

ENDOKRINOLOGI

● Diabetes

Basbehandling vid typ 2-diabetes

metformin ¹⁾

Metformin ^{*)}

Tilläggsbehandling

Se Bakgrundsmaterialet

Insulin ^{**)}

Snabbverkande

insulin lispro

Insulin lispro Sanofi
Humalog 200E/ml

insulin aspart

Insulin aspart Sanofi

Medellångverkande

insulin human (NPH)

Humulin NPH
Insulatard
Insuman Basal

Långverkande

insulin glargin

Abasaglar/Toujeo

^{**) Se Bakgrundsmaterialet sid 58 för rekommendationer avseende insulinpennor och insulingivning i den kommunala hemsjukvården.}

Blodsockermätare för egenbruk

Se skane.se/avtal-lakemedel

● Hypotyreos

levotyroxin

Levaxin

● D-vitaminbrist

kolecalciferol

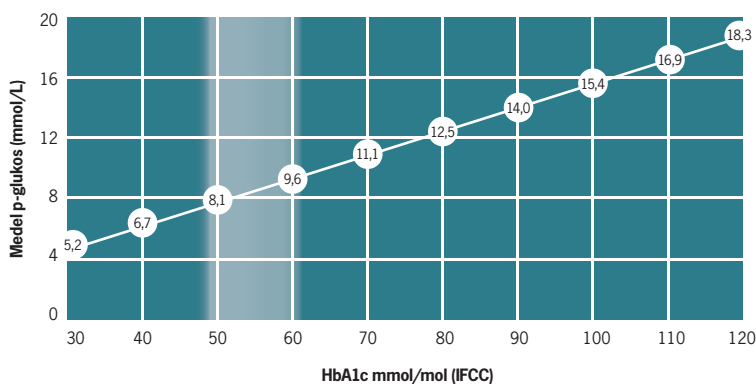
Benferol

^{1) *) Se sid 6.}

Endokrinologi

DIABETES

Samband mellan medel P-glukos och HbA1c



Riktvärden för behandlingsmål

Målet för HbA1c bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta/risk.

- Vid nydiagnostiserad diabetes, debut i lägre åldrar och låg risk för oupptäckt hjärt-kärlsjukdom bör man eftersträva HbA1c-värden i eller nära normalområdet (44–48 mmol/mol).
- HbA1c (53–60 mmol/mol) – patienter som har problem att uppnå målvärden ovan på grund av medicinbiverkningar, samsjuklighet, biologisk ålder (> 80 år) eller hypoglykemi.
- Frekvent svår hypoglykemi, svåra mikro- och makrovaskulära komplikationer, lång diabetesduration, annan sjukdom hos äldre/multisjuka eller vid begränsad återstående livslängd eftersträva symtomfrihet, snarare än HbA1c nivå se sid 42 ”Diabetes och äldre/multisjuka”.
- För att vid dysreglerad diabetes uppnå uppsatt mål bör man ha återbesök var 3:e månad.

Det allmänna målet vid typ 2-diabetes för LDL-kolesterol är < 2,5 mmol/L alternativt behandling efter värdering enligt riskmotor i Nationella Diabetesregistret (NDR).

- I första hand rekommenderas generiskt atorvastatin.
- Vid mycket hög kardiovaskulär risk är målet för LDL < 1,8 mmol/L.

Blodtryck < 140/85 mm Hg

- Målet bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta/risk.
- Vid hög kardiovaskulär risk eller diabetesnefropati är blodtrycksmålet < 130/80
- Användning av många läkemedel ökar risken för biverkningar, särskilt hos äldre.

Råd om levnadsvanor

En viktig roll för diabetesteamet är att erbjuda personer med typ 2-diabetes stöd för att förändra ohälsosamma levnadsvanor. Mer finns att läsa på [Levnadsvanor/vårdprogram och stödmaterial \(1\)](#). Här presenteras regionövergripande vårdprogram för ohälsosamma matvanor, otillräcklig fysisk aktivitet, tobaksbruk och riskbruk alkohol. Dietist- och sjukgymnast/fysioterapeutkontakt bör ingå tidigt vid debut och är lämpliga samarbetspartners vid grupputbildning för personer med typ 2-diabetes.

Behandlingsstrategi vid typ 2-diabetes

Förstahandsbehandling

Behandling av typ 2-diabetes ska alltid inledas med metformin om inga kontraindikationer föreligger. Metformin bör sättas in tidigt vid diagnosen av typ 2-diabetes. Behandlingen med SGLT2-hämmare eller GLP-1 analog kan inledas samtidigt med metformin vid etablerad hjärt-kärlsjukdom.

Behandlingsstrategi vid typ 2-diabetes i Region Skåne

Livsstilsförändringar + metformin Vid symptomgivande hyperglykemi kan insulin ges initialt			
Individuellt målvärde ej uppnått inom 3-6 månader, manifest av hjärtsjukdomar eller njursvikt → Lägg till följande			
Manifest hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt		Ingen hjärtsjukdom eller njursvikt	
Hjärtsjukdom /hjärtsvikt 1:a hand SGLT2-hämmare 2:a hand GLP1-analog (Victoza 1,8 mg) vid ischemisk hjärtsjukdom	Njursvikt se även tabell 1 sidan 41 SGLT2-hämmare Obs om GFR<45 se sidan 48	Normalvikt SU/repaglinid	Fetma SGLT2-hämmare eller GLP1-analog
Individuellt målvärde ej uppnås efter 3–6 månader → fortsatt med Livsstilsförändringar + metformin			
Hjärtsjukdom Byte mellan SGLT2-hämmare och GLP-1-analog eller ge båda Hjärtsvikt Behåll SGLT2-hämmare (fram till kontraindikation) och lägg till GLP-1 analog	DPP4-hämmare, NPH-insulin	SGLT2-hämmare eller NPH-insulin	Byte mellan SGLT2-hämmare och GLP-1-analog eller ge båda i kombination
Individuellt målvärde ej uppnås efter 3–6 månader → fortsatt med Livsstilsförändringar + metformin			
• NPH-insulin • SU/repaglinid	GLP-1-analog (ej om GFR<15 ml/min, ej i kombination med DPP4-hämmare)	Insulin i 4-dos	NPH-insulin

Endokrinologi

Andrahandsbehandling

Vid intolerans mot metformin eller om ytterligare behandling krävs har både SGLT2-hämmare och GLP1-analoger god glukossänkande effekt och ger sällan allvarliga biverkningar. Klinisk erfarenhet och nya studier har också visat fördelar med dessa läkemedel som därför kan rekommenderas som andrahandspreparat framför DPP4-hämmare, SU/repaglinid och NPH-insulin.

Patient med kort diabetesduration utan samsjuklighet

För en individ med typ 2-diabetes utan annan samsjuklighet bör man under de första tio åren eftersträva ett HbA1c under 48 mmol/mol. Behövs behandling utöver metformin kan samtliga andrahandspreparat ges. SU-preparat och insulin ger ökad risk för hypoglykemi och även viss viktuppgång. DPP4-hämmare, SGLT2-hämmare, GLP-1-analog och akarbos ger inte hypoglykemi eller viktuppgång. Om glukosnivåerna är höga bör insulin sättas in.

Patient med lång diabetesduration

Information kring val av vilka glukossänkande läkemedel som kan vara lämpliga till äldre finns att läsa i ["Goda läkemedelsråd för våra äldre" \(2\)](#). Patienter med längre än tio års duration av typ 2-diabetes och patienter med samsjuklighet, framförallt kardiovaskulär sjukdom, bör inte pressas så lågt i HbA1c. För dessa patienter kan målvärdet för HbA1c i vissa fall sättas mellan 60–70 mmol/mol. För vissa patienter med svår sjukdom, kort förväntad överlevnad eller hos vilka hypoglykemi vill undvikas så kan HbA1c-målet ligga ännu högre, se sid 42 "Diabetes och äldre multisjuka".

Kombinationer av läkemedel

De flesta diabetesläkemedel kan kombineras med varandra. Det är dock olämpligt att kombinera läkemedel med liknande mekanism till exempel SU och repaglinid respektive DPP4-hämmare och GLP-1-analoger. Kombination av SU och insulin ger den högsta risken för hypoglykemi.

Symtomgivande hyperglykemi

Vid symtomgivande hyperglykemi ges NPH-insulin som basalinsulin i kombination med snabbverkande insulin till måltiderna. Ett alternativ kan vara att välja mixinsulin x 2–3. Parallellt med detta titreras metformin upp. Vid uppnådd fulldos metformin kan ofta insulindosen reduceras och ibland avslutas. Insättning av diabetesläkemedel från övriga grupper kan behöva göras för att uppnå HbA1c målvärdet.

