



Linnéuniversitetet

Institutionen för Kemi och Biomedicin

Examensarbete

Tidig insulinbehandling för typ II diabetiker

Jasmin Abdo
Huvudområde: Farmaci
Nivå: Grundnivå
Nr: 2016:F31

Tidig insulinbehandling för typ II diabetiker

Jasmin Abdo

**Examensarbete i Farmaci 15hp
Farmaceutprogrammet 180hp
Linnéuniversitetet
Kalmar**

Handledare

Dick Delbro professor

Inst. för läkarutbildning
Örebro Universitet
SE-701 82 ÖREBRO

Intern handledare

Christer Berg leg apotekare

Inst. för Kemi och Biomedicin
SE-391 82 KALMAR

Examinator

Anna Asplund-Persson Universitetslektor

Inst. för Kemi och Biomedicin
SE-391 82 KALMAR

Sammanfattning

Diabetes mellitus är en av de vanligaste endokrina sjukdomarna och de vanligaste formerna är typ I och typ II. Idag har ca 350 000 personer i Sverige diabetes och av dessa har 85-90% diabetes typ II. Typ II diabetes börjar med insulinresistens och så småningom blir det avtagande funktion av β - cellerna vilket leder till nedsatt insulinkänslighet och främsta orsakerna till typ II diabetes är övervikt och fetma. Det finns olika behandlingsrekommendationer för att behandla typ II diabetiker för att minska att sena komplikationer uppstår. Främst genom livsstilsförändringar som kost och fysisk aktivitet, men då dessa inte räcker till kan perorala läkemedel komma i efterhand och om inte det heller ger tillräcklig effekt kan insulinbehandling sättas in. Ca 50 % av typ II diabetiker får insulin efter 10 års sjukdom. Syftet med arbetet är att undersöka om det finns en god implikation av att sätta in insulin tidigare än det som redan är rekommenderat. Denna litteraturstudie är baserad på artiklar hämtade från databasen PubMed. Sammanlagt har fem randomiserade kontrollerade studier granskats. Resultaten visar att en HbA1c-sänkning med ca 1,5 - 2,0 % kan erhållas samt också en bibehållen β - cellfunktion vid insättning av insulin. Insulinbehandlingen bör sättas in så snart HbA1c går över 7,5 % istället för att vänta en viss tid. Den kan sättas in hos behandlingsnaiva personer med framträdande symtom eftersom insulin fortfarande sänker HbA1c och det finns inget som tyder på att insulin inte kan sättas in tidigare än det som är rekommenderat. Slutsatsen som dras är att stödja intensiv behandling som gör att HbA1c hålls på en så låg nivå det är möjligt och när målvärden för HbA1c inte kan hållas kan insulin med fördel sättas in hos typ II diabetiker som behandlats med perorala antidiabetika.

SUMMARY

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine disease, and the most common forms are type I and type II. Today, about 350 000 people in Sweden are given medical treatment for diabetes and of these 85 - 90 % have type II diabetes. Type II diabetes begins with insulin resistance and eventually does it lead to decreasing function of β - cells leading to impaired insulin sensitivity and the main causes of that is overweight and obesity. There are different treatment recommendations for treating type II diabetic patients to reduce the late complications. Mainly through lifestyle changes such as diet and physical activity, but when these are not sufficient for treatment, oral medications can be added. Eventually if these not give sufficient effect, insulin treatment should be initiated. About 50 % of type II diabetics receiving insulin after 10 years of disease.

The aim of this study was to investigate whether there is a good implication of introducing insulin earlier than already recommended.

This literature study was based on articles found in the database PubMed. Five randomized controlled trials were chosen.

The study has shown that a HbA1c with about 1,5-2,0 % reduction can be obtained and also a retained B-cell function at the insertion of insulin.

Insulin treatment should be initiated as soon as possible when HbA1c becomes above 7,5 % instead of waiting for a certain time. It can be inserted in treatment-naïve individuals with prominent symptoms because insulin still lowers HbA1c and there is nothing that interpret that insulin can´t be initiated earlier than what is recommended.

The conclusion is to support intensive treatment that makes HbA1c is kept in a low level as possible, and when the target values for HbA1c can´t be maintained insulin may usefully be deployed in type II diabetic patients that have been treated with oral antidiabetic agents.

FÖRORD

Detta examensarbete omfattar ca 10 veckors arbete och motsvarar 15 hp. Kursen ingår i Farmaceutprogrammet, 180 hp, vid Linnéuniversitet i Kalmar.

Jag vill tacka min handledare Dick Delbro, för all hjälp och feedback, samt Christer Berg som gett mig värdefulla råd under arbetets gång. Vill även tacka mina andra lärare och mina vänner för de underbara tre åren.

Tack!

Kalmar 2015

Jasmin Abdo

FÖRKORTNINGAR

AMPK	AMP-aktiverat proteinkinas
BMI	Body Mass Index
DPP-4	Dipeptidylpetidas-4
FPG	Faste-plasmaglukos
GIP	Glucose-dependent insulinotropic peptide
GLP-1	Glucagon-like polypeptide 1
GLUT-4	Glukos transportör typ 4
HDL	High-density lipoprotein
HHS	Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom
K_{ATP}-kanaler	ATP-känsliga K ⁺ -kanaler
LDL	Low-density lipoprotein
P2hBG	Blodglukosvärde 2 timmar efter frukost
PPARγ	Peroxisome proliferator activated receptor
SU	Sulfonureider
SUR	Sulfonylurea receptor
T2DM	Typ 2 Diabetes Mellitus
TZD	Tiazolidindioner
RCT	Randomiserade kontrollerade studier

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Tidig insulinbehandling för typ II diabetiker.....	1
INTRODUKTION	1
Insulin	1
Syntes och sekretion	1
Insulinets effekter	1
Diabetes mellitus	2
Symtom.....	2
Diagnos	2
HbA1c.....	3
Komplikationer vid typ II diabetes	3
Behandling vid typ II diabetes	4
SYFTE.....	11
METOD.....	11
RESULTAT	14
Studie 1	15
Studie 2.....	15
Studie 3.....	17
Studie 4.....	18
Studie 5.....	19
DISKUSSION	19
SLUTSATS	26
REFERENSER.....	27

INTRODUKTION

Insulin

Syntes och sekretion

Insulin är ett peptidhormon som produceras av β -celler som finns i de Langerhanska cellöarna i pankreas. Insulin framställs som en prekursor, preproinsulin, i det endoplasmatiska retiklet. Preproinsulin klyvs sedan i golgiapparaten till proinsulin och därefter till insulin, med två kedjor (A- och B-kedjor), och även ett fragment benämnd C-peptid bildas (1,2). C-peptid klyvs från prekursorn under syntes av insulin. Funktionen är att binda A- och B-kedjorna för att bevara en rätt veckning mellan kedjorna och C-peptid används även som en markör där β -cell funktionen på så sätt kan mätas (2). Insulin och C-peptid samlas i vesiklar och frisätts genom exocytos när blodglukoshalten ökar (1).

Det finns många faktorer som reglerar frisättningen av insulin men den viktigaste faktorn som både stimulerar frisättning och syntes av insulin är blodglukosnivån. Andra faktorer som stimulerar till insulinfrisättning är aminosyror, fettsyror, det parasympatiska nervsystemet och inkretiner, bl.a. GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1) och GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) (1). Inkretiner frisätts från L-celler i tunntarm och kolon och leder till att frisättning av insulin stärks vid måltid (3).

När insulin frisätts från pankreas går den via det enterohepatiska systemet till levern. I levern blir hälften av insulinet nedbrutet och cirkulerar sedan som monomer i den perifera vävnaden. Halveringstiden för insulin är ca fem minuter och bryts sedan ner i levern (4).

