ska pioglitazon inte användas till denna patientgrupp.

ⁱ Kanagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 100 mg × 1. Kanagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

^j Empagliflozin bör inte nyinsättas till patienter med GFR < 60 ml/min. Om GFR < 60 ml/min är maxdosen 10 mg dagligen. Empagliflozin bör sättas ut vid GFR < 45 ml/min.

Insulin och insulinanaloger vid nedsatt njurfunktion

Alla typer av insulinbehandling kan användas vid typ 2-diabetes och nedsatt njurfunktion. Insulinclearance minskar dock parallellt med sjunkande GFR. Noggrann uppföljning, med täta blodsockerkontroller och dosjusteringar, är viktigt hos patienter med nedsatt njurfunktion för att kunna uppnå individuella behandlingsmål, utan att riskera allvarliga hypoglykemier.

Äldre med typ 2-diabetes

Äldre med typ 2-diabetes är en mycket heterogen grupp bestående av alltifrån relativt friska, aktiva personer till de mest sjuka äldre som är sköra, funktionshindrade, omsorgsberoende och/eller har behov av omfattande sjukvård. Dessutom tenderar skillnaden mellan biologisk och kronologisk ålder att öka med åren vilket ytterligare gör gruppen oenhetlig.

Målvärden för glukoskontroll bör individualiseras och anpassas efter den äldres hälsotillstånd, se [Tabell II](#).

De mest sjuka äldre är personer med svår samsjuklighet och skörhet. För definition av denna grupp, se även rapport från Socialstyrelsen: *De mest sjuka äldre – avgränsning av gruppen* (11).

För att kunna ge de mest sjuka äldre en god vård är det nödvändigt att anpassa generella rekommendationer efter dessa personers särskilda förutsättningar. Målet för glukossänkande behandling till de mest sjuka äldre bör i de flesta fall inriktas på undvikande av hypoglykemi respektive symptomgivande hyperglykemi (plasmaglukos 10–15 mmol/l), snarare än förebyggande av komplikationer. Effektmål för HbA1c ska inte användas vid behandling. En kontinuerlig översyn över läkemedelslistan bör göras och när meningsfull effekt inte längre kan påvisas ska det glukossänkande läkemedlet sättas ut.

Val av glukossänkande läkemedelsbehandling till äldre med typ 2-diabetes

En hög grad av individanpassning bör styra valet av terapi. Faktorer som sjukdomsduration, njurfunktion, risk för hypoglykemier, kroppsvikt, nutrition, samsjuklighet och kognitiv funktion behöver vägas in i beslutet. I befolkningen i allmänhet halveras njurfunktionen generellt mellan 40 och 80 års ålder och vid typ 2-diabetes är nedsatt njurfunktion vanligt förekommande. I syfte att undvika felmedicinering och feldosering, med risk för allvarliga biverkningar, är regelbunden skattning av njurfunktionen av stor vikt i denna patientgrupp.

För val av läkemedel se även [Tabell III: Patientgrupper/situationer där särskilda överväganden bör göras vid läkemedelsval](#) samt [Tabell VII: Glukossänkande läkemedel vid nedsatt njurfunktion](#).

Metformin är förstahandsval om inte kontraindikationer föreligger, till exempel gravt nedsatt njurfunktion eller katabola tillstånd, eller då metformin av annan anledning inte är lämpligt. Särskild observans krävs för patienter med dosdispenserade läkemedel, som har en ökad risk för akuta sjukdomstillstånd då metformin kan behöva sättas ut. För fullständig redovisning av kontraindikationer samt situationer där försiktighet måste iaktas hänvisas till aktuell produktresumé.

Möjliga andrahandsval kan vara DPP-4-hämmare eller repaglinid.

Vid vård i livets slutskede är det viktigt att upprätthålla en god omvårdnad med helhetssyn. Målet med glukossänkande behandling är att uppnå relevant blodsockerläge för att undvika symptomgivande hyper- eller hypoglykemi. I de flesta fall, när glukossänkande behandling behövs, är insulin den lämpligaste behandlingsformen.