Utvärdering och omprövning

Typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom och insatt behandling behöver regelbundet kontrolleras och omprövas. Uppnår patienten inte målvärdena bör ny utvärdering och ställningstagande till justering av läkemedel ske med tätare intervall, det vill säga cirka var tredje månad tills målvärdena uppnås. Det är också viktigt att utvärdera effekten av olika läkemedel var för sig och att sätta ut läkemedel som inte ger tillräcklig effekt eller blir kontraindicerade till följd av till exempel njursvikt. Se vidare i texten till respektive preparatgrupp.

Diabetes och kardiovaskulär sjukdom

I tabell 2 presenteras diabetesläkemedel och numbers needed to treat (NNT) i relation till primärt effektmått och kardiovaskulär mortalitet.

Vid etablerad kardiovaskulär sjukdom, (angina pectoris, genomgången hjärtinfarkt, TIA/stroke eller perifer kärlsjukdom), vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion eller njursvikt bör förstahandspreparat efter metformin vara SGLT2-hämmare. Vid otillräcklig effekt av SGLT2-hämmare kan man kombinera med GLP-1-analog. Man bör ge SGLT2-hämmare även om uppsatt HbA1c-mål uppnåtts om inga kontraindikationer föreligger.

De SGLT2-hämmare som för tillfället uppvisat bäst resultat avseende kardiovaskulär riskreduktion är empagliflozin (Jardiance) och kanagliflozin (Invokana) (tabell 2).

Vid hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion är förstahandspreparat i tillägg till metformin SGLT2-hämmare. Dapagliflozin (Forxiga) och empagliflozin (Jardiance) har visat effekt på försämring av hjärtsvikt/kardiovaskulär död i denna grupp, (se tabell 2).

GLP-1-analoger är upp till 4 gånger dyrare än SGLT2-hämmare, men kan förskrivas företrädesvis till patienter under 75 år, vid obesitas (BMI > 30) och vid dysreglerat HbA1c eller vid aterosklerotisk sjukdom där SGLT2-hämmare ej fungerar. De GLP-1-analoger som visat bäst resultat avseende kardiovaskulär riskreduktion är liraglutid (Victoza, 1,8 mg), semaglutid (Ozempic) och dulaglutid (Trulicity 1,5 mg) (tabell 2). SGLT2-hämmaren empagliflozin (Jardiance) och GLP-1-analogen liraglutid 1,8 mg (Victoza) är de enda preparaten som visat effekt på kardiovaskulär död vid etablerad kardiovaskulär sjukdom. Endast Trulicity har visat riskreduktion för kardiovaskulära händelser, men ej död, hos patienter med förhöjd kardiovaskulär risk.

Glitazon ska undvikas till patienter med hjärtsviktstendens på grund av ökad risk för försämring av hjärtsvikt.

Det finns ingen evidens för att DPP4-hämmare skyddar mot kardiovaskulär död, hjärtsvikt eller stroke (tabell 2)

Diabetes och nedsatt njurfunktion

Endokrinologi

Patienter med diabetes utgör en allt större del av patienter med aktiv uremivård. Mikroalbuminuri har högt prediktivt värde för framtida kardiovaskulär sjukdom. Därför är det viktigt att mäta albumin i urinen årligen samt sätta in behandling med RAAS-blockad vid förhöjda värden (se kapitlet Hjärt- och kärlsjukdomar sidan 98–99) uppnå god blodsockerkontroll, behandla hyperlipidemi och hypertoni samt stötta patienten till rökstopp. SGLT2-hämmarna dapagliflozin (Forxiga) och kanagliflozin (Invokana) har visat god effekt på att minska njurkomplikationer vid typ 2-diabetes med färre i dialys, färre transplanterade och färre döda på grund av njurkomplikation (tabell 2). Vid $eGFR < 45$ ser man dock ingen effekt på blodsockret, men med tanke på SGLT2-hämmarnas kardiovaskulära och njurskyddande effekt kan det vara aktuellt att behålla SGLT2-hämmare till högriskpatienter. Studier har visat att SGLT2-hämmare även har njurskyddande effekt hos patienter utan typ 2-diabetes.

I tabell 1 finns en sammanställning av till vilken $eGFR$ -nivå man kan behandla med de olika antidiabetika som finns och om dosreduktion krävs. Samtliga diabetesläkemedel kan ges ned till en njurfunktion på cirka $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Klinisk kemi i Skåne anger alltid uppskattat $eGFR$ i enheten ml/min/1,73 m^2 när svar lämnas på P-kreatinin, undantaget de patientnära analyserna. När man närmar sig $eGFR$ kring beslutsgräns för dosändring av läkemedel, rekommenderas beräkning av absolut GFR (www.egfr.se) (3). Då tas också hänsyn till patientens längd och vikt.

Tabell 1. Maximal dosering av diabetesläkemedel för glukossänkande effekt vid olika grader av njurinsufficiens

preparat	eGFR ml/min/1,73 m ²				
	<15	15–30	30–45	45–60	>60
metformin	nej	nej	500 mg x 2	1000 mg x 2–3	1000 mg x 2–3
SGLT2: Forxiga*	nej	nej	nej	10 mg x 1	10 mg x 1
Invokana**	nej	nej	nej	100 mg x 1	300 mg x 1
Jardiance***	nej	nej	nej	10 mg x 1	10–25 mg x 1
Steglatro	nej	nej	nej	5–15 mg x 1	5–15 mg x 1
GLP1: Bydureon	nej	nej	2 mg/vecka	2 mg/vecka	2 mg/vecka
Byetta	nej	5 µg x 2	10 µg x 2	10 µg x 2	10 µg x 2
Lyxumia	nej	nej	20 µg x 1	20 µg x 1	20 µg x 1
Ozempic	nej	0,5–1 mg/vecka	0,5–1 mg/vecka	0,5–1 mg/vecka	0,5–1 mg/vecka
Rybelsus	nej	3–14 mg	3–14 mg	3–14 mg	3–14 mg
Trulicity	nej	1,5 –4,5 mg/vecka	1,5–4,5 mg/vecka	1,5 –4,5 mg/vecka	1,5 –4,5 mg/vecka
Victoza	nej	1,2–1,8 mg x 1	1,2–1,8 mg x 1	1,2–1,8 mg x 1	1,2–1,8 mg x 1
SU	nej	nej	försiktighet, ffa äldre	försiktighet, ffa äldre	ja
repaglinid	nej	med stor försiktighet	ja	ja	ja
DPP4: Galvus	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 1	50 mg x 2
Januvia	25 mg x 1	25 mg x 1	50 mg x 1	100 mg x 1	100 mg x 1
Onglyza	nej	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	2,5 mg x 1	5 mg x 1
Trajenta	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
Insulin	ja	ja	ja	ja	ja

* nyinsättning till eGFR > 25 (Forxiga), ingen glukossänkande effekt eGFR < 45.

** nyinsättning till eGFR >30, ingen glukossänkande effekt eGFR < 45

*** nyinsättning Jardiance 10 mg till eGFR>30, ingen glukossänkande effekt eGFR<45

Diabetes och fetma

Cirka 50 % av patienter med typ 2-diabetes lider av samtidig fetma. Med stigande övervikt ökar insulinresistensen och detta är särskilt uttalat vid abdominal fettlokalisation (midjemåttet är en bra markör för detta). Den kliniska effekten beror främst på insulinresistens i lever och muskulatur.

Viktneutrala	akarbos • DPP4-hämmare • metformin
Viktökning	insuliner • repaglinid • SU • pioglitazon
Viktminskning	GLP1-analoger • SGLT2-hämmare

Vid behandling av personer med typ 2-diabetes som lider av övervikt eller fetma bör viktreduktion starkt betonas. Den mest kraftfulla och väldokumenterade effekten på HbA1c och vikten är fetmakirurgi. Operation vid BMI över 40 rekommenderas som en lämplig metod vid diabetes typ 2 i Socialstyrelsens nationella riktlinjer 2018. Fetmakirurgi har vid 20 års uppföljning visats ge minskad total, kardiovaskulär, cancer- och diabetesrelaterad död. Vid BMI över 35 kan fetmakirurgi erbjudas patienter som har svårighet att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll.

Vid läkemedelsbehandling är metformin alltid basbehandling. GLP1-analog och SGLT2-hämmare torde vara värdefulla tilläggsalternativ då dessa ofta medför vikt-nedgång, kanske i synnerhet till patienter som har svårt att gå ned i vikt på annat sätt (vid till exempel kontraindikation för överviktsoperation eller vid annan samtidig sjukdom som försvårar livsstilsintervention, till exempel psykisk sjukdom eller funktionshinder). Om tilläggsbehandling med insulin behövs, bör man i första hand välja NPH-insulin till natten vilket ger mindre risk för viktökning än flerdos-regim. Orlistat (Xenical) kan användas som tilläggsbehandling, även parallellt med insulin. Orlistats effekt på vikt och HbA1c är ofta begränsad men kan i enskilda fall vara betydande. Det finns också två preparat för behandling av fetma som ej är subventionerade: Saxenda (liraglutid) och Mysimba (naltrexon och bupropion). För information se kapitel Fetma.