Effekter av insulin

Insulin har effekt genom att binda till insulinreceptorer på muskelceller, adipocyter och hepatocyter. På muskelceller och på adipocyter binder insulin till tyrosinkinaskopplade receptorer vilket leder till aktivering av tyrosinkinasa som gör att GLUT-4, insulinberoende glukotransportör-4, sammansmälter med cellmembranet vilket leder till att glukos transporteras in via faciliterad diffusion från extracellulärvätskan in i cellen. Insulins effekter är även att hämma glykogenolys och glukoneogenesen men ökar samtidigt glykogensyntesen i levern samt ökar bildningen av fettsyror och triglycerider i fettväv och levern. Insulin kan även påverka transporten av K^+ , Ca^{2+} , nukleosider och oorganiskt fosfat in i celler (1,5).

Diabetes mellitus

Ordet diabetes är ett grekiskt ord och betyder "rinna rakt igenom". Mellitus är ett latinskt ord och betyder "honungssöt" (6).

Diabetes mellitus är en av de vanligaste endokrina sjukdomarna som uppstår och klassificeras som ett tillstånd med kronisk hyperglykemi, högt blodsocker, pga. försämrad insulinsekretion med eller utan insulinresistens. Det finns flera olika typer av diabetes mellitus. De vanligaste formerna är typ I och typ II. Idag har ca 4 % eller ca 350 000 personer i Sverige diabetes och av dessa har 85-90 % diabetes av typ II (3,4,7).

Typ I diabetes är en autoimmun sjukdom där autoantikroppar förstör de insulinproducerande β -cellerna vilket leder till att insulinproduktionen ofta blir helt förstörd. Typ II diabetes börjar med insulinresistens och följden av detta blir så småningom avtagande funktion av β -cellerna vilket leder till nedsatt insulinkänslighet (4). Främsta orsakerna till typ II diabetes är övervikt och fetma, som är en del av det metabola syndromet, dvs. avvikelser från den normala ämnesomsättningen som kan leda till hjärtkärlsjukdomar. Ca 80 % av alla med typ II diabetes är överviktiga eller har fetma. Även ärftligheten är en mycket stark orsak till typ II diabetes och mer än ett 40-tal riskgener har bestämts och dessa är kopplade till β -cellernas funktion (3). Fetma är en vanlig sjukdom där kroppen lagrar mycket fett eftersom mer energi intas än vad som förbränns. Orsaker till fetma är livsstil, omgivning och ärftlighet. Body Mass Index (BMI) kan räknas ut som ett mått på kroppsmassan. Om BMI är mellan 25-29,9 är det övervikt och om det är 30 eller mer är det fetma (8,9).

Både typ I och typ II drabbar könen lika. Typ I utvecklas oftast vid unga åldrar (under 30 år) medan för typ II drabbas vanligare personer över 40 år. Dock tycks på senare år typ II diabetes uppträda i yngre åldrar än tidigare (3,4). Det är ovanligt med typ II diabetes hos unga barn i Sverige men t.ex. i USA är det mer än ca 20 000 barn som har typ II diabetes och det beror på att många barn i USA är mycket överviktiga (10).

Symtom

Symtom som uppkommer för både typ I och typ II är liknande men varierar i intensitet. För typ I uppkommer symtomen snabbare och är mer allvarliga jämfört med typ II där de istället uppkommer mer långsamt och är inte lika tydliga som för typ I. Symtomen är ökad utsöndring av urin särskilt nattetid, törst och trötthet. En annan sak är att typ I snabbt brukar leda till avmagring medan typ II-patienter håller sig överviktiga under mycket lång tid (1,4).

Diagnos

Diagnosen diabetes mellitus ställs genom ett blodprov för bestämning av blodsockervärdet, P-glukos, vid fasta eller 2 timmar efter glukosintag. P står för

plasma men ibland nämns P-glukos även till faste-plasmaglukos (FPG). P-glukos visar hur blodsockret är just vid provtagningstillfället och värdena anges i mmol/L. Diabetesdiagnos ställs vid ett värde på $\geq 7,0$ vid fasta och $\geq 12,2$ (3,11) 2 timmar efter glukosintag.

HbA1C

Diabetiker bör även mäta HbA1c, ett långtidsmått av graden glykerat hemoglobin, genom blodprov vilket anger hur sockerhalten i blodet legat de senaste 6-8 veckorna (12,13).

Hemoglobin finns i de röda blodkropparna och består av fyra hemgrupper och i varje hemgrupp sitter en Fe^{2+} -atom som binder till O_2 . HbA1c är en liten del av hemoglobin vilket är bunden till glukos. HbA1c-talet anger hur många procent av hemoglobinet som är glykerat. Ju högre HbA1c, desto sämre glukoskontroll. Ett för högt HbA1c kan leda till allvarliga komplikationer. För god glukoskontroll ligger normalvärdet hos typ II diabetiker på < 52 mmol/mol dvs. ca 6,0 %, då glukosvärdet även kan mätas procentuellt. (3,5,14).

Komplikationer vid typ II diabetes

Komplikationerna som uppstår vid typ II diabetes kan delas in i två kategorier: *akuta komplikationer* och *sena komplikationer*.

Akuta komplikationer

Akuta komplikationer delas upp i hypoglykemi och hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS). Hypoglykemi innebär att blodsockerhalten är för låg. Hypoglykemirisken hos typ II diabetiker uppstår vid för högt intag av insulin eller sulfonureider, se behandling för typ II diabetes nedan. Även hög fysisk aktivitet kan leda till hypoglykemi. Hypoglykemi kan leda till allvarliga hjärnskador och även dödsfall pga. hjärtarytmier och insulinkoma (3). Till skillnad från hypoglykemi uppstår HHS, mycket högt blodsocker, vid högt P-glukos (> 30 mmol/L). HHS tolkas som höggradig insulinresistens och drabbar ofta de äldre, medelålder >70 år med typ II diabetes. Tillståndet är mycket allvarligt och har 20- 30 % dödlighet (3,14).

Sena komplikationer

Till de sena komplikationerna vid typ II diabetes räknas; *mikroangiopati*, *retinopati*, *nefropati* och *neuropati*. Dessa komplikationer drabbar celler och vävnader som tar upp glukos som inte regleras av insulin, t.ex. endotelceller och pericyter (14,15).

Glukos tränger in i kapillärer och metaboliseras av enzymet aldoseduktas till sockeralkoholen sorbitol som sedan oxideras till fruktos. En ökad oxidativ stress sker eftersom omvandling till sorbitol kräver antioxidanter och detta kan i sin tur leda till mikroangiopati som skadar kapillärkärlen. Skadan leder till att endotelcellerna tar in mer glukos vilket gör att genomsläppligheten i kapillärkärlen ökar och det leder även till ett förtjockat basalmembran (14,15). Höga glukosnivåer leder till ökad aktivering av proteinkinase C (PKC), ett enzym som reglerar olika kärlfunktioner som tillväxt, kontraktilitet och syntes av proteiner. Ökad aktivering av PKC påverkar blodflöde, kärlpermeabilitet, koagulationssystemet, inflammationssvaret, nybildning av blodkärl och reaktiva syreföreningar (ROS), vilket leder till utveckling av mikroangiopati. Mikroangiopati är ett samlingsbegrepp för skador som uppstår i kärlen i njurar, ögon och nerver (14,16). När blodkärlen i nerverna skadas leder det till neuropati där bl.a. både känselnerv och blodkärlsreglerande nerver skadas. Det leder till blodtrycksstörningar och känselbortfall. Neuropatin leder även till nedsatt svettsekretion och ödem vilket kan ge en sprickbildning i foten som sedan blir en sårskada med en infektionsutveckling. Infektionen kan sedan sprida sig upp längs foten och underbenet och det resulterar då i gangrän som sedan leder till amputation (14). Mikroangiopatin kan också drabba ögat och skadar endotelcellerna och pericyterna vilket skadar retinan samt leder även till blödningar i glaskroppen med risk för blindhet (15). Även njurarna skadas och då uppstår nefropati där skadan är i kapillärerna i njurarna och där ses en förtjockning av de glomerulära och tubulära basalmembranen. Det sker även en volymökning av mesangiet, en struktur som finns mellan kapillärer, vilket resulterar i en minskning av både kapillärlumen och filtrationsytan (14,17). Mikroalbuminuri är första tecken på njurskada och där ses en ökad utsöndring av albumin i urinen (14).

