

DIABETES FOR KARDIOLOGER

Dag Paulsen, Medisinsk avdeling, Sykehuset Innlandet, Lillehammer.

Behandling av diabetes type 2 har forandret seg i løpet av de siste årene. I 2014 var det registrert 48 legemidler til bruk ved diabetes; dette er i januar 2018 økt til 75 legemidler. For dem som ikke behandler diabetes til daglig kan det være vanskelig å holde oversikt over nye behandlingsalternativer. Det har kommet nye antidiabetika som ser ut til å redusere risikoen for kardiovaskulær død, og disse medikamentene kan være et godt behandlingsalternativ for pasienter med type 2-diabetes. Denne artikkelen er et forsøk på å informere om hva som er nytt i diabetesbehandlingen, med spesielt fokus på hva som kan være til nytte for kardiologer.

Insidens av diabetes

Fedmebølgen har medført at vi Norge, som i de fleste andre land, har fått en betydelig økning av pasienter som har diabetes. Vi vet ikke nøyaktig hvor mange som har diabetes i Norge, men Folkehelseinstituttet angir at 216 000 har kjent type 2-diabetes og 28 000 har type 1-diabetes. Symptomene ved diabetes type 2 kan være vage, og det er sikkert en del pasienter som er uoppdaget. Ved Oslo universitetssykehus i 2012 hadde 40 % av pasientene innlagt for hjerteinfarkt enten kjent diabetes eller diagnosen ble stilt under oppholdet. En av ni 80-åringer har diabetes. Innvandrere fra Midtøsten, Sørøst-Asia og deler av Afrika har en betydelig økt risiko for å få diabetes og derved også økt kardiovaskulær risiko.

Diagnosen

I 2011 bestemte WHO at $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ skulle være diagnostisk for diabetes. Norge fulgte etter i 2012. Tilfeldig målt blodglukose $\geq 11,1$ mmol/l eller fastende blodsukker $\geq 7,0$ mmol/l omfatter ikke nøyaktig de samme pasientene som $HbA_{1c} \geq 6,5\%$, men kan fortsatt brukes som diagnostikum.

Årsaken til diabetes

Type 1-diabetes skyldes insulinmangel forårsaket av autoimmun ødeleggelse av de

insulinproduserende betacellene i pankreasøyene. Type 2-diabetes har flere årsaker, hvorav genetisk disposisjon, fedme og inaktivitet er de viktigste faktorene.

Komplikasjoner til diabetes

En skiller mellom mikrovaskulære og makrovaskulære komplikasjoner. Nefropati, retinopati og nevropati skyldes i stor grad dårlig glukoseregulering. Autonom kardial nevropati med redusert hjerterefrekvensvariabilitet er vanlig hos pasienter med perifer nevropati (1). Pasienter med autonom nevropati har i tillegg tendens til ortostatisk hypotensjon som medfører økt risiko for fallskader. Elektromekanisk remodellering i atriene hos pasienter med diabetes er medvirkende årsak til at denne pasientgruppen hyppigere får atrieflimmer enn dem som ikke har diabetes. Man tror at en alvorlig stressreaksjon forårsaket av hypoglykemi kan medføre ventrikulære arytmier med påfølgende plutselig død hos diabetespasienter med koronar hjertesykdom. Disse pasientene bør derfor ikke ha en så strikt glukosekontroll som pasienter uten alvorlig kardiovaskulær sykdom.

Nefropati

Mange pasienter med etablert kardiovaskulær sykdom har moderat nyresvikt. De fleste av disse har ikke diabetesnefropati, men hypertensiv nyreskade som kalles nefrosklerose. Mange av dem har moderat albuminuri med urin-albumin-kreatininratio (u-AKR) 3-29 mg/mmol. Dersom pasienten har retinopati i tillegg til albuminuri er det mer sannsynlig at det foreligger diabetesnefropati enn nefrosklerose. Nasjonal faglig retningslinje for diabetes har en sterk anbefaling for behandling av blodtrykk ved albuminuri. Blodtrykk ved diabetesnefropati skal behandles til 130/80 mm Hg eller lavere hos yngre pasienter. ACE-hemmer eller angiotensin 2-reseptorblokker er første valg. Pasienter med nyresvikt, diabetes og albuminuri har betydelig økt risiko for å dø av hjertekarsykdom. Alle risikofaktorer for