Diabetes och äldre/multisjuka

Information kring val av vilka glukossänkande läkemedel som kan vara lämpliga till äldre finns att läsa i ["Goda läkemedelsråd för våra äldre" \(2\)](#). Vid behandling av diabetes i hög ålder och till multisjuka måste man särskilt ställa sig frågan vilka hälsovinster behandlingen ger. De flesta studier har inte inkluderat patienter över 75 år och multisjuka har ofta exkluderats. Det finns vetenskapligt stöd för att bra blodsockerkontroll har positiv betydelse och förebygger komplikationer. Metaanalyser talar dock samtidigt för att intensiv behandling av glukosvärden inte är helt ofarlig. Intensiv blodglukoskontroll är därför bara motiverad när prevention fortfarande är aktuell, vilket sällan är fallet hos äldre/multisjuka patienter. Det finns idag inga självklara målvärden för äldre/multisjuka med diabetes. För de äldsta/ multisjuka är det därför extra viktigt att betona vikten av individuella mål och målvärden, där särskild hänsyn tas till framför allt livskvaliteten och säkerheten.

Frihet från symtom är ett absolut mål.

- Hyperglykemi har negativ inverkan på kognition, vitalitet, initiativförmåga och kan leda till en begränsande trötthet. Sårhäkning försämras och infektionskänslighet ökar.
- Hypoglykemi ökar risken för falltrauma, kan ge kognitiva störningar, konfusion och bidrar sannolikt till en ökad hjärtkärlmortalitet. Symtomen är dessutom svåra att tolka hos många äldre/multisjuka.

För den enskilde klinikern kan följande praktiska riktlinjer rekommenderas vid diabetes hos äldre:

- Det är helt avgörande att ta reda på om en insulinbehandlad patient är insulinbristig eller ej. Sätt inte ut insulin vid insulinbrist.
- Försiktighet med metformin vid kreatininstegring ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- minimera risken för hypoglykemier, till exempel försiktighet med läkemedel som insulin och SU.
- Insulinbehandling (och annan injektionsbehandling) kan i vissa fall vara svårare att genomföra på ett säkert sätt hos äldre/multisjuka och man måste säkerställa att det fungerar praktiskt varje dag. Tablettbehandling med exempelvis DPP4-hämmare kan vara ett alternativ i vissa fall.
- Vid insulinbehandling: använd helst NPH-insulin i 1-eller 2-dos. Undvik helst direktverkande och ”insulin vid behov”.
- HbA1c på 60–70 mmol/mol är oftast fullt acceptabla.
- Vid vård i livets slutskede prioriteras god livskvalitet och HbA1c är inte av värde att kontrollera.
- Enstaka P-glukos på 20–25 mmol/L kan accepteras.
- Ompröva regelbundet indikationen för läkemedelsbehandling.
- Vid dåligt nutritionsstatus bör uppehåll eller utsättning av vissa diabetesläkemedel göras

Diabetes och kortisonbehandling

Kortison i farmakologiska doser påverkar glukosomsättningen genom en ökning av leverns glukosproduktion samt en ökad insulinresistens. Om patienterna har en tillräcklig kvarvarande betacellsfunktion ökar insulininsöndringen så att blodsockernivån förblir väsentligen normal. Om patienten har diabetes eller nedsatt glukostolerans stiger glukosnivån. Blodglukosstegringen börjar vanligtvis ett par timmar efter kortisonintaget och når sin maximala nivå 6–12 timmar efter intag. Under de efterföljande tolv timmarna klingar kortisoneffekten av.

Kontroller av P-glukos:

1. P-glukos bör alltid kontrolleras vid inledning av kortisonbehandling.
2. P-glukos stiger framför allt på eftermiddagen.

Symtomgivande hyperglykemi (vanligen mer än 14 mmol/L) är indikation för behandling. Vid kortvarig kortisonbehandling eller icke-symtomgivande hyperglykemi kan man avvakta med behandling förutsatt att man följer P-glukosnivåerna.

Behandling

1. Mixinsulin till **frukost** (alternativt uppdelad på **frukost** och **lunch**).
2. NPH-insulin till **frukost**.

Starta med 8–10E och följ P-glukos vid lunch och kvällsmat och höj efter behov. Målsättningen är inte normoglykemi utan en P-glukosnivå på cirka 10–12 mmol/L. Bibehåll pågående peroral behandling.

Om patienten redan har insulinbehandling krävs vanligen doshöjning, oftast till frukost och/eller lunch. Den insulindos som slutligen krävs är oförutsägbar. Ju högre kortison dos och ju mer insulinresistens patienten har, desto högre insulindos krävs. Nedtrappning av insulindoser måste göras fortlöpande då kortison dosen reduceras.

Dyslipidemi vid diabetes

Behandlingsindikation

Lipidprofil ska kontrolleras årligen. Dysreglerat blodglukos ger i sig sämre lipidvärden med framför allt höga triglycerider. Bra glukosreglering, kost- och motionsråd bör föregå farmakologisk behandling. Livsstilsrekommendationer är emellertid sällan tillräckliga och farmakologisk behandling ska därför ges i de flesta fall. Indikation för lipidsänkande behandling ska baseras inte bara på absolutnivå av LDL-kolesterol utan på individens sammanlagda risk för kardiovaskulär sjukdom. Nationella diabetesregistret (NDR) har därför konstruerat en riskmotor ([NDR.nu](#)) (4) baserad på ålder, diabetesduration, typ av diabetes, HbA1c, systoliskt blodtryck, totalkolesterol, HDL-kolesterol, rökning, tidigare kardiovaskulär sjukdom och makroalbuminuri. Vid mycket hög och hög risk är behandling absolut indicerad och vid måttlig risk bör behandling övervägas.

Endast i följande fall kan man avstå från statinbehandling:

- Ålder under 40 år och avsaknad av ytterligare riskfaktorer
- Låg risk i NDR:s riskmotor
- LDL-kolesterol < 2,5 mmol/L och utan andra kardiovaskulära riskfaktorer (sällsynt vid diabetes typ 2)
- Förväntad kort överlevnad

Behandling av hyperlipidemi

Starta med atorvastatin 10–80 mg beroende på patientens LDL-nivå eller risk enligt riskkalkylatorn. Vid biverkningar av statinbehandling förordas sänkt dos eller byte av statin (se förslag på strategi i kapitlet "Lipidrubbnings"). Vid otillräcklig effekt av potent statin i fulldos rekommenderas tillägg med ezetimib. Ezetimib som monoterapi är däremot tveksam utom i fall av intolerans mot statin. PCSK9-hämmare får alltjämt ses som specialistpreparat men bör övervägas vid otillräcklig effekt trots högsta tolererbara dos statin i kombination med ezetimib.

Hypertoni vid diabetes

- Målbloodtryck vid diabetes är alltså $< 140/85$ mmHg, men bör individanpassas utifrån samsjuklighet, biverkningar och ålder.
- Patientens blodtryck ska kontrolleras åtminstone årligen. Risksambandet är starkt mellan det systoliska blodtrycket och kardiovaskulär sjuklighet respektive retinopati. NDR visar att behandlingsmålen i hög grad är uppfyllda för det diastoliska blodtrycket medan resultatet är sämre för det systoliska blodtrycket.
- För äldre/multisjuka och vid förekomst av autonom neuropati, som ökar risken för ortostatism, måste ibland en högre målnivå accepteras.
- Farmakologisk förstahandsbehandling är läkemedel som blockerar RAAS-systemet, det vill säga ACE-hämmare eller ARB. Som tilläggsterapi rekommenderas som regel kalciumantagonister eller tiaziddiuretika, vid hjärtsjukdom betablockerare. SGLT2-hämmare kan också vara gynnsamma då de har en viss blodtryckssänkande effekt, men även minskar risk för försämring av hjärtsvikt och/eller njursvikt, vilket inte är ovanligt tillstånd hos patienter med diabetes och hypertoni. För ytterligare diskussion om preparatval hänvisas till avsnittet "Hjärt- och kärlsjukdomar – Hypertoni".
- Vid diabetisk nefropati är målet för behandlingen såväl sänkt blodtryck ($< 130/80$) som reduktion av albuminuri. Önskvärt är en normalisering av påvisad albuminuri eller åtminstone halvering av utgångsnivåerna. Det finns således anledning att blockera RAAS-systemet även vid blodtryck där målvärdet uppnåtts för att reducera/normalisera albuminuri. SGLT2-hämmare har en njurskyddande effekt (tabell 2) och bör ses som ett tilläggsalternativ till patienter med albuminuri. Under $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m² har SGLT2-hämmare ingen glukossänkande effekt även om njurskyddet kvarstår. Nya riktlinjer är på gång för behandling med SGLT2-hämmare vid $eGFR < 45$ ml/min/1,73 m².
- När det gäller diabetesretinopati har studier på senare år indikerat att hämning av RAAS-systemet kan ha en positiv prognostisk betydelse även vid blodtryck $< 130/80$ mm Hg.