Utöver alla dessa komplikationer uppstår även *makroangiopati*, som påverkar stora och medelstora artärer (14,15). Långvarig hyperglykemi leder till icke enzymatiska förändringar av proteinmolekyler och bildning av s.k. advanced glycosylated end products (AGE). AGE kan skada celler genom att förändra funktionen hos intracellulära proteiner. Proteiner, vars funktion förändrats, kan producera skadliga effekter och förändringar i plasma, ge blodplättsaktivering, bildning av ROS och försämring av kollagen genom glykering. Försämrade kollagen leder till minskad elasticitet i stora blodkärl och att mer LDL, low-density lipoprotein, ansamlas i blodkärlen vilket leder till att åderförkalkningsprocessen stimuleras och därmed blir det hög risk för utveckling av hjärtkärlsjukdom. Detta förklarar varför diabetiker är överrepresenterade vid stroke och hjärtinfarkt (14,15,18).

Behandling vid typ II diabetes

De rekommendationer som finns för typ II diabetiker, se Tabell I, är främst livsstilsförändringar som kost och fysisk aktivitet. Eftersom övervikt och fetma är de främsta orsakerna till typ II diabetes är det önskvärt att typ II diabetiker går ner i vikt. Enligt en systematisk utvärdering av studier gjorda av Cochrane visades det att HbA1c-värdet kunde sänkas med 0,6 % med motion. Den här studien baserades på genomgång av 14 randomiserade kontrollerade studier (RCT) (19). Författarna finner

att motion kan ge förbättring av glykemisk kontroll för personer med typ II diabetes. I en annan systematisk utvärdering, även den gjord av Cochrane, visades att både kost och motion kunde minska förekomsten av diabetes med 37 %. Studien baserades på 8 RCT-studier (20). Regelbunden fysisk aktivitet kan leda till viktminskning och det minskar då risken för hjärtkärlsjukdom. Fysisk aktivitet leder även till ökad insulinkänslighet vilket uppreglerar GLUT-4 i skelettmuskeln. Först om fysisk aktivitet och förbättrad kost inte räcker som behandling är det nödvändigt att börja ta läkemedel (3,19).

Tabell I. Rekommendationer för Typ II diabetes (3).

Behandlingsrekommendationer – Typ II-diabetes			
	Tillstånd	Behandling	Administration
Start-behandling	Nyupptäckt typ II-diabetes med mild till måttlig hyperglykemi	Kost, motion, viktminskning Metformin	
	Framstående hyperglykemi med symtom	Snabbverkande insulin	Subkutan injektion
	Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS)	Snabbverkande insulin	Intravenös infusion alt. upprepade intramuskulära injektioner
Underhålls-behandling	Vid normalvikt eller ringa övervikt	Metformin Sulfonureider	Peroralt före frukost, ev. 2-dos (före frukost och middag)
	Övervikt/fetma	Metformin	Peroralt i 2-dos (frukost, middag)
	Låg kroppsvikt	Snabbverkande + medellångverkande insulin	Subkutant, 4-dos (före måltider + eftermiddag eller kväll)
	Otillräcklig behandling med sulfonureider eller Metformin	Inkretin behandling. GLP-1-agonister vid fetma. Pioglitazon i kombination med SU till patienter som inte tål Metformin eller vid kontraindikationer.	Peroralt i 1–2-dos

	Sekundär tablettsvikt	Medellångverkande insulin (ev. i kombination med SU eller Metformin)	Subkutant, 1-dos sen kväll
		Tvåfasinsulin	Subkutant, 2-dos som regel morgon och eftermiddag/kväll
		Kombinationsbehandling	Individuell dosering
Kortvarig behandling	Hyperglykemi med eller utan ketos, t ex vid infektioner, trauma, ev. vid större kirurgiska ingrepp, kortison behandling	Snabbverkande insulin	Subkutan injektion
	Vid längre tidsperiod	Tvåfasinsulin	Subkutant, 2-dos (morgon och eftermiddag)

Biguanider

Biguaniden metformin är ett biguanidderivat vars effekt är att förbättra insulinkänsligheten hos typ II diabetiker. Metformin leder till aktivering av AMP-aktiverat proteinkinase (AMPK), som är ett leverenzym. AMPK verkar genom att hämma viktiga processer för glukoneogenesen i levern. Detta leder till att metformin minskar glukosnybildningen i levern och minskar glukosutsläpp i blodet. Den ökar glukosupptag i muskler och i fettväv, ökar fettsyraoxidation, höjer HDL, high-density lipoprotein, och minskar glukosupptag från tarmen (1,14,15).

Metformin är förstahandsval till typ II diabetiker som är överviktiga och som har ett BMI > 28 med nedsatt insulinkänslighet. Metformin kan ges som monoterapi, i kombination med andra perorala antidiabetika och även med insulin. Den leder inte till någon viktökning, utan kan leda till liten viktminskning och ger heller inte hypoglykemi i monoterapi (3,21).

Metformins biologiska tillgänglighet är 50-60 % och absorberas ganska långsamt men når en maximal plasmakoncentration efter ett par timmar. Effekten är kortvarig, ca sex timmar, och utsöndras i oförändrad form genom njurarna (3, 21). Kontraindikationer mot metformin är nedsatt njurfunktion, svår hjärt-kärlsjukdom, sjukdomar i lungor med risk för hypoxi samt hög ålder (3). Vanligaste biverkningarna av metformin är illamående, kräkningar, diarré, buksmärtor och aptitlöshet och förekommer oftast i början av behandlingen (21).

Sulfonureider (SU)

SU stimulerar β -cellerna till ökad insulinfrisättning och därmed minskas även plasmaglukos. SU består av sulfonylurea som kan binda en specifik receptor på β -cellens membran, en s.k. sulfonylureareceptor (SUR) och kan leda till att ATP-känsliga K^+ -kanaler, K_{ATP} -kanaler, stängs. Då K_{ATP} -kanaler stängs leder det till membrandepolarisering av cellen, Ca^{2+} strömmar in i cellen och det leder till insulinfrisättning (1,14,22).

SU används som andrahandsval vid typ II diabetes och de absorberas och metaboliseras snabbt. SU används som monoterapi men även i kombination med metformin eller insulin (3). Det finns tre sorters SU-preparat; glipizid, glibenklamid och glimepirid. För glipizid och glibenklamid är halveringstiden i plasma 2-4 timmar och för glimepirid är halveringstiden 5-8 timmar. För alla de tre SU-preparaten varar den P-glukossänkande effekten upp till ca 24 timmar (3,23). Kontraindikationer mot SU-preparat är graviditet och amning samt överkänslighet mot sulfonureider (3,23). Vanligaste biverkningar av SU-preparat är illamående och kräkningar men de kan även leda till viktökning, hudallergi samt hypoglykemi. Anledning till att hypoglykemi uppstår vid intag av SU-preparat är pga. överdosering och ofta är det äldre personer med nedsatt njurfunktion som drabbas (1,23).