Algoritme for vurdering av eGFR og u-AKR ved diabetes

Årlige målinger av eGFR og u-AKR ¹⁾

eGFR > 60ml/min/1.73 m²
u-AKR < 3mg/mmol

Ved nyoppdaget eGFR < 60ml/min/1.73 m²

- Kontroll av s-kreatinin/eGFR i løpet av 2 uker
- Henvis/kontakt nefrolog ved fall i eGFR mer enn 20 % i løpet av 2 uker

Ved nyoppdaget u-AKR > 3 mg/mmol,
gjør to målinger til i løpet av 3 måneder

Kontroll 1x/år

Ved 2 målinger med eGFR < 60ml/min/1.73 m² og/eller 2 av 3 målinger av u-AKR > 3 mg/mmol,
kontrolleres pasienten etter skjemaet under.
Det er viktig med god kontroll av risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom
(BT, lipider, røykekutt), unngå NSAID

Nyrefunksjon stadium	eGFR ml/min/1.73 m ²	u-AKR mg/mmol		
		< 3	3-29	≥30
1	> 90	kontroll 1x/år	kontroll 1x/år	henvis
2	60-89	kontroll 1x/år	kontroll 1x/år	henvis
3a	45-59	kontroll 1x/år	kontroll 2x/år	henvis
3b ²⁾	30-44	kontroll 2x/år	kontroll 3x/år	henvis
4	15-29	henvis	henvis	henvis
5	< 15	henvis	henvis	henvis

¹⁾ Anbefalt minimumsstandard for kontroll og oppfølging. Hyppigere kontroller kan være nødvendig ut fra individuell vurdering.

²⁾ Kontroller Hb, PTH, s-Ca og s-fosfat årlig, og vurder henvisning til nefrolog.

hertekarsykdom må behandles intensivt. Ved eGFR < 30ml/min, betydelig albuminuri og raskt stigende kreatinin bør pasienten henvises nefrolog (se algoritme for vurdering av eGFR og u-AKR ved diabetes, figur 1).

Retinopati

Pasienter med nyoppdaget type 2-diabetes henvises til øyeundersøkelse.

Makrovaskulære komplikasjoner

En regner at 2/3 av pasienter med diabetes dør av kardiovaskulær sykdom, hvorav 40 % av hjerteinfarkt, 10 % av hjerneslag og 15 % av andre former for hjertesykdom (2). Pasienter med type 2-diabetes får en alvorlig kardiovaskulær hendelse i gjennomsnitt 14-15 år tidligere enn dem som ikke har diabetes. Det foreligger også en økt kardiovaskulær risiko hos pasienter med redusert glukosetoleranse, men hvor kravene til diagnosen diabetes ikke er oppfylt.

Andre komplikasjoner

I tillegg har mange pasienter med type 2-diabetes fedmerelaterte komplikasjoner som hypertensjon, lipidforstyrrelser, søvnapné og uttalt insulinresistens. Mange pasienter med alvorlig fedme har i tillegg redusert livskvalitet. De har ofte rygg-, kne- og hofteproblemer som reduserer muligheten for et fysisk aktivt liv med trening.

Målsetting for diabetes behandling

«Langtidsblodsukker», HbA1c, brukes som mål for glukosekontroll. Det er i Helsedirektoratets retningslinjer som kom i 2016, fremhevet at man skal ha et individuelt mål for glukoseregulering. De pasientene som behandles av kardiologer, har vanligvis alvorlig kardiovaskulær sykdom og hjertesvikt. Det er holdepunkter for at en intensivt glukosekontroll med økt hyppighet av hypoglykemiepisoder gir økt dødelighet i denne pasientgruppen. Hypoglykemi bør derfor unngås, og målet for HbA1c for pasienter med hjerte-karsykdom er derfor satt til 7,5 % (7,0-8,0). Pasienter med betydelig komorbiditet og kort forventet levetid skal først og fremst ha en behandling hvor de

unngår plager av for høyt eller for lav blodglukose. Blodsukker under 12 mmol/l gir vanligvis ingen plager og kan være et greit mål for denne pasientgruppen.