Denna behandlingsrekommendation finns på Läkemedelsverkets webbplats iv.se/diabetestyp2

Yngre medelålders (< 55 år) med typ 2-diabetes

Publicerade data från NDR (2) visar att yngre och medelålders (< 55 år) med typ 2-diabetes har den absolut högsta överrisken för tidig död jämfört med bakgrundspopulationen. Överrisken är 100–200 %, jämfört med 15 % överrisk bland samtliga personer med typ 2-diabetes. Dessa individer har generellt sett också högre BMI och högre HbA1c vid diagnos jämfört med de som diagnostiseras > 55 års ålder. Ur behandlingssynpunkt är det mycket viktigt att denna patientgrupp uppmärksammas och behandling initieras kraftfullt. STENO-2-studien har tydligt visat de positiva effekterna av en intensiv och multifaktoriell behandling på viktiga effektmått, såsom mortalitet och kardiovaskulär sjukdom (12). Yngre medelålders med nydiagnostiserad diabetes bör behandlas intensivt med HbA1c-mål i intervallet 42–52 mmol/mol. Individerna är unga och förväntas leva länge med sin sjukdom och därför är det viktigt att minska risken för komplikationer. Farmakologisk behandling med i första hand metformin bör vanligen påbörjas direkt vid diagnos i kombination med intervention av levnadsvanor och en riskskattning enligt NDR:s riskmotor, som nås via länk www.ndr.nu/#/risk. Andelen rökare är speciellt hög i denna åldersgrupp varför aktiv hjälp med rökstopp ska erbjudas. Överväg att direkt vid debut sätta in en statin, efter bedömning av kardiovaskulär risk med NDR:s riskmotor, samt ta ställning till behov av blodtryckssänkande behandling. Beakta också socioekonomiska faktorer och psykisk ohälsa, som har en stor betydelse vid riskskattningen. Kontakt med vårdcentralens kurator/psykolog kan med fördel tidigt kopplas in liksom dietist. Individanpassad vård och flexibla lösningar med täta patientkontakter minst var tredje månad är av stor vikt för att nå behandlingsframgång i denna patientgrupp (I/C).

Unga upp till 18 år

Vid misstanke om diabetes, oavsett typ, ska alla barn och ungdomar remitteras till barnmedicinsk akutmottagning. Ofta krävs vid typ 2-diabetes ett samarbete med obesitasinriktat pediatriiskt team. Typ 2-diabetes hos unga individer är förenat med hög mortalitet och morbiditet och är oftast kopplat till grav övervikt/fetma och svår psykosocial situation.

Redan vid diagnos kan vaskulära komplikationer förekomma och det samlade barnmedicinska diabetesteamets resurser behövs för ett individ- och familjecentrerat, adekvat och långsiktigt omhändertagande. Sjukdomen progredierar snabbt och insulinberoende kommer tidigare hos ungdomar än bland de som utvecklar typ 2-diabetes senare i livet.

För den unga individen med typ 2-diabetes bör som målvärde för glukoskontroll normoglykemi eftersträvas och HbA1c-värdet bör vara < 42–48 mmol/mol. Det är väsentligt att även hypertoni, hyperlipidemi och andra rubbningar, såsom polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) åtgärdas. Screening för typ 2-diabetes är aktuellt till exempel vid kraftig övervikt/obesitas, stark hereditet och förekomst av *acanthosis nigricans* (mörka fläckar på huden).

Den farmakologiska glukossänkande behandlingsarsenalen vid typ 2-diabetes hos tonåringar är ännu begränsad till insulin och/eller metformin. Parallellt med råd om kost och levnadsvanor sätts läkemedelsbehandling omgående in.

Screening för diabetesrelaterade komplikationer genomförs då dessa är vanliga redan vid debuten. Det är av särskilt värde att ta ställning till att göra neurokognitiv funktionsutredning för att kunna ge adekvat stöd i hem och skola.