Metiglinider

Repaglinid och nateglinid är de som ingår gruppen metaglinider och deras verkningsmekanism fungerar på samma sätt som SU genom att stänga β -cellernas ATP-känsliga K^+ -kanaler, K_{ATP} -kanaler, men metagliniderna är mer selektiva för K_{ATP} -kanaler, ger en snabbare verkningsstid och har även en kortare halveringstid än SU. Metaglinider leder till mindre risk för hypoglykemi och orsakar även mindre viktökning (3,15,22).

Alfa-glukosidashämmare

Akarbos är en sackarid och hämmar tunntarmsmukosans α -glukosidaser som bryter ner kolhydrater till absorberbara monosackarider. Detta leder till minskat och fördröjt glukosupptag efter måltid och därmed minskar även behovet av insulinfrisättning.

Halveringstiden för akarbos är 4-10 timmar och absorberas i små mängder. Effekten för akarbos är kortare än för SU och metformin och kan kombineras med SU, metformin och insulin. Akarbos leder till mindre risk för hypoglykemi. Biverkningar som erhålls av α -glukosidashämmare är att mycket icke-absorberbara kolhydrater i kolon tas om hand av bakterier under samtidig gasutveckling. Detta kan leda till diarré (3,15,22).

Tiazolidindioner (glitazoner)

Tiazolidindioner (TZD) kallas även glitazoner och är PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ)-agonister. PPAR γ finns i fettväv, muskler och lever och leder till differentiering av fettceller och ökar GLUT-4 och lipoproteinlipas. Det resulterar till ökad lipogenes och ökat glukosupptag och därmed ökar insulinkänsligheten (1,14,15).

I Europa är endast Pioglitazon godkänd som glitazon och den kan tas som monoterapi, i kombination med metformin och/eller SU (3). TZD tas inte i kombination med insulin eftersom det då kan orsaka vätskeretention (14). Vid monoterapi kan den leda till en hypoglykemisk effekt. Kontraindikationer mot glitazoner är framför allt för patienter med njursvikt, hjärtsvikt och nedsatt leverfunktion men även gravida och ammande kvinnor. Biverkningar av glitazoner är viktökning, hjärtsvikt och vätskeretention. Pioglitazon når maximal plasmakoncentration efter ca två timmar och halveringstiden är 5-6 timmar. Utsöndringen sker 55 % via faeces och 45 % via urinen (3,14,15).

Inkretinbehandling

Inkretinerna GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) och GLP-1 (glucagon-like polypeptide 1) är hormoner som frisätts från L-celler i tunntarm och kolon och stimulerar insulinfrisättning vid måltid. Halveringstiden är 1-2 minuter för GLP-1 som snabbt bryts ner av enzymet dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4). GLP-1-analoger liknar GLP-1 men har längre duration och ges som subkutan injektion eftersom GLP-1 är ett hormon som bryts ner i mag-tarmkanalen. De DPP-4-resistenta GLP-1-analogerna exenatid, liraglutid och lixisenatid är alternativ som finns för inkretinbaserad behandling. Exenatid är en peptid, som till 60 % liknar GLP-1 och kan ges subkutant 2 ggr/dygn, och har effekt på insulinfrisättningen. Det finns även depåberedning av exenatid som kan ges 1 gång/vecka och den bygger på att exenatid fästs till nedbrytbara laktid-glykolidpolymerer. Liraglutid har en förlängd verkan och den utfördes med samma grund som för insulinet detemir, som är kopplad till en fettsyra och som binder till albumin. Liraglutid har 97 % homologi med humant GLP-1 och ges 1 gång/dygn. Lixisenatid är och också en GLP-1 analog och tas 1 gång/dag vid en måltid. Sitagliptin, vildagliptin och saxagliptin är DPP-4 hämmare och de ges i tablettform. Deras effekt är att förlänga signaleringen av endogent GLP-1. GLP-1-analoger ger både bättre glukoskontroll och viktminskning på ca 3 kg, medan DPP-4 hämmare är viktneutrala. Även HbA1c-sänkningen är lite högre med GLP-1-analoger jämfört med DPP-4 hämmare. Biverkningar som kan ses med GLP-1-analoger är gastrointestinala biverkningar, som illamående och kräkningar. Hypoglykemirisk är liten av GLP-1-analoger eftersom GLP-1 slutar att stimulera insulinfrisättning vid normala P-glukosnivåer. Både GLP-1-analoger och DPP-4 hämmare kan ge risk för pankreatit. Inkretinbehandling är godkänd för kombinationsbehandling med metformin, SU och glitazoner. För vissa, med godkänd indikation, går det även att ge trippelkombinationer med metformin och SU eller glitazonpreparat. Sitagliptin och vildagliptin är också godkända som monoterapi. Inkretinbehandling är nya preparat och väldigt dyra. (3,5,15).

Sodium-glucose-transporter 2 (SGLT2) -hämmare

SGLT2 finns i njurtubuli och är en natrium-glukostransportör som leder till återreabsorbering av glukos med nästan 90 % av reabsorptionen i njuren (15). Hos personer med familjär renal glukosuri är denna transport ofullständig. SGLT2-2 hämmare blockerar reabsorptionen, vilket leder till utsöndring av glukos i urinen. Detta leder dels till minskning av blodglukoskoncentrationen, dels viktnedgång och blodtryck. Glukosmängden som avlägsnas via njuren genom denna process är beroende av blodglukoskoncentration och glomerulär filtrationshastighet (GFR) (15,24,25). Biverkningar av SGLT2-hämmare är hypoglykemi, om samtidigt användning med sulfonylurea och insulin, infektioner och polyuri. SGLT2-hämmare tas peroralt och kan kombineras med metformin och sulfonylurea och insulin (24,25). Godkända SGLT2-hämmare i Sverige är: Forxiga (dapagliflozin), Invokana (kanagliflozin), Jardiance (empagliflozin), Synjardy (empagliflozin/metformin), Vokanamet (kanagliflozin/metformin) och Xigduo (dapagliflozin/metformin) (26). SGLT2-hämmare finns inte med i behandlingsrekommendationer som är avsedda för typ II diabetes (3).

Insulinbehandling

Insulinbehandling för typ II diabetiker påbörjas när målen för glukoskontroll inte uppnås då behandling med perorala läkemedel, ofta i kombination, inte ger tillräcklig effekt. Ca 50 % av typ II diabetikerna får insulin efter 10 års sjukdom (3,27). Insulin kan inte tas peroralt eftersom det är ett peptidhormon och bryts ner i mag-tarmkanalen (4,14).

Idag finns det olika insulinpreparat som delas in i snabb-, medel- och långverkande insulin, se Tabell II. Snabbverkande insulin är vattenlösligt humaninsulin och insulinanaloger, där en eller flera aminosyror är utbytta i själva insulinmolekylen. Humaninsulin har effekt efter 30 min och en maximal effekt sker efter 3 timmar och kvarstår ungefär 8 timmar. Insulinanaloger (insulin lispro, insulin aspart och insulin glulisin) är mer kortverkande än humaninsulin där aminosyror har bytt plats och effekt ses efter 15 min, max effekt på en timme samt kortare verkningsstid med 2-5 timmar. Snabbverkande insulin brukar tas i samband med måltid och kallas måltidsinsulin. Medellångverkande insulin (humant NPH-insulin) har framställts genom fällning av insulinet till olösliga kristaller vilket leder till långsam absorption i kroppen. Effekten börjar efter 1-3 timmar, maximal effekt är vid 4-10 timmar och verkar upp till 24 timmar. Det finns två långverkande insulin; insulin glargin och insulin detemir. Insulin glargin har framställts genom att den isoelektriska punkten har ändrats, det pH då summan av proteinets laddning = 0, och detemir har framställts genom att insulinmolekylen förlängts med fettsyran myristinsyra. De långverkande insulinerna har en effekt efter ca 4 timmar och verkar upp till 24 timmar. Det finns även två-fasinsulin som är en blandning av snabbverkande och medellångverkande insulin (4,14,22).