Endokrinologi

Tabell 2. Diabetesläkemedel. NNT (Numbers needed to treat) för det primära effektmåttet

Studie	Läkemedel	NNT/ studieduration	Kardiovaskulär mortalitet	Primärt effektmått
Diabetes och hjärt- och kärlsjukdom				
SGLT2-hämmare				kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke
EMPA-REG	empagliflozin vs placebo	63/3,1 år	NNT= 45/3,1 år	
DECLARE- TIMI 58	dapagliflozin vs placebo	ej visat	ej visat	
CANVAS	kanagliflozin vs placebo	46/3,5 år	ej visat	
GLP1-analoger				
LEADER	liraglutid vs placebo	53/3,8 år	NNT= 77/3,8 år	
ELIXA	lixisenatid vs placebo	ej visat	ej visat	
EXCEL	exenatid vs placebo	ej visat	ej visat	
SUSTAIN-6	semaglutid sc. vs placebo	45/2 år	ej visat	
PIONEER 6	semaglutid p.o. vs placebo	ej visat	ej visat	
REWIND	dulaglutid vs placebo	71/5,4 år	ej visat	
Hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion				
DAPA-HF	dapagliflozin vs placebo	21/1,5 år	ej visat	försämrings- episod/ sjukhusvård av hjärtsvikt och kardiovaskulär död
EMPEROR-Reduced	empagliflozin vs placebo	19/1,3 år	ej visat	
Diabetesnefropati/nedsatt njurfunktion				
CREDENCE	kanagliflozin vs placebo	22/2,6 år	ej visat	terminal njur- sjukdom, för- dubbling av serumkreatinin och kardio- vaskulär/renal död
DAPA-CKD	dapagliflozin vs placebo	19/2,4 år	ej visat	nedsättning av njurfunktion med ≥50% i eGFR, terminal njursjukdom och kardiovaskulär/ renal

Med "numbers needed to treat" (NNT) menas hur många som behöver behandlas med läkemedlet under en viss tidsperiod för att förhindra att en patient drabbas av händelsen man studerar t ex hjärt- kärlsjukdom eller död. Absolut riskreduktion (ARR) motsvarar $1/\text{NNT}$.

SGLT2-hämmaren Empagliflozin (Jardiance) respektive GLP-1 agonisten liraglutid (Victoza) är de enda glukos-sänkande läkemedel som har visat minskad kardiovaskulär mortalitet.

Tabell 2 visar att i studien Empa-Reg Outcome behöver 63 patienter behandlas med Jardiance (empagliflozin) istället för placebo under 3.1 år för att förhindra att en patient drabbas av kardiovaskulär död/hjärtinfarkt eller stroke (primärt effektmått). För att förhindra att en patient dör till följd av kardiovaskulär orsak behöver 45 patienter behandlas med Jardiance (empagliflozin) i 3.1 år. ARR för det primära effektmåttet var i studien 1.6 procentenheter. Det vill säga chansen att slippa kardiovaskulära händelser under samma tidsperiod ökar från 87,9% till 89,5 % med tillägg av Jardiance.

I Leader studien visades att 53 patienter behöver behandlas med Victoza (liraglutid) i dosen 1.8 mg istället för placebo (NNT) under en tid på 3.8 år för att förhindra att en patient drabbas av kardiovaskulär död/hjärtinfarkt eller stroke (primärt effektmått). För att förhindra att en patient dör till följd av kardiovaskulär orsak behöver 77 patienter behandlas med Victoza (liraglutid) i 3.8 år. ARR för det primära effektmåttet var i studien 1.9 procentenheter. Annorlunda uttryckt är chansen att klara sig från kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke inom 3,8 år 85,1 procentenheter. Chansen ökar med en daglig injektion med Victoza (1,8 mg) till 87 procentenheter.

Metformin

- Metformin är förstahandsmedel vid typ 2-diabetes. Långtidsstudier har visat minskad risk för diabeteskomplikationer och minskad totalmortalitet. Effekten på HbA1c ligger som regel i intervallet 8-20 mmol/mol.
- Gastrointestinala biverkningar är vanliga men kan undvikas eller mildras om man tar metformin till måltid och vid start börjar med låg dos (500 mg x 1) och titrerar upp till optimal dos (1000 mg x 2) under 4–6 veckor.
- Det är viktigt att njurfunktionen följs regelbundet. Metformin i dos upp till 1000 mg x 2 rekommenderas under förutsättning att $\text{eGFR} > 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Vid $\text{eGFR} 30\text{--}45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ är högsta dos 500 mg x 2. Vid $\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ska metformin sättas ut.
- En ovanlig men allvarlig komplikation vid metforminbehandling är laktacidosis. En möjlig orsak till komplikationen är att läkemedlet hämmar glukoneogenesen. Metformin ska därför undvikas vid allvarlig leversjukdom. Leversteatos, som ofta ses vid diabetes typ 2, är dock ingen kontraindikation. Tillstånd med ökad laktatproduktion så som grav hjärtsvikt, respiratorisk insufficiens med acidosenägenhet och grav perifer ischemi utgör kontraindikation för metformin. Vid svåra akuta sjukdomstillstånd med ökad laktatproduktion i kombination med nedsatt njurfunktion (till exempel sepsis, cirkulationssvikt, hjärtinfarkt, allvarligt trauma med mera) ska metformin sättas ut.
- Vid behandling med metformin föreligger ökad risk för kobalaminbrist varför kobalaminstatus ska evalueras vartannat år.
- Metformin ska (liksom ACE-hämmare, ARB, diuretika, SGLT2-hämmare, NSAID med mera) sättas ut vid tillstånd med ökad vätskeförlust (gastroenterit, hög feber med mera) och inte sätts in igen förrän vätskebalansen återställts. Patienten ska informeras om detta, förslagsvis muntligen och skriftligen. Av samma skäl bör metformin inte användas om problem med vätskeintaget föreligger, till exempel bör det avslutas vid framskriden palliativ vård.

- Metformin och röntgenkontrastmedel: Undersökningar med jodhaltiga intravaskulära kontrastmedel kan påverka njurfunktionen övergående eller permanent. Nationella rekommendationerna för metformin i samband med röntgenundersökningar med intravenöst kontrastmedel tillämpas i Region Skåne. Metformin har tidigare alltid satts ut i samband med röntgen där kontrastmedel används men detta behövs oftast inte göras. Se [Checklista för Jod-kontrastmedel \(5\)](#). För patienter med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR < 45 ml/min/1,73m²) eller inför angiografier kan man som tidigare sätta ut metformin. Är detta inte gjort så gör röntgenavdelningen det och ber patienten att efteråt uppsöka sin behandlande läkare/diabetessköterska för kontroll av njurfunktion och eventuell återinsättning.

SGLT2-hämmare

Preparat: dapagliflozin (Forxiga), empagliflozin (Jardiance), kanagliflozin (Invokana), ertugliflozin (Steglatro)

SGLT2-hämmare är ett bra tillägg vid otillräcklig effekt av metformin, i synnerhet vid etablerad hjärtsjukdom, hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion och/eller njursvikt.

SGLT2-hämmare minskar återupptaget av glukos i njurarna, varvid glukos utsöndras i urinen. Den glukossänkande effekten är beroende av njurfunktion och SGLT2-hämmare i blodsockersänkande syfte kvarstår ned till eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Ertugliflozin (Steglatro) sätts bara in vid ett eGFR > 60 ml/min/1,73m² medan dapagliflozin (Forxiga) kan sättas in ned till eGFR > 25 ml/min/1,73m². Empagliflozin (Jardiance 10 mg) respektive kanagliflozin (Invokana) ned till eGFR > 30 ml/min/1,73m².

För att minska risken för hjärt-kärlsjukdom eller progress av hjärtsvikt- eller kronisk njursvikt kan kvarstående behandling med SGLT2-hämmare övervägas. SGLT2-hämmare bibehålls fram till kontraindikation oavsett HbA1c-s var.

Vid etablerad hjärt-kärlsjukdom rekommenderas i första hand empagliflozin (Jardiance) som även visat effekt på kardiovaskulär död med låg NNT nivå (Tabell 2).

Vid etablerad hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion bör SGLT2-hämmare ordineras oavsett HbA1c nivå, förutsatt att kontraindikationer inte förekommer. Vid hjärtsvikt har dapagliflozin (Forxiga) och empagliflozin (Jardiance) bäst dokumentation (Tabell 2).