Personer med typ 2-diabetes födda utanför Europa

Av Sveriges befolkning är omkring 1,6 miljoner människor födda utomlands och de största utomeuropeiska grupperna är födda i Mellanöstern, Asien och Afrika. Dessa befolkningsgrupper har hög risk att drabbas av typ 2-diabetes, men orsaken till den högre diabetesförekomsten är mångfacetterad och inte helt klarlagd. Den kan bland annat härledas till socioekonomiska faktorer, levnadsvanor och ärftlighet för diabetes där sannolikt genetiska och epigenetiska faktorer bidrar till den ökade diabetesförekomsten.

I det Nationella Diabetesregistret följdes cirka 132 000 personer med nydiagnostiserad typ 2-diabetes i upp till tio år. Studien visade att personer födda utanför Europa insjuknade omkring tio år tidigare i diabetes, hade fler läkarbesök och fick glukossänkande behandling insatt tidigare jämfört med personer födda i Sverige. Trots detta hade de betydligt sämre glykemisk kontroll jämfört med personer födda i Sverige.

”Vid misstanke om diabetes ska alla barn och ungdomar remitteras till barnmedicinsk akutmottagning”

Speciella överväganden vid val av glukossänkande läkemedelsbehandling

Insulinresistens respektive insulinbrist kan vara mer eller mindre uttalat i olika populationer, vilket kan ha betydelse för vilken typ av glukossänkande behandling som kan bli aktuell. Bland annat har man visat att effekten av metformin kan skilja sig åt mellan olika befolkningspopulationer. Afroamerikaner, som generellt är mer insulinresistenta, har till exempel bättre effekt av metformin på glykemisk kontroll än vad amerikaner med kaukasisk bakgrund har. Data från svenska befolkningsstudier tyder på att individer födda i Mellanöstern oberoende av övervikt, ärftlighet och levnadsvanor är mer insulinresistenta än de som är födda i Sverige och att den glykemiska kontrollen (HbA1c) är sämre redan innan de utvecklat typ 2-diabetes. Den uttalade insulinresistensen, det tidigare diabetesinsjuknandet, den sämre glykemiska kontrollen och den högre komplikationsrisken kan tyda på att man bör vara mer aktiv i diagnostik och behandling i denna grupp. Större kliniska prövningar skulle behövas för att utvärdera den mest optimala farmakologiska behandlingen i olika befolkningsgrupper med typ 2-diabetes.

Kulturellt anpassade interventioner av levnadsvanor har visat sig ha effekt på metabol kontroll, dels hos högrisk-individer för typ 2-diabetes, dels hos dem som redan utvecklat typ 2-diabetes. Patienter med diabetes födda i Mellanöstern kan således ha nytta av att erbjudas kulturellt anpassade råd om intervention av levnadsvanor, i kombination

med farmakologisk behandling med inriktning på att minska insulinresistensen. Särskild hänsyn avseende läkemedelsval/dosjustering behöver tas till patienter som av kulturella/religiösa skäl fastar under vissa perioder.

Graviditetsutlöst diabetes/typ 2-diabetes vid graviditet

Graviditetsutlöst diabetes (graviditetsdiabetes) kan betraktas som ett prediabetiskt tillstånd och en tidig manifestation av diabetes, främst typ 2-diabetes. Såväl graviditetsdiabetes som typ 2-diabetes karaktäriseras av bristande produktion och/eller verkan av insulin. Faktorer såsom övervikt och låg fysisk aktivitetsnivå bidrar till nedsatt insulinverkan, som under en graviditet förstärks av hormonella faktorer.

Högt blodsocker under graviditet innebär ökade risker för såväl moder som barn. Det finns ett direkt samband mellan hyperglykemi och ökad risk för missbildningar och stora barn (makrosomi). Hos kvinnor med lindrig grad av graviditetshyperglykemi finns vetenskapligt stöd för att åtgärder som syftar till att hålla blodsockret under kontroll minskar risken för graviditetshypertoni, havandeskapsförgiftning, att barnet föds stort för åldern samt att barnet blir så stort att det fastnar med axlarna i förlossningskanalen (skulderdystoci).