Vid insulinbehandling för typ II diabetiker används det medellångverkande NPH-insulinet som förstahandsval. Långverkande insulinanaloger används vid upprepade

nattliga hypoglykemier av NPH insulin. Det är viktigt att öka insulindoser vid insulinbehandling för typ II diabetes för att uppnå glukoskontroll. Insulin kan kombineras med annan behandling med antidiabetika och kan även användas som ensam behandling (28,29).

Tabell II. Olika insulinpreparat och deras verkningsstid och effekt (4,14,20).

Insulin	Börjar verka	Maximaleffekt	Verkningstid
Snabbverkande			
Humant insulin	30 min	3 timmar	8 timmar
Insulin lispro	15 min	1 timme	2-5 timmar
Insulin aspart	15 min	1 timme	2-5 timmar
Insulin glulisin	15 min	1 timme	2-5 timmar
Medellångverkande			
Humant NPH-insulin	1 -3 timmar	4-10 timmar	24 timmar
Långverkande			
Insulin glargin	Ca 4 timmar	-	24 timmar
Insulin detemir	Ca 4 timmar	3-16 timmar	24 timmar

Konsekvenser av insulin

Utifrån sammanställningar av studier som gjorts kring insulin har det visat sig att vid en tidig insättning av insulin för typ II diabetiker finns det en hög potential att få en förbättrad glykemisk kontroll, fördröja skador på β -cellerna och bevara deras funktion. Genom förbättrad glykemisk kontroll har insulin även visat sig fördröja uppkomsten av sen-komplikationer (30,31,32). Biverkningar som kan ses med insulin är om den används som ensam behandling då den kan leda till viktuppgång. En annan biverkan är hypoglykemi (33).

SYFTE

Syftet med arbetet är att undersöka om det finns en god implikation av att sätta in insulin tidigare än det som redan är rekommenderat

METOD

Detta arbete är en litteraturstudie där artiklar har sökts i databasen PubMed. De sökord som användes för att hitta artiklar som kunde besvara min frågeställning är följande: diabetes mellitus type 2, insulin, drug therapy, blood glucose, hemoglobin A, glycosylated.

Studier som valts begränsades till att vara randomiserade kontrollerade studier (RCT), tillgängliga i fulltext och relevanta för frågeställningen. Abstract lästes och då abstract verkade svara på studiens syfte lästes artikeln i fulltext. Från den stora mängd artiklar som hittades valdes artiklar som undersökte tidig eller sen insättning av insulin hos typ II diabetiker.

Tabell III. Illustrerar PubMed-sökningen av samtliga studier som användes för arbetet.

Studie	Syfte	Typ av studie
1. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections	Jämföra tre sätt att påbörja och tidigarelägga insulin-behandling för typ II diabetiker genom att: (1) två gånger dagligen ge ett förblandat insulin; (2) ge basal- plus en prandial insulin eller (3) basal-bolus med upp till tre prandiala injektioner.	En öppen randomiserad kontrollerad studie
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes	Jämföra effekterna av intensiv blodsockerkontroll med antingen sulfonureider eller insulin och konventionell behandling med diet avseende risken för mikrovaskulära och makrovaskulära komplikationer hos patienter med typ II diabetes.	En multicenter, öppen, randomiserad kontrollerad studie

<p>3. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study</p>	<p>Bedöma om tidig insättning av insulin gör det möjligt för typ II diabetiker, som har blivit okänsliga för andra terapier, att uppnå glykemiska mål.</p>	<p>Öppen randomiserad kontrollerad studie</p>
<p>4. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia</p>	<p>Bedöma om insättning av insulin glargin kan normalisera FPG hos individer med tidig typ II diabetes eller prediabetes (nedsatt fastglukos eller nedsatt glukostolerans) som löper en hög risk för kardiovaskulära sjukdomar</p>	<p>En internationell multicenter randomiserad kontrollerad studie</p>
<p>5. β- cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy</p>	<p>Bedöma hur β-cellfunktionen bevaras, hos patienter med behandlingsnaiv nydiagnostiserad typ II diabetes, av intensiv terapi med insulin plus metformin gentemot peroral trippelterapi med metformin, glyburid (glibenklamid) och pioglitazon.</p>	<p>En öppen randomiserad studie</p>

RESULTAT

Studie 1

Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections (34)

Syfte

Studiens syfte var att jämföra tre sätt att påbörja och tidigarelägga insulinbehandling för typ II diabetiker genom att: (1) ge två gånger dagligen ett förblandat insulin; (2) ge basal-plus ett prandialt insulin eller (3) basal-bolus med upp till tre prandiala injektioner.

Prandial (basal-bolus) och basal-plus är insulinregimer och med prandial menas att ett antal injektioner tas under dagen, före eller vid varje måltid; frukost, lunch och middag. Basal-plus anger tillägg med ökande injektioner av prandiala injektioner (34).

Metod

Studien var en öppen randomiserad studie pga. växlande insulinregimer och pågick i 60 veckor.

Deltagarna som var kvinnor och män mellan 30-80 år, hade ≥ 2 års sjukhistoria av typ II diabetes mellitus (T2DM), BMI $< 45 \text{ kg/m}^2$ och dålig glykemisk kontroll trots en stabil peroral behandling i minst 3 månader med en kombination av två eller tre klasser av peroralt medel (OA), inklusive metformin, sulfonureider eller meglitinid och tiazolidindioner (TZD, pioglitazon endast) inkluderades. Behandling med någon annan OA, > 1 veckas insulinmedicinering de senaste 12 månaderna; sjukhistoria med hypoglykemi och pågående amning, graviditet eller planerad graviditet var exkluderingskriterier.

588 personer med T2DM med HbA1c $> 7,0 \%$ randomiserades och 582 exponerades för behandling. Personerna delades i tre grupper där varje grupp bestod av 194 personer. Grupp PM-2 fick två gånger dagligen förblandad protamin- aspart/aspart insulin, Grupp G +1 fick en gång dagligen insulin glargin och upp till en daglig prandial insulin glulisin injektion och grupp G+3 fick en gång dagligen insulin glargin och upp till tre dagliga prandiala insulin glulisin injektioner.

Personerna som deltog hade en genomsnittlig ålder på 54 ± 10 år, diabetesduration $9,3 \pm 6,1$ år, BMI $33,2 \pm 5,8$ kg/m², FPG $11,2 \pm 3,9$ mmol/L (203 ± 70 mg/dL) och utgångspunkt för HbA1c var $9,4 \pm 1,6$ %.

Primärt effektmått var om G+1 hade likvärdig effekt som PM-2 gällande HbA1c minskning och andra primära effektmått var om G+3 var överlägsen över PM-2 med att uppnå HbA1c < 7,0 % vid vecka 60.

Resultat

Från grupp PM-2 avbröt 53 av 194 personer (27 %), från grupp G+1 avbröt 44 personer av 194 (23 %) och från grupp G+3 avbröt 38 av 194 personer (20 %) av studien.

Glykemisk kontroll förbättrades i samtliga grupper där medelvärdet för HbA1c vid 60 veckor var $7,2 \pm 1,37$ %, $7,1 \pm 1,68$ % och $7,0 \pm 1,21$ % för PM-2, G+1 och G+3, respektive.

Medelvärde för FPG vid 60 veckor var $7,4 \pm 3,1$ mmol/L, $6,5 \pm 3,2$ mmol/L och $6,4 \pm 2,7$ mmol/L för PM-2, G+1 och G+3, respektive.