Behandlingsalternativer

Livsstilsendring

Det er ingen medikamenter som kan erstatte «vidunderpillen» livsstilsendring med vektreduksjon og trening. Trening kan hos eldre redusere risikoen for å få diabetes med mer enn 50 %, muskelmassen øker, fettreservene reduseres, insulinresistensen går ned, O₂-opptaket bedres, endorfinnivået øker, HbA1c faller og det har gunstig effekt på lipidene. Men dessverre er omlegging av livsstil svært vanskelig, og for dem som henvises til spesialisthelsetjenesten er det nesten alltid nødvendig å bruke antidiabetika og hjerte-karmidler i tillegg.

Antidiabetika

De enkelte preparatene er nærmere beskrevet i tabell 1.

Metformin

Virkningsmekanismen er fortsatt usikker. Metformin har vært i bruk i noen årtier og er fortsatt førstehåndsmiddel ved type 2-diabetes. Vi mangler kontrollerte studier med metformin som oppfyller dagens kvalitetskrav. Bruken av metformin baserer seg på en gunstig virkning i en rekke populasjonsstudier og enkelte kontrollerte studier (4-7). Metformin gir ikke vektøkning, gir ikke hypoglykemi og reduserer HbA1c mer enn de øvrige perorale antidiabetika. Vanligste bivirkning er gastrointestinal plager som ofte skyldes for rask opptrapping av dosen. Maksimal dose er angitt til 1 x 3 g per dag, men effekten av å øke dagsdosen til over 2 g er liten. Dosen reduseres ved nyresvikt. Ved eGFR 45-60 ml/min er dosen maksimalt 1,5 g, ved eGFR 30-45 ml/min 0,5-1,0 g. Stoffet er kontraindisert ved eGFR < 30ml/min. Metformin skilles uendret ut i nyrene. Akutt nyresvikt hos pasienter som bruker metformin, kan medføre at de utvikler en livstruende laktacidose. Pasienten må derfor få beskjed om å kontakte lege og eventuelt slutte med metformin hvis han får en interkurrent sykdom med dehydrering og dermed fare for akutt prerenal nyresvikt.

<i>Tabell over antidiabetika med dosering ved nyresvikt</i>			
Legemiddel	eGFR 30-50 ml/min	eGFR 15-30 ml/min	Kommentar
Antidiabetika			
A10BA Antidiabetika. Metformin.			
Metformin (<i>Glucophage</i> ® <i>Metformin</i> ®)	500 - 1500 mg/ døgn	Kontraindisert	GFR 45-60: maks 1500 mg/døgn. GFR 30-45: Maks 1000 mg/døgn. Ved GFR ned mot 30 ml/min: 500 mg/døgn. Kun renal utskillelse. Fare for livstruende lactacidose ved dehydrering, spesielt utsatt er pas med diare.
A10BB Antidiabetika. SU-preparater.			
Felles for gruppen: Risiko for alvorlig, langvarig hypoglykemi. Skal ikke kombineres med insulin til eldre pasienter som ikke takler hypoglykemi. (4)			
Glibenklamid®, Amaryl®, Mindiab®	50 % dose	Kontraindisert	Fare for langvarig hypoglykemi ved nyresvikt.
A10BD Kombinasjoner av orale blodsukkersenkende midler			
Competact® (metformin, pioglitazon), Janumet® (metformin og sitagliptin), Eucreas® (metformin og vildagliptin), Jentadueto® (metformin og linagliptin), Qtern® saksagliptin og dapagliflozin). Se informasjon for det enkelte virkestoff.			
A10BH DPP-4-hemmere			
Felles for gruppen: Liten risiko for hypoglykemi			
Trajenta®	Uendret	Uendret	Minimal renal utskillelse
Onglyza®	Redusere dose til 2,5 mg x 1		Utskilles hovedsakelig via urin
Januvia®	50 mgx1	25 mg x 1	79 % uendret i urin
Galvus®	Maks 50 mg x 1		Utskilles 85 % i urin.
Legemiddel	eGFR 30-50 ml/min	eGFR 15-30 ml/min	Kommentar
A10BX GLP-1 analog			
Trulicity®	Brukes med forsiktighet		Dosejustering er ikke nødvendig ved lett/moderat nedsatt nyrefunksjon. Anbefales ikke ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon/terminal nyresvikt, pga. svært begrenset erfaring.
Byetta®, Bydureon®	Normal dose	Kontraindisert	Hovedsakelig renal utskillelse.
Victosa®, Xyltophy®	Normal dose	Brukes med forsiktighet	Det foreligger lite erfaring ved bruk ved eGFR < 30 ml/min
Lyxymia®	Brukes med for- siktighet	Kontraindisert	
A10BX SGLT-2 hemmer			
Forxiga®	Anbefales ikke	Kontraindisert	Effekten av dapagliflozin (hemmer av natriumglukosektransportør) er redusert ved moderat nedsatt nyrefunksjon og sannsynligvis fraværende ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
Jardiance®	10 mg x 1	Kontraindisert	
Insuliner. Obs mulig redusert insulinbehov ved nyresvikt.			
Korttidsvirkende	Start virkning	Maksimal virkning	
Fiasp®	Etter 5-10 min	Etter ca 60 min	Registrert i Norge i september 2017. Har raskere innsettende effekt enn Novorapid®.