”Graviditetsdiabetes kan betraktas som ett prediabetiskt tillstånd”

Diagnostik

Sedan lång tid har graviditetsdiabetes diagnostiserats och följts på varierande vis i olika landsting och regioner. År 2015 utfärdade Socialstyrelsen en rekommendation om gränsvärden för graviditetsdiabetes vilka i stort följer de gränser som WHO angivit 2013:

Fastande $\geq 5,1$ mmol/l; *1-tim* $\geq 10,0$ mmol/l; *2-tim* $\geq 8,5$ mmol/l.

De angivna gränsvärdena avser venös provtagning med analys av plasmaglukos före och efter intag av 75 g glukos (OGTT). Ett förhöjt värde är tillräckligt för diagnos.

Målvärden för glukoskontroll

En gravid kvinna med diabetes bör eftersträva plasmaglukosvärden mellan 4 och 8 mmol/l under hela dygnet, med fastevärde $< 5,3$ mmol/l och värde en timme efter påbörjad måltid $< 8,0$ mmol/l. Resultatet av egenmätning av blodglukos styr valet av behandling och dosering av eventuella läkemedel.

Behandling med fokus på farmakologisk behandling

Intervention av levnadsvanor är första steget i behandlingen. Då flertalet perorala diabetesläkemedel till skillnad från insulin passerar placenta, har det funnits en osäkerhet om dessa kan rekommenderas under graviditet. Idag finns omfattande studier som visar att metformin jämfört med insulin inte ökar risken för missbildningar, och att metformin snarast leder till förbättrat graviditetsutfall. Till kvinnor med övervikt/fetma kan metformin övervägas som startbehandling när behandling med kost och motion sviktar, med tillägg av insulin om målvärdena för plasmaglukos inte uppnås. Insulinbehandling är förstahandsval för de kvinnor som inte är överviktiga/feta eller av annan anledning inte är aktuella för metformin. Beroende på glukosprofilens utseende initieras behandling med antingen medellångverkande insulin (NPH) och/eller direktverkande insulin (lispro eller aspart). Vid problem med upprepade hypoglykemier kan insulin NPH ersättas med insulin detemir eller insulin glargin.

Insulinbehovet faller momentant efter förlossning. Hos kvinnor som startat insulinbehandling redan under graviditetens första hälft rekommenderas fortsatt behandling med insulin om amning är aktuellt, men i lägre doser. Eventuell behandling med metformin kan vid behov fortgå. Vid graviditetsdiabetes som diagnostiserats i andra halvan av graviditeten kan i de allra flesta fall behandlingen med insulin och metformin avslutas så snart barnet är fött.

Uppföljning och prevention

Kvinnor med graviditetsdiabetes har en flerfaldigt ökad risk för framtida insjuknande i typ 2-diabetes och därmed associerad kardiovaskulär sjukdom. Femårsrisken har beräknats till 30–40 % i en svensk population. Det finns vetenskapligt stöd för att diabetesinsjuknande hos kvinnor med graviditetsdiabetes kan förebyggas med förändring av levnadsvanor. Mot denna bakgrund har förebyggande åtgärder och systematisk uppföljning av kvinnor med graviditetsdiabetes rankats högt i Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvård. Graviditetsdiabetes innebär en unik möjlighet att initiera primärpreventiva åtgärder hos kvinnor som i unga år manifesterat en ökad risk för diabetes. Dessa åtgärder ska påbörjas i direkt anslutning till graviditeten då kvinnorna är som mest motiverade. Särskilda åtgärder bör satsas på de kvinnor som uppvisat flest riskfaktorer för diabetesinsjuknande. Primärvården har en viktig uppgift i detta arbete .

Rekommendationernas styrka och underliggande evidens har graderats enligt ESC:s skala (13).

I Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer ingår en gradering av den evidens som ligger till grund för innehållet, samt en gradering av rekommendationernas styrka. Graderingen av Läkemedelsverkets rekommendationer avser experternas bedömning av styrkan i rekommendationerna för läkemedlens plats i terapin i ett nationellt perspektiv.

Rekommendationsklass	Definition
Klass I	Vetenskaplig evidens för och/eller allmän konsensus angående nyttan, lämpligheten och effektiviteten av given behandling eller procedur.
Klass II	Motsägande vetenskaplig evidens och/eller delad opinion angående nyttan/effektiviteten med given behandling eller procedur.
Klass IIa	Vetenskaplig evidens/opinion talar mer till fördel av nytta/effektivitet.
Klass IIb	Nyttan/effektiviteten är mindre väl förankrad i vetenskaplig evidens/opinion.
Klass III	Vetenskaplig evidens eller allmän konsensus att given behandling eller procedur inte är till nytta/effektiv, och i vissa fall kan vara till skada.
Evidensnivå	Definition
Evidensnivå A	Data från flera randomiserade kliniska studier eller metaanalyser.
Evidensnivå B	Data från en randomiserad klinisk studie eller stora icke-randomiserade studier.
Evidensnivå C	Konsensus bland experter och eller små studier, retrospektiva studier, registerdata.

Referenser

- Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407-18.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjornsdottir S, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(18):1720-32.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2017/2017-5-31>
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjerforsjukdomsforebyggandemetoder>.
- SBU. Mat vid diabetes. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 201. ISBN 978-91-85413-37-9.
- SBU. Mat vid fetma. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2013. SBU-rapport nr 218. ISBN 978-91-85413-59-1.
- Socialstyrelsen. Kost vid diabetes - en vägledning till hälso- och sjukvården. 2011. ISBN: 978-91-86885-62-5. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-11-7>.
- Sveriges Kommuner och Landsting. "Framgångsfaktorer i diabetesvården, en jämförande studie av diabetesvård i primärvård" 2013. ISBN :978-91-7164-983-6.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
- Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1716-30.
- Socialstyrelsen. De mest sjuka äldre -avgränsning av gruppen. 2011. <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2011/2011-10-20>.
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016;59(11):2298-307.
- European Society of Cardiology. Recommendations for guidelines Production. http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/about/ESC_Guidelines_for_Guidelines_Update_2012_for_web.pdf.



Samtliga behandlingsrekommendationer finns på lv.se/behandlingsrekommendationer

Deltagarlista

Expertmötesdeltagarnas jävsdeklarationer har före mötet gått igenom och godkänts av Läkemedelsverket. Jävsdeklarationerna finns tillgängliga på förfrågan till Läkemedelsverket (registrator@mpa.se).

Tora Almquist

Leg. läkare, med. dr, specialist njurmedicin och internmedicin, projektledare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Louise Bennet

Leg. läkare, docent, distriktsläkare, specialist allmänmedicin och internmedicin
Centrum för primärvårdsforskning, CRC
Jan Waldenströms Gata 35
205 02 Malmö

Kerstin Berntorp

Leg. läkare, överläkare, professor, specialist endokrinologi och internmedicin
Skånes universitetssjukhus, VE Endokrinologi
205 02 Malmö

Ingrid Dahlman

Överläkare, adj. professor, specialist endokrinologi och diabetologi
Ersta sjukhus, Medicinkliniken
Box 4619
116 91 Stockholm

Annika Ekbohm Schnell

Leg. läkare, med. dr, specialist endokrinologi och internmedicin, utredare
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Björn Eliasson

Leg. läkare, överläkare, professor, specialist endokrinologi och internmedicin
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Diabetescentrum
413 45 Göteborg

Peter Fors

Leg. läkare, överläkare, specialist i allmänmedicin och invärtesmedicin
Alingsås lasarett, Medicinkliniken
441 83 Alingsås

Gun Forsander

Leg. läkare, överläkare docent, specialist pediatrik
Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
416 85 Göteborg