Primärt effektmått analyserades och en genomsnittlig förändring av HbA1c var -2,3 % med G+1 och -2,0 % med PM-2. Andra primära effektmått analyserades och i G+3 uppnådde 44,1 % av deltagarna HbA1c < 7,0 % vid vecka 60 och i grupp PM-2 uppnådde 38,1 % HbA1c < 7,0 % vid vecka 60. Viktuppgång var likartad i alla grupperna med ca 5-7 kg. Hypoglykemi med plasmaglukos < 2,8 mmol/L var större med PM-2 än G + 1 och G + 3.

Studie 2

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) (35)

Syfte

Syftet med studien var att jämföra effekterna av intensiv blodsockerkontroll med antingen sulfonureider eller insulin och konventionell behandling med diet avseende risken att drabbas av mikrovaskulära och makrovaskulära komplikationer hos patienter med typ II diabetes.

Metod

Studien var en multicenter, öppen, randomiserad kontrollerad studie där patienter från 23 mottagningar i Storbritannien deltog och studien pågick i över 10 år.

Patienter med nydiagnostiserad typ II diabetes, mellan 25-65 år, som hade fasteplasmaglukos (FPG) > 6 mmol/L under två förmiddagar, med 1-3 veckors mellanrum, inkluderades. Ketonuri > än 3 mmol/L, serumkreatinin > 175 µmol/L, hjärtinfarkt under det senaste året, nuvarande angina eller hjärtsvikt, mer än en vaskulär händelse, retinopati som kräver laserbehandling, malign hypertoni, annan obehandlad endokrin störning, sysselsättning som hindrar insulinbehandling (t.ex. förare av tunga fordon) och svår eller samtidig sjukdom som kan kräva systemisk behandling var exkluderingskriterier.

5 102 patienter rekryterades men 4 209, medelålder 54 år, exponerades för behandling. 3 867 patienter randomiserades till intensiv behandling, 2 729 patienter, med sulfonureider (klorpropamid, glibenklamid eller glipizid) eller med insulin och konventionell behandling, 1 138 patienter, med diet. Patienterna hade en kroppsvikt med 77,5 kg.

345 överviktiga patienter randomiserades för behandling med tillägg av metformin men terapin rapporterades separat. Resultat framgår inte här i denna studie.

Syftet med intensiva behandlingsgruppen var FPG < 6 mmol/L och syftet med den konventionella behandlingsgruppen var att upprätthålla FPG < 15 mmol/L utan symtom av hyperglykemi.

Tre effektmått användes för att bedöma skillnader mellan behandlingarna: diabetesrelaterade effektmått (plötslig död, död pga. hyper- eller hypoglykemi, dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt, kärlkramp, hjärtsvikt, stroke, njursvikt, amputation, glaskroppsblödning, retinopati, blindhet eller kataraktextraktion), diabetesrelaterade dödsfall (död i hjärtinfarkt, stroke, perifer kärlsjukdom, njursjukdom, hyper- eller hypoglykemi och plötslig död) och totalmortalitet. 21 enskilda effektmått definierades också.

Resultat

Under den tid studien pågick, alltså längre tid än 10 år, var medelvärdet för HbA1c 7,0 % i den intensiva gruppen och i den konventionella gruppen var HbA1c 7,9 %, ($p < 0,0001$). Det fanns ingen skillnad i HbA1c mellan de olika behandlingarna i den intensiva gruppen. Jämfört med den konventionella gruppen, hade den intensiva gruppen en minskning med 12 % risk för diabetesrelaterade effektmått ($p = 0,029$), 10 % minskning för diabetesrelaterad död ($p = 0,34$) och 6 % minskning för totalmortalitet ($p = 0,44$). Patienter i den intensiva gruppen hade en 25 % riskreduktion för alla mikrovaskulära komplikationer vid slutpunkt ($p = 0,0099$) samt 16 % riskreduktion ($p = 0,052$) för hjärtinfarkt. I den intensiva gruppen förekom mer

hypoglykemi än i den konventionella gruppen. Stora hypoglykemiepisoder per år var 0,7 % i den konventionella gruppen, 1,0 % med klorpropamid, 1,4 % med glibenklamid och 1,8 % med insulin. Det var signifikant högre viktökning i den intensiva gruppen, med medelvärde på 2,9 kg, än i den konventionella gruppen ($p = 0,001$). Patienter som fick klorpropamid hade en viktökning med 2,6 kg, de som fick glibenklamid hade en viktökning med 1,7 kg och de som fick insulin hade en viktökning med 4,0 kg.

Studie 3

A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study (36)

Syfte

Syftet med studien var att bedöma om tidig insättning av insulin kunde göra det möjligt för typ II diabetiker, som har blivit okänsliga för andra terapier, att uppnå glykemiska mål.

Metod

Studien var en öppen randomiserad kontrollerad studie som utfördes på 19 expertplatser ledda av endokrinologer och på 34 platser ledda av familjeläkare. Randomiseringen skedde med två behandlingsmetoder som pågick i 24 veckor: (1) insättning av insulin glargin plus självtitrering av insulindos och (2) konventionell behandling med läkarjustering av oral glukossänkande behandling.

Patienter mellan 18-80 år med typ II diabetes med minst 6 månaders duration, som hade 0, 1 eller 2 orala glukossänkande läkemedel, ett HbA1c mellan 7,5 och 11 % och ett BMI på 21-41 kg/m² var inkluderingskriterier. Användning av insulin eller thiazolidindioner, intolerans mot metformin, föregående ketoacidosis, graviditet, historia av alkoholmissbruk eller en serumkreatinin ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$ hos män och 124 $\mu\text{mol/l}$ hos kvinnor, var exkluderingskriterier.

Totalt 209 av 614 rekryterade exkluderades pga. att de inte uppfyllde inklusionskriterierna. 405 patienter randomiserades och delades till två grupper.

Primära effektmåttet var uppnåendet av två HbA1c- nivåer $\leq 6,5$ % i följd. Sekundära primära effektmått var uppnåendet av HbA1c- nivåer ≤ 7 % i följd.

Resultat

De 405 randomiserade patienter som deltog i studien hade en medelålder på 56,5 år, diabetesduration 7,9 år, kroppsvikt 89,2 kg, BMI 31,3 kg/m², FPG 10,7 mmol/L och utgångspunkt för HbA1c var 8,6 %.

206 patienter tilldelades insulin glargin och 199 kontrollpatienter fick orala medel. Deltagarna som tilldelades insulin glargin, jämfört med kontroldeltagarna: (i) var 1,68 gånger mer benägna att få två HbA1c-nivåer $\leq 6,5$ %, efter 2 gångers test, i följd (95 % CI 1,00 till 2,83; $p=0,049$), liknande fynd observerades för sekundära effektmått för uppnåendet av HbA1c-nivåer ≤ 7 % i; (ii) minskade sin HbA1c med 1,55 % jämfört med 1,25 % ($p=0,005$), uppnå medelvärden på 7,0 vs. 7,2 % ($p=0,0007$); (iii) minskade FPG med 3,89 mmol/l jämfört med 2,31 mmol/l ($p=0,0001$); (iv) hade större ökning i diabetestillfredställande behandling; och (v) glargin-deltagarna fick en viktökning med 1,9 kg och en ökning i BMI på 0,64 kg/m² i förhållande till kontroldeltagarna. Inga skillnader i hypoglykemi noterades.

Studie 4

Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia (37)

Syfte

Ett av syftena med studien var att bedöma om insättning av insulin glargin kan normalisera fasteplasmaglukos (FPG). Detta studerades hos individer med tidig typ II diabetes eller prediabetes (nedsatt fasteglukos eller nedsatt glukostolerans) som även löper en hög risk för kardiovaskulära sjukdomar.

Metod

Studien var en internationell multicenter randomiserad kontrollerad studie och pågick i 6,2 år.