Vid kronisk njursvikt har dapagliflozin (Forxiga), och kanagliflozin (Invokana) bäst dokumentation (Tabell 2). Indikationen för dapagliflozin (Forxiga) vid kronisk njursjukdom utan diabetes är godkänd men ingår än så länge inte i förmånen.

Behandlingen med SGLT2-hämmare bör hos patienter med typ 2-diabetes och låg risk för hjärt- kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt, avslutas om HbA1c inte sjunkit med minst 5 mmol/ mol efter cirka 6 månader.

SGLT2-hämmare ger inte viktuppgång och sällan hypoglykemier (möjligen i kombination med SU/insulin). Genitala infektioner är en vanlig biverkan, framför allt initialt. Ovanliga biverkningar är atypisk ketoacidosis samt ett möjligt samband med

tåamputationer (kanagliflozin). Man bör undvika SGLT2-hämmare till patienter med nedsatt perifer cirkulation i nedre extremiteter.

SGLT2-hämmare ska (liksom metformin och SU/repaglinid) sättas ut vid tillstånd med ökad vätskeförlust (till exempel gastroenterit, hög feber med mera) och inte sättas in igen förrän vätskebalansen återställts.

GLP1-analoger

Preparat: exenatid (Byetta och som slow release form Bydureon, 1 gång per vecka), liraglutid (Victoza), lixisenatid (Lyxumia), dulaglutid (Trulicity, 1 gång per vecka), semaglutid (Ozempic, 1 gång per vecka), tablett Rybelsus, 1 gång per dag

GLP-1-analoger är liksom DPP4-hämmare inkretinaktivt läkemedel. GLP1 utsöndras i tarmen vid måltid. Det anses öka insulinfrisättningen och mättnadskänslan. De flesta ges subkutant endera dagligen eller som depåberedning en gång per vecka. Effekten på HbA1c är större än för DPP4-hämmare, och kan vara ett tilläggsalternativ vid bristande effekt på metformin.

GLP-1-analoger är förstahandsmedel som tillägg till metformin för individer med typ-2 diabetes som lider av fetma.

Vid etablerad hjärt-kärlsjukdom har flera studier visat nytta att sätta in Victoza 1,8 mg, Ozempic eller Trulicity 1,5 mg som tilläggsbehandling till metformin för att minska risken av försämring eller dödlighet i hjärtkärlsjukdomar. Victoza 1,8 mg har som enda GLP-1 läkemedel visat effekt på kardiovaskulär död och rekommenderas som andrahandsmedel efter SGLT2-hämmare. Behandling med Ozempic (semaglutid), som ges en gång per vecka, visade i studien SUSTAIN-6 att signifikant färre drabbades av stroke i behandlade gruppen, men ingen effekt på total eller kardiovaskulär död kunde ses efter 2 år. Victoza 1,8 mg bör därför användas i första hand till patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom.

Trulicity 1,5 mg har visat på minskad kardiovaskulär risk, men ej död, oavsett om patienterna har etablerad kardiovaskulär sjukdom eller förhöjd kardiovaskulär risk.

Rybelsus är den första orala GLP-1 analogen. Den ges i tablettform som tilläggsbehandling till individer med typ 2-diabetes som inte uppnått HbA1c-målet. Tabletten måste intas efter 6 timmars fasta (ingen mat eller dryck), övriga läkemedel får därefter intas 30 minuter för garanterad klinisk effekt. Startdos av Rybelsus 3 mg x 1 som upptitreras till 7 mg och därefter till 14 mg som är måldosen. Denna behandling har visat ökad risk för gastrointestinala biverkningar jämfört med de andra GLP-1 analogerna. Behandlingen är säker ur kardiovaskulärt sjukdomsperspektiv. Priset ligger i nivå med priset för Ozempic. Vi rekommenderar inte insättning av Rybelsus med anledning av svårigheterna kring intag av preparatet och avsaknad av kardiovaskulära fördelar.

Behandlingen med GLP-1 analoger bör utvärderas regelbundet hos äldre individer och bör sättas ut vid försämrad nutritionsstatus.

Magtarmbiverkningar är relativt vanliga i alla fall vid behandlingsstart.

Sulfonureider (SU) och repaglinid

Preparat: glimepirid och repaglinid (NovoNorm)

- Vid sviktande behandlingsmål på livsstilsintervention och metformin kan SU/repaglinid övervägas som tillägg. SU/repaglinid är också ett alternativ vid intolerans eller kontraindikation mot metformin.
- SU stimulerar den egna insulinfrisättningen. För klinisk effekt måste en tillräckligt stor fungerande betacellsmassa finnas kvar. Den maximala glukossänkande effekten inträder vid relativt låg dos, till exempel glimepirid 1-2 mg x 1 medan högre dos kan leda till biverkningar utan bättre effekt. Repaglinid stimulerar också insulinfrisättningen men har kortare verkningstid och intas till måltiderna för att förstärka det fysiologiska insulinsvaret.
- Behandling med SU/repaglinid medför ökad risk för hypoglykemier, någon gång mycket allvarliga, främst hos äldre och vid nedsatt njurfunktion. SU är kontraindicerade vid $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Glimepirid kan användas, med viss försiktighet, vid $eGFR 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, repaglinid eventuellt ner till $eGFR 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$. En jämförande prospektiv studie mellan glimepirid och en DPP4-hämmare (linagliptin) visade ingen skillnad i kardiovaskulär morbiditet eller mortalitet (Carolina studien).
- Viktuppgång, en stor nackdel i aktuell patientgrupp som ofta redan är överviktig, är en vanlig biverkning vid behandling med SU och repaglinid. Enligt olika metaanalyser rör det sig om cirka 2 kg i genomsnitt.
- Glipizid (Mindiab) är avregistrerat. Vid byte till annat SU preparat föreslås att man byter till Glimepirid.

Glipizid (Mindiab)	Glimepirid
2,5 mg	1 mg
5 mg	2 mg
10 mg	4 mg

DPP4-hämmare

Preparat: linagliptin (Trajenta), saxagliptin (Onglyza), sitagliptin (Januvia), vildagliptin (Galvus)

- DPP4-hämmare hämmar nedbrytningen av endogent GLP1. Effekten är beroende av blodglukosnivån och läkemedlen ger inte hypoglykemier. Den blodsockersänkande effekten är tämligen modest.
- DPP4-hämmare ges som tablett, och kan ges som ett tilläggsalternativ vid sviktande effekt på metformin. Behandling med DPP4-hämmare kan vara aktuell där det är särskilt viktigt att undvika hypoglykemier, exempelvis hos yrkeschaufförer.

- Behandling med DPP4-hämmare bör avslutas om HbA1c inte sjunkit mer än 5 mmol/mol på 6 månader. Denna läkemedelsgrupp anses som kardiovaskulär säker, möjligen med undantag för saxagliptin där viss osäkerhet råder (hjärtsvikt). Men å andra sidan har befintliga studier inte visat någon kardiovaskulär vinst heller. I en studie (Carolina) jämfördes linagliptin mot ett SU preparat (glimepirid) och riskprofilen är likartad.
- Den patentutgång som kommer troligen 2021 för sitagliptin (Januvia) kan komma att innebära att prisbilden placerar det likvärdigt med SU/Repaglinid.

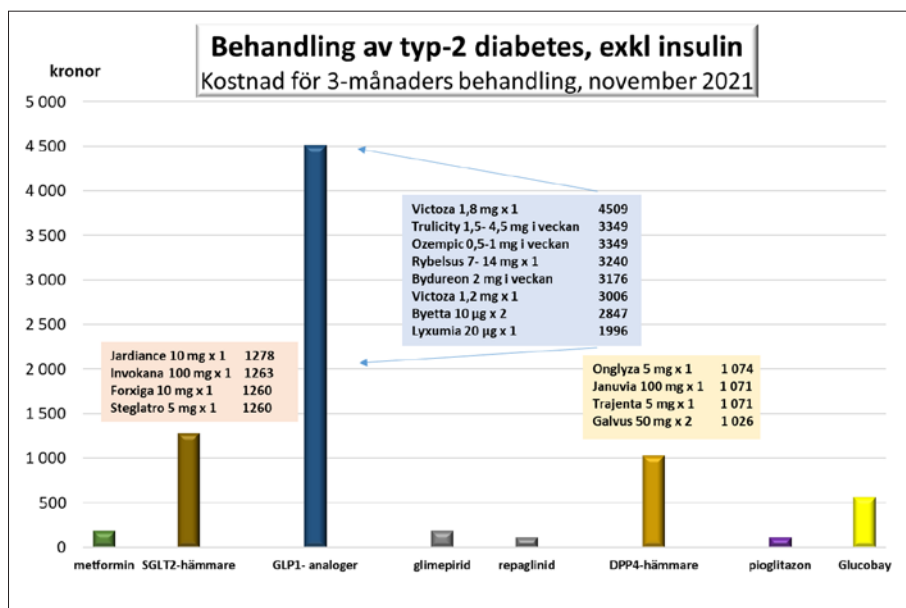
Endokrinologi

Glitazon

- Pioglitazon sänker glukosnivån genom att minska insulinresistensen vilket leder till ett ökat perifert glukosupptag och en minskad glukosproduktion från levern. Den glukossänkande effekten motsvarar den för metformin och SU men har en mer ihållande effekt. Hypoglykemirisk är låg och förekommer i praktiken främst vid samtidig behandling med SU, meglitinid eller insulin. Pioglitazon medför ofta viktuppgång men denna kan minskas genom tillägg med metformin. Långtidsdata finns, och är delvis positiva, men det finns flera allvarliga biverkningar, bland annat hjärtsvikt, ödem och ökad frakturbenägenhet, varför arbetsgruppen inte rekommenderar nyinsättning av pioglitazon annat än i möjligen enstaka utvalda fall. För patienter som behandlas med pioglitazon måste man ägna skärpt uppmärksamhet på ovan nämnda biverkningar.