Novorapid [®] , Humalog [®]	Etter 15 min	Etter ca 60-80 min	Ca 4 timers virketid
Mellom- langtidsvirkende			
Insulatard [®] , Humulin [®]		Etter ca 4-6 timer	Gis vanligvis x 2 per døgn
Langtidsvirkende analoger			
Lantus [®] , Abassaglar [®]		Etter ca 8-12 timer	Gis vanligvis 1 x per døgn, fortrinnsvis morgen
Toujeo [®]		Etter ca 10 timer	Gis 1x per døgn
Levemir [®]		Etter ca 5-6 timer	Gis 2x per døgn
Tresiba [®] , Xultophy [®]			Effekt nesten 2 døgn. Gis 1 x per døgn.

Natriumglukose-kotransportør (SGLT) 2-hemmer

SGLT2-hemmere øker utskillelsen av glukose i urin ved å blokkere reabsorpsjon av glukose i proksimale tubuli. To dobbelt-blindede placebokontrollerte studier med SGLT2-inhibitor har vist redusert kardiovaskulær død (EMPA-REG outcome, CANVAS). To observasjonsstudier med SGLT2-inhibitor har også vist redusert dødelighet. En antar derfor at redusert kardiovaskulær dødelighet ved bruk av SGLT2-inhibitor er en gruppeeffekt. I den nasjonale faglige retningslinje for diabetes er derfor SGLT2-hemmer anbefalt i tillegg til metformin til pasienter med type 2-diabetes og hjertekarsykdom. SGLT2 hemmere reduserer HbA1c mindre enn metformin og sulfonylurea (SU)-preparater. Ved skifte av SU-preparat til SGLT2-hemmer må en være klar over at blodsukkerreguleringen antagelig vil bli forverret og at pasienten derfor må følges opp tettere.

Det kommer stadig nye studier med SGLT2-hemmere, og anbefalt valg av preparat vil derfor kunne skifte.

Når det gjelder bivirkninger, vil SGLT2-hemmere på grunn av økt diurese øke risikoen for dehydrering. Det er også påvist økt hematokrit, og en tror det er årsak til en økning av amputasjoner hos pasienter som bruker SGLT2-hemmer. Spesielt utsatt er eldre pasienter som ikke er flinke nok til å drikke tilstrekkelig. Preparatene er kontraindisert ved eGFR < 30ml/min.

Glukagonlignendepeptid (GLP) 1-analoger

Disse er injeksjonspreparater som gis daglig eller én gang i uken. GLP1-analoger øker insulinfrigjøring fra betacellene ved høye glukoseverdier og reduserer av den grunn postprandial hyperglykemi. Preparatet gir ikke hypoglykemi hvis det ikke kombineres med et insulin eller SU-preparat. GLP1-analogene forlenger ventrikkeltømming og gir økt metthetsfølelse. GLP1-analogene er ikke så effektive som metformin til å senke HbA1c, men bedre enn DPP4-hemmer og SGLT2-hemmere. For å unngå gastrointestinale bivirkninger med kvalme og oppkast er det nødvendig å trappe opp dosen forsiktig. Legemiddelet kan brukes ved alle grader av nyresvikt, men erfaringen er liten ved eGFR < 30ml/min. I en studie med liraglutide (Victosa[®]) fant man redusert kardiovaskulær dødelighet med 22 %, dessuten 14 % reduksjon av hjerteinfarkt og redusert hospitalisering på grunn av hjertesvikt.

Dipeptidylpeptidase-4 (DPP4)-hemmere

Disse hindrer nedbrytning av inkretinormoner og gir økt insulinfrigjøring ved matinntak. Det er samme virkningsmekanisme som GLP-1 analoger, men mindre effekt på HbA1c, men også mindre GI-bivirkninger. Det foreligger ingen studier som har vist gunstig effekt på kardiovaskulær dødelighet.