Personer som inkluderades i studien var i åldern ≥ 50 år med hög risk för en kardiovaskulär sjukdom och med nedsatt fasteglukos (IFG), nedsatt glukostolerans (IGT), nyupptäckt eller etablerad diabetes (med 0 eller 1 oralt medel), och ett lokalt glykerat hemoglobin B ≤ 150 % av den övre gränsen för normalvärdet. Detta motsvarar 9,0 % om den övre gränsen för normalvärdet är 6,0 %. Personerna i studien fick insulin glargin eller standardbehandling som är tabletter med metformin. Exkluderingskriterier var användning, indikation eller intolerans av insulin samt kombinationsanvändning av thiazolidindioner (TZDs) och glargin. Det eftersom de inte var godkänd för användning med insulin i de flesta deltagande länder. Andra deltagare som fick exkluderas var de som hade ett glykerat hemoglobin ≥ 150 % av

den övre gränsen för normalvärdet samt de som genomgått koronar bypass (CABG) inom 4 år av intermediär kardiovaskulär sjukdom eller hjärtsvikt.

Primärt effektmått var icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller död pga. kardiovaskulära orsaker och dessa händelser samt revaskularisering, återställande av blodcirkulationen, eller inläggning på sjukhus pga. hjärtsvikt. Andra primära effektmått var mikrovaskulära anfall, totalmortalitet, hypoglykemi, viktändring och cancer.

Resultat

Totalt 12 537 patienter deltog i studien, medelålder 63,5 år, 6,3 % av patienterna hade nyupptäckt diabetes, 11,5 % av patienterna hade IFG eller IGT och diabetesdurationen var 5,4 år. Patienterna hade medelkroppsvikt 83,2 kg, BMI 29,8 kg/m², utgångspunkt för HbA1c var 6,4 %, FPG var 6,9 mmol/L (125 mg/dL). 59 % av deltagarna hade tidigare kardiovaskulära händelser.

Skillnaden mellan första och andra primära effektmåttet hos insulin- och standardgruppen var liten. Första primära effektmåttet var (hazard ratio (HR) 1,02; 95 % konfidensintervall (CI) 0,94- 1,11; p= 0,63) och andra primära effektmåttet var (HR 1,04; 95 % CI, 0,97-1,11; p= 0,27). Detta i sin tur visade att det inte fanns någon skillnad avseende incidens av kardiovaskulära händelser mellan grupperna. Insulingruppen uppnådde en median FPG 5,2 mmol/L (94 mg/dL). HbA1c uppnåddes och bevarades med 6,2 % i insulingruppen och 6,5 % i standardgruppen. Ingen signifikant skillnad fanns heller i dödligheten (HR 0,98; 95 % CI, 0,90- 1,08; p= 0,70) eller mikrovaskulära händelser (HR 0,97; 95 % CI, 0,90-1,05; p= 0,43). Allvarlig hypoglykemi var 1,00 jämfört med 0,31/100 personår. Deltagare i insulingruppen ökade i vikt med 1,6 kg och deltagare i standardgruppen gick ner 0,5 kg. Det fanns ingen signifikant skillnad i cancer (HR, 1,00; 95 % CI, 0,88-1,13; P = 0,97). I slutet av studien använde 80 % insulin och 47 % använde metformin i insulin glargin gruppen. I standardgruppen använde 11 % insulin och 60 % metformin i slutet av studien.

Studie 5

β- cell function preservation after 3.5 years of intensive diabetes therapy (38)

Syfte

Syftet med studien var att bedöma hur β- cellfunktion kan bevaras hos patienter med behandlingsnaiv nydiagnostiserad typ II diabetes med hjälp av intensiv terapi med insulin plus metformin gentemot peroral trippelterapi med metformin, glyburid (glibenklamid) och pioglitazon.

Metod

Studien var en öppen randomiserad studie och pågick i 3,5 år.

Patienter behandlades under 3 månader med insulin och metformin och blev sedan slumpmässigt delade till behandling med antingen insulin plus metformin (INS grupp) eller trippelterapi (TOT) med metformin, pioglitazon och glyburid.

Patienter mellan 21-70 år med behandlingsnaiv typ II diabetes som diagnostiserats inom de senaste 2 månaderna rekryterades från Parkland sjukhuset och Clinical Diabetes Research Center vid universitetet Texas Southwestern Medical Center i Dallas (UTSW).

Typ I diabetes, HbA1c nivåer $< 7\%$, förhöjt serumkreatinin ($> 1,5$ mg/dL hos män och $> 1,4$ mg/dL hos kvinnor), svår koronar sjukdom (hjärtinfart senaste 6 månaderna eller aktiv angina), hjärtsvikt, graviditet, obehandlad diabetisk retinopati, bruk av mer än två alkoholhaltiga drinkar per dag eller olagliga droger inom 6 månader före inskrivning var exkluderade.

β -cellfunktionen bedömdes med hjälp av att beräkna arean under kurvan för C-peptid (AUC_C) och glukos AUC (AUC_G). Total insulinutsöndring beräknades som kvoten mellan AUC_C till AUC_G .

Storleken på effektmåttet beräknades efter skillnader mellan INS och TOT grupper i AUC_C .

Resultat

Totalt ingick 58 patienter i studien där 29 patienter randomiserades till INS grupp och 29 patienter till TOT grupp. I INS gruppen var medelåldern 44,8 år, kroppsvikt $102,2 \pm 24,9$ kg, BMI $35,6$ kg/m², HbA1c 6,0 % och AUC_C 1,624 ng/mL/min. I TOT gruppen var medelåldern 45 år, kroppsvikt $100,9 \pm 23,0$ kg, BMI $36,5$ kg/m², HbA1c 5,9 % och AUC_C 1,646 ng/mL/min.

Ingen signifikant skillnad förekom över tiden i β -cellfunktion mellan de två grupperna beräknat på arean under kurvan (AUC) för C-peptid ($p=0,15$) eller förhållandet mellan C-peptid till glukos AUC ($p=0,75$). God glykemisk kontroll bibehölls i båda grupperna med 6,4 % i INS gruppen jämfört med 6,6 % i TOT gruppen. Vikten ökade i båda grupperna från 102,2 kg till 106,2 kg i INS gruppen och från 100,9 kg till 110,5 kg i TOT gruppen, utan signifikant skillnad mellan grupperna ($p=0,35$). Antalet hypoglykemiska händelser minskade mycket över tiden ($p=0,01$) och skilde sig inte mellan grupperna.

SAMMANFATTNING OCH DISKUSSION

Patienter med typ II diabetes behandlas med insulin då perorala läkemedel, även vid kombinationsbehandling, inte ger tillräcklig effekt. Studiens syfte är att undersöka om det finns en god implikation av att sätta in insulin tidigare än det som redan är rekommenderat.

I *Studie 1*, som var en öppen randomiserad studie, deltog 582 patienter och som fått peroral behandling men inte lyckats fått ner HbA1c. När insulin sattes in på olika sätt sänktes HbA1c-värdena. Patienterna hade en diabetesduration på $9,3 \pm 6,1$ år och patienterna delades till tre grupper. Studien visar att patienter fick sent insatt insulin. Tre olika insulinregimer jämfördes under totalt 60 veckor för de tre grupperna: (1) två gånger dagligen ett förblandat insulin; (2) basal- plus en prandial insulin och (3) basal- bolus med upp till tre prandiala injektioner. Gruppen som fick basal-plus en prandial insulin visade sig få lika effektiv behandling som gruppen som fick två gånger dagligen ett förblandat insulin med att sänka HbA1c. Gruppen som fick basal-bolus med upp till tre prandiala injektioner visade en liten överlägsenhet över gruppen som fick två gånger dagligen ett förblandat insulin gällande att uppnå ett HbA1c < 7,0 %. Alla insulinregimer visade god glykemisk kontroll där HbA1c sänktes från ca 9,0 % till ca 7,0 % (alltså en sänkning med ca 2 %). Risken att få hypoglykemi med plasmaglukos < 2,8 mmol/l visade sig vara större med insulinregim av förblandat insulin än de två basal-prandiala regimerna vilket tyder på att basal-prandiala regimer ger bättre glykemisk kontroll med lägre hypoglykemirisk. Alla grupperna visade viktökning med ca 5-7 kg vilket är en nackdel men vanligt vid insulinbehandling då viktökning kan vara en biverkan om insulin används som ensam behandling. Det som var intressant var att 20-27 % av dem som behandlades med insulin hoppade av studien vilket säger en del om att många tycker att det är jobbigt att gå från tablettbehandling till insulinbehandling men även för att de inte lyckades nå målet (34).