Akarbos

- Akarbos (Glucobay) hämmar spjälkningen av disackarider i tarmen och hämmar därmed den postprandiella glukosstegringen medan fastglukos inte påverkas. Den blodsockersänkande effekten är lägre än för metformin och SU. Akarbos tas till måltid och risken för hypoglykemi är låg. Gastrointestinala biverkningar är mycket vanliga och akarbos används i ringa omfattning.



Insulin

Insulin krävs alltid vid behandling av typ 1 diabetes och vanligen även vid LADA (Latent autoimmune diabetes in adults) och efter pankreaektomi/pankreasinsufficiens.

Insulinbehandling vid typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes kan kräva insulinbehandling vid kraftigt förhöjda glukosnivåer (debut eller vid episod av hyperglykemi) eller vid nedsatt njurfunktion. Med stigande ålder och lång sjukdomsduration sker ofta en progredierande svikt av betacellerna med sänkt insulinfrisättning som följd. Många får med åren en absolut insulinbrist där tillägg med insulin krävs.

En väletablerad behandlingsform är att ge NPH-insulin till natten i kombination med metformin dagtid. Fördelen är enkelhet och något mindre risk för viktökning i jämförelse med flerdosbehandling. Efter längre tids diabetesduration måste man ofta gå över till tvådos- eller flerdosregim eftersom den endogena insulinproduktionen då blir otillräcklig. Metformin ska stå kvar som basbehandling.

Arbetsgrupp Endokrinologi rekommenderar att:

1. välja NPH-insulin i första hand vid insulinbehandling av typ 2-diabetes.
2. välja långverkande insulinanalog (Abasaglar/Toujeo) endast om behandling med NPH-insulin ger upprepade nattliga hypoglykemier trots att man provat dossänkning. Kontroll av nattligt P-glukos rekommenderas.
3. välja ultralångverkande insulin Tresiba endast om behandling med Abasaglar/Toujeo ger upprepade nattliga hypoglykemier.

Några behandlingsregimer vid behandling av typ 2-diabetes med insulin:

- Metformin + nattinsulin (NPH)

Börja med 10E NPH-insulin till natten och titrera upp dosen med 2–4E cirka var tredje dag med mål för fastebloodsockret mellan 5 och 6 mmol/L.

- Metformin + tvådosinsulin

Börja med 6E mixinsulin eller NPH-insulin till frukost och kvällsmat och titrera upp. Vid byte från nattinsulin till insulin i tvådos kan nattinsulindosen initialt delas upp så att 50 % ges till frukost och 50 % till middagsmålet.

- Metformin + måltids- och basalinsulin

Börja med en insulindos på 2–4E analogt snabbinsulin till måltiderna och 6–10E NPH-insulin till natten. Vid otillfredsställande effekt av insulin i tvådos kan man byta till måltids- och basalinsulin. Man startar då med samma totaldos, initialt uppdelad i cirka 20 % till vardera frukost, lunch och kvällsmat och 40 % till natten.

Beakta att det finns stora individuella skillnader i insulinbehov beroende på insulinkänslighet, fysisk aktivitet och kostens sammansättning.

Nackdelen med insulinbehandling vid typ 2-diabetes är risken för hypoglykemi och den viktuppgång som regelmässigt ses vid förbättring av blodsockerläget. Behandling med måltidsinsulin eller mixinsulin ger en högre risk för hypoglykemi och viktuppgång jämfört med behandling med medellångverkande analoger. Insulin kan kombineras med andra klasser av glukossänkande läkemedel men arbetsgruppen rekommenderar inte kombinationsbehandling med SU på grund av hypoglykemirisk och viktuppgång samt kombinationsbehandling med glitazoner på grund av viktuppgång. Riskerna bedöms vara större än nyttan med dessa kombinationsbehandlingar. Hypoglykemier orsakar stort lidande för patienten och driver även sjukvårdskostnaderna.

Alla typer av insulinbehandling går att använda vid uttalad njursvikt. Insulin-clearance minskar dock vid parallellt med sjunkande GFR och noggrann uppföljning med täta blodsockerkontroller och dosjusteringar är viktiga för att uppnå behandlingsmål och samtidigt undvika hypoglykemier.

Det underlättar för patienten om hen får ut rätt mängd insulin på receptet. Se tabell 3

Tabell 3. Insulin åtgång per 3 månader

Dygnsdos	Beräknad åtgång insulin per tremånadersperiod
10 E	1 x (5 x 3ml)
20 E	2 x (5 x 3ml)
30 E	2 x (5 x 3ml)
40 E	3 x (5 x 3ml)
50 E	3 x (5 x 3ml)
60 E	4 x (5 x 3ml)
70 E	4 x (5 x 3ml)
80 E	5 x (5 x 3ml)
90 E	5 x (5 x 3ml)
100 E	6 x (5 x 3ml)

Insulinbehandling vid typ 1 diabetes

Vid typ 1-diabetes finns det tidigt i sjukdomsförloppet kvarvarande endogen insulinproduktion men denna avtar med tiden för att efter några år i de flesta fall helt upphöra. Vid nyinsättning av snabbverkande insulinanalog rekommenderar arbetsgruppen Insulin lispro Sanofi alt Insulin aspart Sanofi då behandlingen är lika bra som med övriga kortverkande analoger men bidrar till lägre kostnader.

I tidiga skeden av sjukdomen är det en fördel att använda NPH-insulin där steady-state insulinnivåer nås snabbare. Efter en tids behandling sjunker ofta insulinbehovet tillfälligt och det är då lättare att styra behandlingen med NPH-insulin än med långverkande insulinanalog.

I senare skeden av sjukdomen, då symtomgivande blodsockersvängningar och hypoglykemier är vanligare, rekommenderas långverkande insulinanaloger eftersom dessa ger lägre HbA1c och mindre risk för hypoglykemier eftersom dessa har visats kunna ge lägre HbA1c med mindre risk för hypoglykemier jämfört med NPH-insulin. Långverkande insulinanalogerna glargin (Abasaglar/Toujeo) provas i första hand. Vid fortsatta problem med nattliga hypoglykemier kan insulin degludek (Tresiba) provas.

Fungerar inte pennbehandling optimalt kan man överväga pumpbehandling. Snabbverkande insulin ges då kontinuerligt. Stopp i pumpen kan medföra snabb risk för ketoacidosis. Alla pumpbärare skall ha recept på och kunskap om alternativdoser med pennor. Nu finns det smarta pumpar med koppling till kontinuerlig blodsockermätning med stopp och gasfunktion vid lågt respektive högt blodsocker (closed loop).

Snabbverkande human- och analoginsuliner

De snabbverkande analogerna insulin aspart (Fiasp, Insulin aspart Sanofi, NovoRapid), insulin glulisin (Apidra) och insulin lispro (Humalog, Insulin lispro Sanofi) har så gott som helt ersatt snabbverkande humaninsulin (Actrapid, Humulin Regular och Insuman Rapid).

Kännetecknande för de snabbverkande analogerna är

- att de kan tas direkt i anslutning till, under eller efter måltid.
- att effekten sätter in efter cirka 15 min (undantaget Fiasp).
- att durationen är 3–5 timmar, vilket gör att risken för hypoglykemi och behovet av mellanmål mellan huvudmålen är mindre.

Enda indikationen för snabbverkande humaninsulin är till patienter med diabetisk gastropares eftersom insulinprofilen oftast passar bättre med förlängsamtat födoupptag.

Fiasp (aspart) har 8 minuter snabbare tillslag och samma duration jämfört med de andra snabbverkande analogerna vid subkutan injektion.

De snabbverkande analogerna är likvärdiga. Byte till Insulin lispro Sanofi eller insulin aspart bör av kostnadsskäl ske hos de som står på annan snabbverkande insulinanalog i samråd med patienten om inte särskilda skäl föreligger såsom att patienten behöver minnespenna eller har cylinderampuller.