Sulfonylurea (SU)-preparater

Disse virker ved å øke insulinfrigjøringen fra betacellene. Det foreligger ingen store stu-

dier med SU-preparater som tilfredsstillers dagens kvalitetskrav. Observasjonsstudier med SU-preparater har hatt varierende kvalitet, men konklusjonen er at SU-preparater gir økt dødelighet ved kjent hjertesykdom (8). En skal derfor ikke bruke SU-preparater til pasienter med betydelig kardiovaskulær risiko. SU-preparatene senker HbA1c bedre enn SGLT2-hemmere og DPP4-hemmere. SU-preparater gir vanligvis vektøkning.

Det finnes en rekke kombinasjonspreparater med metformin, DPP4-hemmer og SGLT2-hemmer, se tabell.

Insulin

Pasienter med type 1-diabetes går vanligvis til kontroll på diabetespoliklinikken og ved behov for endring av diabetesregime kan de kontaktes.

Her er en oversikt over insulinene som har kommet i løpet av de siste årene:

Måltidsinsulin: Fiasp[®], virker raskere enn Novorapid[®] og Humalog[®].

Langtidsvirkende insulinanaloger:

På grunn av enkel dosering, én gang i døgnet, og lavere risiko for føling enn insulintard/humulin kan de med fordel brukes til eldre pasienter som skal unngå hypoglykemi, og som bør ha et så enkelt regime som mulig. For pasienter med type 2-diabetes må det søkes om refusjon med begrunnelse at det er viktig å unngå hypoglykemi.

En har følgende analoger å velge mellom:

- Tresiba[®], halveringstid 25 timer. Gis 1 gang i døgnet. Toujeo[®], halveringstid 18-19 timer. Gis 1 gang i døgnet.
- Lantus[®]/Abassaglar[®], virkningstid ca. 24 timer. Gis vanligvis om morgenen da det er litt økt risiko for nattlig hypoglykemi når det gis om kvelden.
- Xultophy[®], kombinasjonspreparat med Tresiba[®] og Victosa[®]. Brukes til overvektige pasienter med type 2-diabetes som ikke kommer til målet uten insulin. Refunderes på blå resept. Gradvis opptrapping for å unngå gastrointestinale bivirkninger.

Måltidsinsulin

Så sant det er mulig bør en unngå å gi hurtigvirkende insulin til pasienter med type 2-diabetes. Ved å bruke kombinasjon av kostråd, GLP1-analog/DPP4-hemmer, SGLT2-hemmer og metformin får en ofte

god nok glykemisk kontroll uten uønsket vektøkning (9). Noen ganger er det nødvendig med tillegg av et langtidsvirkende insulin. Det er betydelig risiko for å få hypoglykemi ved bruk av måltidsinsulin som igjen medfører at pasienten spiser mer, trimmer mindre og går opp i vekt.

Type 2-diabetes, vekt og insulin

Mange pasienter med type 2-diabetes har alvorlig overvekt. Vektøkning hos disse gjør at de kommer inn i en ond sirkel med økende insulinresistens, økende insulinbehov og mindre fysisk aktivitet. Komplikasjonene på grunn av vektøkningen kan være større enn nytten av litt bedre glukosekontroll.

Konklusjon

Nye antidiabetika, SGLT2-hemmere og GLP1-analoger, reduserer risikoen for kardiovaskulære hendelser. Kunnskapen om disse legemidlene er nødvendig for kardioleger som behandler disse pasientene. Det bør prioriteres regimer som gir minst mulig vektøkning.

Litteratur

Nasjonal faglig retningslinje for diabetes 2016. Nasjonal veileder i endokrinologi oppdatert 2017.

Referanser

1. Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB et al. Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus. *J Diabetes Compl* 2014; 28: 370-7.
2. Low Wang C, Hess CN, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation* 2016; 133: 2459-25023.
3. Bennett W L et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602-613.
4. Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes *Diabetes Care* 2002; 10: 1737-1743.

5. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD008143.
6. K Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
7. Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014; 37: 2168-2176.
8. Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017; 40: 706-714.
9. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B et al. Add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with linagliptin and metformin: a 24-week randomized, double-blind, parallel-group trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 201-209.