Soffia Gudbjörnsdottir

Leg. läkare, adj. professor, specialist endokrinologi och internmedicin
Registercentrum, VGR
413 45 Göteborg

Eva Hagström Toft

Leg. läkare, överläkare, docent, specialist endokrinologi och diabetologi, internmedicin
Ersta sjukhus, Medicinkliniken
Box 4619
116 91 Stockholm

Peter Hallgren

Leg. läkare, överläkare, med. dr, specialist internmedicin, endokrinologi och diabetologi
Falun lasarett
Medicinska kliniken, Diabetes/endokrinmottagningen
791 82 Falun

Margareta Hellgren

Leg. läkare, med. dr, specialist i allmänmedicin
Göteborgs universitet, Avd. för samhällsmedicin och folkhälsa
Box 414
405 30 Göteborg
samt
Närhälsan S:a Ryd
Timmervägen 3
541 64 Skövde

Victoria Hermansson Carter

Diabetessköterska/Samordnare RDR
Alingsås lasarett, Diabetesmottagningen
441 83 Alingsås

Daniel Högberg**

Hälsoekonom TLV
TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 22520
104 22 Stockholm

Lena Insulander

Sakkunnig hälso- och sjukvårdsfrågor, representant från Svenska Diabetesförbundet
Svenska Diabetesförbundet
Box 1107
172 22 Sundbyberg

Stefan Jansson
Distriktläkare, med. dr, specialist i allmänmedicin
Brickebackens vårdcentral
Granrisvägen 23
701 35 Örebro

Ann-Louise Leo
Farmaceut
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Mona Landin-Olsson
Leg. läk, överläkare, professor, specialist i endokrinologi
och diabetologi
Endokrinkliniken, Skånes universitetssjukhus
221 85 Lund

Mikael Lilja
Leg. läkare, med. dr, specialist i allmänmedicin, forsknings-
handledare
FoU-enheten
Region Jämtland Härjedalen
Box 654
831 27 Östersund

Marianne Lundberg
Diabetessjuksköterska, sekr. Svensk förening för sjuksköter-
skor i diabetesvård
Skånes universitetssjukhus, VE Endokrin
205 02 Malmö

Magnus Löndahl
Leg. läkare, överläkare, docent, specialist i endokrinologi
och diabetologi samt internmedicin
Skånes universitetssjukhus, VE Endokrin, VO EHRÖ
221 85 Lund

Araz Rawshani*
Leg. läkare, med. dr
Nationella Diabetesregistret
Registercentrum Västra Götaland
413 15 Göteborg

Olov Rolandsson
Leg. läkare, professor, specialist i allmänmedicin
Umeå Universitet
901 87 Umeå

Peter Rosenberg
Leg. läkare, med. dr, gruppchef
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Mikael Rydén
Leg. läkare, överläkare, professor, specialist i invärtes-
medicin/endokrinologi/diabetologi
Kliniken för endokrinologi
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge
141 86 Stockholm

Anders Tengblad
Leg. läkare, med. dr, specialist i allmänmedicin
Futurum, Region Jönköpings län
Länssjukhuset Ryhov
551 85 Jönköping

Fredrik Tholander**
Medicinsk utredare TLV
TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
Box 22520
104 22 Stockholm

Kari Underdal Holm
Assistent
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Björn Zethelius
Leg. läkare, docent, specialist internmedicin, endokrinologi
och diabetologi, ämnesområdesansvarig farmakoterapi
Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Erik Åhlin
Utredare Socialstyrelsen
Socialstyrelsen
106 30 Stockholm

Claes-Göran Östenson
Leg. läkare, överläkare, professor, specialist i endokrinologi
och diabetologi samt internmedicin
Karolinska Institutet
Institutionen för molekylär med. och kirurgi K1
171 76 Solna

*Skrev bakgrundsdokument men närvarade inte vid mötet.

**Observatör från Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.



Samtliga nummer av Information från Läkemedelsverket 2001–2017 finns på www.lv.se