Humalog finns också i styrkan 200E/ml vilket kan vara ett bra alternativ vid stora doser insulin (minst 20E/dag) eftersom det blir en mindre mängd insulin. Finns enbart i engångspenna (KwikPen) för att inte missförstånd om dosering ska ske.

Medellångverkande insulin (NPH-insulin)

NPH-insulin (Humulin NPH, Insulatard och Insuman Basal)

Kännetecknande för de medellångverkande insulinerna är

- att lösningen är grumlig och det är viktigt att blanda lösningen innan den injiceras.
- att effekten inträder efter 1–3 timmar, är maximal efter 4–6 timmar och upphör efter 16–24 timmar.
- att durationen är dosberoende – högre dos ger längre duration.

Vid val av insulin är NPH-insulin förstahandsval vid typ 2-diabetes och kan också med fördel användas i inledningsskedet av typ 1-diabetesbehandling eftersom halveringstiden inte är så lång och att man därför når steady-state snabbare.

De olika NPH-insulinerna är likvärdiga.

Långverkande insulinanaloger

Insulin glargin (Abasaglar, Toujeo, Lantus), insulin detemir (Levemir), insulin degludek (Tresiba)

- har en flackare absorptionsprofil än NPH-insulin och därmed en jämnare effekt över hela dygnet.
- ger lägre risk för nattliga hypoglykemier än NPH-insulin vid jämförbara HbA1c-nivåer.

Insulin glargin (Abasaglar, Lantus)

- har effektduration i steady-state på 22–26 timmar vilket gör att det oftast räcker med en dos per dygn
- tar 2–4 dygn innan man uppnår steady-state.
- dosen kan ges när som helst under dagen bara det sker vid samma tid. Mest studerat är att ge insulin glargin till kvällsmaten eller till natten.
- om dosen inte räcker hela dygnet, vilket är fallet hos 10–30 % av patienterna med typ 1-diabetes, så fördelas insulinet oftast i lika doser som ges med cirka 12 timmars intervall.
- Abasaglar är cirka 16 % billigare än Lantus (november 2020), för övrigt lika.

Insulin glargin 300E/ml (Toujeo)

- är långverkande insulin innehållande glargin men i högre koncentration än i Abasaglar och Lantus. Farmakokinetiken har därmed förändrats så att durationen blir längre och blodglukosvariabiliteten mindre.
- jämfört med Lantus har man sett färre hypoglykemier hos patienter med typ 2-diabetes och jämnare blodsockerprofil hos patienter med typ 1 diabetes.
- tillhandahålls enbart i förfyllda pennor för att undvika förväxlingsrisk.
- det är billigare än Lantus och jämförbart med Abasaglar, då högre dos behövs för samma effekt.

Arbetsgruppens rekommendation är därför att man använder Abasaglar/Toujeo i första hand vid nyinsättning av långverkande insulinanalog och att byte kan ske hos de som redan står på annan långverkande insulinanalog, efter samråd med patienten.

Insulin detemir (Levemir)

- variationen i absorption från den subkutana vävnaden är lägre än för NPH-insulin och insulin glargin.
- durationen är dosberoende. Vid doser under 0,4 E/kg krävs oftast 2 doseringstillfällen. Vid dosering med 2 doser per dygn uppnås steady-state efter 1–1,5 dygn.

Insulin degludek (Tresiba)

- har flackare absorptionsprofil än övriga långverkande insuliner.
- det har halveringstid på cirka 25 timmar, tar 2–3 dygn till steady-state och injiceras en gång per dag.
- en fördel jämfört med övriga långverkande insulinanaloger, är färre nattliga hypoglykemier och detta insulin kan därför provas där nattlig hypoglykemi är ett hinder för att uppnå adekvat metabol kontroll.

Mixinsuliner

Mixinsuliner innehåller snabbverkande analoginsulin där en del är fritt och en del är bundet till protamin som NPH-insulin.

- injiceras före måltid två till tre gånger per dag.

- för personer där perfekt metabol kontroll inte eftersträvas eller är möjligt är detta ett alternativ till flerdosregim.
- arbetsgruppen rekommenderar NPH-insulin i en eller tvådos till äldre istället för mixinsulin, detta för att undvika hypoglykemier.
- mixinsulinerna Humalog Mix 25, Humalog Mix 50 och NovoMix 30 injiceras precis före måltiden.

Endokrinologi

Kombinationer med insulin

Det finns nu två fasta kombinationer av långverkande insulinanalog och GLP1-analog, Xultophy (insulin degludek + liraglutid) och Suliqua (insulin glargin + lixisenatid). Preparaten subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som inte har nått tillräcklig glykemisk kontroll genom metformin och långverkande insulinbehandling, och när behandling med GLP1-analog bedöms vara lämplig. Arbetsgruppens rekommendation är att ha en begränsad förskrivning och att alltid prova substanserna var för sig innan fast kombination ges.

Injektionshjälpmedel

Insulin kan tillföras med insulinspruta, insulinpenna eller via insulinpump. Insulinpennor finns som förfyllda pennor och som flergångspennor.

Insulinpennor

Flergångspennor

Laddas med cylinderampuller. Själva insulinpennan förskrivs som hjälpmedel/handelsvaror i journalsystemet eller på hjälpmedelskort och tillhörande cylinderampull med insulin förskrivs som läkemedel (5 x 3 ml).

Förfyllda insulinpennor

Pennan är redan fylld med insulin och kasseras när den är slut. Förskrivs som läkemedel (5 x 3 ml).

Förfylld injektionspenna	Flergångspenna	Insulin
FlexPen	NovoPen 5 NovoPen Echo	NovoRapid NovoMix Insulatard Levemir
KwikPen	HumaPen Savvio	Humalog Humalog Mix Humulin NPH Abasaglar
Humalog KwikPen Junior		Humalog
KwikPen		Humalog 200E/ml
SoloStar	Allstar Pro	Apidra Insuman Basal Lantus Insulin lispro Sanofi Toujeo 300E/ml Insulin aspart Sanofi
FlexTouch	NovoPen 5 NovoPen Echo	Tresiba
FlexTouch		Tresiba 200E/ml
FlexTouch		Fiasp
DoubleSTAR		Toujeo 300E/ml

Insulinpennor med specialfunktion

Innolet

Förfylld insulinpenna speciellt lämpad för äldre personer och patienter med särskilda behov. Tydlig doseringsskala och stor injektionsknapp. Greppvänlig vilket underlättar för patienter med minskad rörlighet i händerna. Innolet används till Levemir och NovoRapid.

Insulinpenna med minnesfunktion

Möjlighet att avläsa antal enheter som gavs vid senaste injektion och hur många timmar sedan senaste injektion gavs.

NovoPen Echo

Dosering 1/2 – 30 E

NovoPen 5

Dosering 1 – 60 E

NovoPen 6

Med möjlighet för nedladdning av data

Förteckning över diabetesprodukter med varunummer som ingår i förmånen finns på [Sif Online \(6\)](#).

Injektionsteknik

Insulin ska injiceras subkutant (7). Engångskanyler med längd 4–5 mm är tillräckligt för de flesta. Vid injektion av NPH-insulin är upptaget snabbast i magen och långsamt i låret/skinkan. Vid injektion av insulinanaloger är absorptionen samma oberoende var insulinet ges. Lämpliga injektionsområden är buk och skinka samt, om tillräckligt med subkutant fett, även på lårets ovansida. För att insulinabsorptionen ska vara så lik som möjligt dag för dag rekommenderas följande injektionsområden:

Snabb- och långverkande insulinanaloger	Magen, skinkan, låren
Medellångverkande/Långverkande	Skinkan, låren
Mixinsulin	Magen på morgonen Låret/skinkan på kvällen

Vid uttalad övervikt och högt BMI kan uttalad insulinresistens föreligga och patienten kan kräva väldigt höga insulindoser. Det individuella insulinbehovet är successivt titreras fram. Vid insulindoser över 40E kan man ge halva dosen först och sedan ställa in resterande dos och injicera på nytt. Det är också möjligt att välja ett långverkande insulin som är mer koncentrerat, för att minska mängden insulin som injiceras.

Förvaring av insulin

Den insulinpenna som börjat användas ska förvaras i rumstemperatur. Övrigt förråd av insulin ska förvaras i kylskåp. Insulin får inte frysas, tål inte värme över 25 grader och ska inte exponeras för starkt solljus. Det finns speciella kylfodral att beställa som håller insulinet svalt i minst 45 timmar. Vid resor ska insulinet förvaras i handbagaget. Vid behov av intyg finns Diabetes Card-Medical Certificate ett hållbart reseintyg i fickformat att beställa på Mediq.

Insulinpennor och insulingivning i den kommunala hemsjukvården

Insulinordination görs i primärvårdens och sjukhusens journalsystem. Diabetes-sjuksköterskan står för merparten av insulinjusteringarna.

För patienter med läkemedel ordinerade i Pascal skall insulinordinationer ske där. Endast läkare kan ordinera i Pascal. I vissa fall sker ordination i journalsystem via separat ordinationshandling som finns tillgänglig i PMO som brevmall/dokumentmall.

Sjuksköterska kan enligt lag delegera injektion av insulin med penna till annan befattningshavare som har tillräckliga kunskaper för uppgiften.

Ordinationsunderlag för insulin, se (8).

På www.medicininstruktioner.se (9) finns utförliga instruktionsfilmer på olika hjälpmedel för läkemedel som ska injiceras.

Insulinpump

Ett alternativ för patienter med typ 1 diabetes och enstaka patienter med typ 2-diabetes till intensiv insulinbehandling med multipla insulininjektioner per dag, är kontinuerlig insulintillförsel med pump (CSII). Insulin tillförs via en kanyl i underhudsfettet. Insulinpumpen programmeras med det basala behovet av insulin = basaldos. Basaldosen varieras under dygnet och olika dygnsprogram kan ställas in utifrån individuella behov. Vid ökat insulinbehov, såsom vid sjukdom med feber, kan basaldosen ökas temporärt och vid minskat insulinbehov som vid fysisk aktivitet, kan basaldosen minskas temporärt. Vid måltider doseras insulin som bolusdos manuellt via pumpen. Insulinpumpbehandling ger möjlighet att ge bolusdosen på olika sätt; ge hela dosen direkt, ge dosen under längre tid eller uppdelad där en del ges direkt och den andra delen under längre tid.

Behandling med insulinpump kan ge mindre risk för allvarliga hypoglykemier och leder oftast till ett ökat välbefinnande. Det föreligger en ökad risk för ketoacidotveckling vid insulinpumpbehandling beroende på att det endast är snabbverkande insulin som tillförs. Uppkommer avbrott i insulintillförseln finns inga depåer av insulin i kroppen och ketonproduktionen kommer därför igång snabbt. Detta kan utvecklas redan vid relativt blygsamma blodglukosstegringar (10–15 mmol/L). Patienten måste därför genomföra flera dagliga blodglukosmätningar och vara väl förtrogen med ketonmätning i blod. Patienten måste förstå att ketontestning ska utföras vid höga blodglukosvärden samt kunna tolka och åtgärda resultatet.

En förutsättning är att patient/anhöriga kontinuerligt utbildas i insulinpumpbehandling och är väl förtrogen med sin utrustning.

Egenmätning av blodglukos

SMBG (self monitoring of bloodglucose) innebär att patienten själv avläser blodglukosvärdet med hjälp av en mätare. Diabetessjuksköterskan lämnar ut mätare och ger utbildning i handhavandet, i samråd med patienten görs en överenskommelse om när blodglukos ska testas samt vilket målvärde som kan vara aktuellt. Målet ska vara individuellt och utformas tillsammans med patienten. Tillhörande teststickor skrivs ut som ett kostnadsfritt hjälpmedel.

Region Skåne har genomfört upphandling av teststickor inklusive blodglukosmätare för öppen och sluten vård ([10](#)).

Här finns en översikt över basmätare, avancerad mätare, kassettmätare och ketonmätare. Önskar patienten mer än en blodglukosmätare bör de vara av samma märke (samma teststicka).

Mätningar

Riktad egenmätning: Sporadisk egenmätning i speciella situationer såsom förändringar i behandling, akut svängande blodglukos eller i pedagogiskt syfte.

Systematisk egenmätning: Regelbunden mätning före och efter måltiderna

Dygnskurva: Mätning före och 1½ timme efter frukost, lunch, middag och till natten.

Riktlinjer

- Varje mätning ska ha ett syfte och bör ske på grundval av en fråga
- Antal mätningar/dag bör anpassas efter diabetesbehandling
- Resultatet ska tolkas och leda till ett lärande och eventuellt till en åtgärd

Egenmätning vid insulinbehandling

Har enligt Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården (2018), prioritet 1 vid insulinbehandlad diabetes (både typ 1- och typ 2-diabetes) och egenmätning av blodglukos är en förutsättning för att uppnå målet för långsiktig glukoskontroll och för att patienten själv ska kunna anpassa insulindoserna efter aktuellt blodglukosvärde, måltidens innehåll och fysisk aktivitet. De flesta med intensiv insulinbehandling behöver mäta minst 4 värden per dygn såsom morgon och kväll samt före och 1½ timme efter något av huvudmålen.

Frekventare mätningar kan behövas vid:

- nyupptäckt diabetes
- förändrad insulinregim
- graviditet
- fysisk aktivitet
- akut sjukdom
- inför bilkörning
- hos barn och ungdomar

Här krävs dygnskurva och ibland även 1–2 mätningar under natten exempelvis vid misstanke om nattliga hypoglykemier. Vid behandling med nattinsulin/mix-insulin och stabilt läge behövs mindre antal mätningar.

Egenmätning vid kost-/tablettbehandlad diabetes

Enligt Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården (2018) bör personer med typ 2-diabetes som inte behandlas med insulin erbjudas att genomföra riktad egenmätning (prioritet 3). Systematisk egenmätning har prioritet 8.

Frekvensen av mätningar får bedömas efter varje enskild individs behov där hänsyn tas till behandling, målsättning, risk för hypo- eller hyperglykemi samt behov av mätningar i pedagogiskt syfte.

Generella råd:

- vid debut och vid uppföljning av förändring i behandlingen kan dygnsprofiler med mätning före och 1½ timme efter måltid under några dagar vara ett viktigt underlag för val av behandling respektive ställningstagande till förändring.
- vid akuta tillstånd som infektion, operation, behandling med kortison och situationer av akut stress kan frekventare mätning behövas.
- i pedagogiskt syfte kan blodsockermätning i samband med fysisk aktivitet samt före och 1½ timme efter måltid ge värdefull information.

Kontinuerlig subkutan glukosmätning, realtids CGM (rtCGM)

Metoden används för personer med typ 1 diabetes med återkommande hypo- eller hyperglykemi eller när man kan misstänka att det förekommer blodglukosvariationer som inte låter sig fångas med frekvent egenmätning av blodglukos. Resultaten i form av trendkurvor är ett bra pedagogiskt verktyg i mötet mellan patient och vårdteam.

Vid CGM kan patienten se sitt aktuella glukosvärde och också varnas för högt eller lågt värde med ljud och vibration. Trendpilar visar om glukosvärdet är på väg upp, på väg ner eller ligger stabilt. CGM används framförallt vid typ 1 diabetes.

Intermittent scanning CGM (isCGM), Freestyle Libre

Mäter också subkutan men inte kontinuerligt utan patienten skannar själv aktivt av sitt glukosvärde via en sensor på överarmen. Trendpilar visar om glukosvärdet är på väg upp, på väg ner eller ligger stabilt. Mätaren används framförallt vid typ 1 diabetes.

Den kan erbjudas till personer med typ 2-diabetes om följande omständigheter råder: Personer med typ 2-diabetes som behandlas med bas och måltidsinsulin och har:

- kvarstående HbA1c över 70 mmol/mol trots anpassning av doser och eventuellt byte av insulinsort och/eller
- återkommande allvarliga hypoglykemier (som krävt assistans av annan person) trots anpassning av doser och eventuellt byte av insulinsort.

Årlig kontroll av mätkvalitet hos egenmätare

- Vi rekommenderar att diabetespatienter jämför sin egenmätare med diabetesmottagningens mätare en gång per år.

Mätning av blodketoner

Speciell mätare med tillhörande stickor för mätning av blodketoner finns. Vid insulinpumpsbehandling ska ketoner mätas på vida indikationer även om blodglukos inte är högt. Akut sjukdom vid insulinpumpsbehandling – misstänk alltid ketoacidosis tills motsatsen är bevisad. Alla patienter som har insulinpumpsbehandling ska undervisas kring ketonmätning och utrustas med mätare och tillhörande mätstickor. Typ 1-diabetes med hög risk för diabetesketoacidosis, patienter med tidigare ketoacidosis (alltså även vid typ 2-diabetes) och vid graviditet är andra patientgrupper som bör ha utrustning för mätning av blodketoner. Mätare för blodketonmätning bör finnas att tillgå på alla vårdcentraler. Frikostig mätning vid debut av diabetes med högt blodglukos, buksmärter, illamående (misstanke om diabetes) eller oklara buksmärter hos person med känd diabetes!

HYPOTYREOS

Bakgrund:

Hypotyreos är en folksjukdom, vanligast hos kvinnor.

Diagnos:

- Diagnosen hypotyreos kan med säkerhet ställas om TSH är > 10 mU/L och fritt T4 är sänkt. Behandling startas och blir livslång.