I *studie 2*, som var en multicenter, öppen, randomiserad studie deltog 4209 nydiagnostiserade typ II patienter, som randomiserades till intensiv behandling med sulfonureider eller insulin och detta jämfördes mot konventionell behandling med bara diet. Studien pågick i över 10 år och visade att under 10-årsperioden var medelvärdet för HbA1c i den intensiva gruppen 7,0 % och i den konventionella gruppen var HbA1c 7,9 % vilket motsvarar en minskning av HbA1c med 11 %. Den intensivt behandlade gruppen visade en minskning med 25 % för risk att utveckla mikrovaskulära komplikationer och en minskning med 16 % för att få en hjärtinfarkt jämfört med bara kostbehandling. En effekt var att fördröja senkomplikationer, dvs. studien visar en fördröjning av att drabbas av tidigare nämnda sjukdomar. Nackdelar som visades med den intensiva behandlingen var viktökningen och förekomst av hypoglykemi. Hypoglykemiska episoder var vanligare i den intensivt behandlade

gruppen. Viktökning i denna grupp var i medel 2,9 kg jämfört med dem som hade behandlats med insulin som hade en större viktökning med 4,0 kg till skillnad från patienter som fick klorpropamid (2,6 kg) och glibenklamid (1,7 kg). Studien redovisade att det inte fanns någon skillnad mellan behandlingarna i den intensiva gruppen i riskreduktion avseende mikrovaskulära komplikationer och både insulin och sulfonureiderna gav en förbättrad glykemisk kontroll. Studien visar att behandling med insulin eller sulfonureider gav fördelar genom att förebygga mikrovaskulära komplikationer och dessutom gav dessa läkemedel en bra glykemisk kontroll (35). Andra studier har bedömt att det finns fördel med intensiv behandling där glykemisk kontroll uppnås (30). När HbA1c hålls nere, oavsett om sulfonureider eller insulin används, minskar risken för senkomplikationer.

I studien användes sulfonureiden klorpropamid som är avregistrerat i Sverige sedan 1999. Preparatet har lång halveringstid, vilket skapade problem vid höga doser (39).

Studie 3 var en öppen randomiserad studie där 405 patienter, som hade diabetes duration på 7,9 år, ingick. Studien pågick i 24 veckor och patienterna delades till två grupper där en grupp tilldelades insulin glargin och den andra gruppen var en kontrollgrupp där orala glukossänkande medel användes. Patienter som tilldelades insulin glargin var; 1,68 gånger mer benägna att uppnå två HbA1c-nivåer $\leq 6,5$ % upprepade gånger efter varandra jämfört med dem som behandlades med orala glukossänkande medel. HbA1c minskade med 1,55 % i insulingruppen jämfört med 1,25 % i kontrollgruppen ($p=0,005$), en skillnad med 0,03 %. Även om skillnaden är liten kan det leda till gynnsamma skillnader i andra faktorer och även livskvalitet. Insulin glargin-deltagarna hade även större minskningar i FPG med 3,89 mmol/l jämfört med 2,31 mmol/l. Dock hade insulin glargin-deltagarna större viktökning med 1,9 kg och en ökning i BMI på $0,64 \text{ kg/m}^2$ i förhållande till kontroldeltagarna men inga skillnader i hypoglykemi noterades (36). Denna studie visar att insulin kan sänka HbA1c hos diabetes typ II-patienter som behandlats länge med perorala antidiabetika. Insulin fungerar bättre för att sänka HbA1c än perorala antidiabetika när perorala antidiabetika använts under lång tid (7,9 år).

I Studie 4, som var en internationell multicenter randomiserad kontrollerad studie, deltog 12,537 patienter med tidig typ II diabetes eller prediabetes med en hög risk för kardiovaskulära sjukdomar. Studien pågick i 6,2 år och 6,3 % av patienterna hade nyupptäckt diabetes, 11,5 % av patienterna hade IFG eller IGT och diabetes duration var 5,4 år. Patienterna som deltog delades till två grupper och fick insulin glargin eller standardbehandling med metformin. Studien visade att tidig insättning av insulin glargin för att rikta normala fasteblodssockernivåer varken minskar eller ökar kardiovaskulära händelser då ingen signifikant skillnad fanns mellan insulin och standardgrupperna (HR 1,02; 95 % CI 0,94-1,11; $p=0,63$). Det fanns heller ingen skillnad i dödlighet, mikrovaskulära händelser eller cancer. Studien visade även att nästan normal FPG med 5,2 mmol/L och HbA1c-nivåer med 6,2 % kan uppnås och upprätthållas under mer än 6 år av insulin med eller utan ett oralt medel. Hypoglykemi var högre i insulin gruppen och deltagarna i insulingruppen ökade även i vikt med 1,6 kg jämfört standardgruppen som gick ner 0,5 kg. I standardgruppen

användes mer metformin än insulingruppen och därför hade deltagarna en viktminskning, då metformin kan leda till viktminskning (37).

Studie 5 var en öppen randomiserad studie där 58 patienter med nydiagnostiserad typ II diabetes deltog. Studien pågick i 3,5 år och utvärderade hur β - cellfunktionen bevarades hos patienterna. Patienterna delades i två grupper där en grupp fick insulin plus metformin (INS) och den andra gruppen fick peroral trippelterapi med metformin, glyburid och pioglitazon (TOT). Studien visade att β - cellfunktion kan bevaras i minst 3,5 år, oberoende om fortsatt behandling med insulin plus metformin eller trippelterapi med metformin, glyburid och pioglitazon används. Båda behandlingarna har även lett till gynnsam glykemisk kontroll med 6,4 % i INS gruppen jämfört med 6,6 % i TOT gruppen. Vikten ökade i båda grupperna från 102,2 kg till 106,2 kg i INS gruppen och från 100,9 kg till 110,5 kg i TOT gruppen. Viktökning i TOT kan bero pga. glyburid och pioglitazon eftersom de har biverkan till viktökning. Båda grupperna hade även signifikant minskning av förekomsten för hypoglykemi. Denna studie visar att β -cellsfunktionen kan bevaras även om man använder insulin eller inte (38).

Studie 1 och 3 inkluderade patienter med lång diabetesduration och höga HbA1c nivåer vid studiernas start. När insulin insattes till patienterna minskade HbA1c med 1,5 - 2,0 % enheter. Eftersom patienterna hade svårt att uppnå målvärdet med tablettbehandling visade det sig vara väldigt bra med insulinbehandling.

Studie 4 och 5 hade patienter med nydiagnostiserad typ II diabetes eller prediabetes och dessa lyckades uppnå och upprätthålla ett HbA1c-värde på ca 6,0 %, medan de i studie 3 uppnådde en nivå på 7,0 %. Det kan bero på att studie 3 varade i 10 år vilket är en längre studieperiod än i de andra studierna när insulin användes. Viktökning och hypoglykemiska händelser upplevdes i alla studierna när insulin användes, då dessa biverkningar är vanliga med insulin. I studie 5:s grupp, där deltagarna använde en trippelterapi av orala medel (metformin, glyburid och pioglitazon), sågs även med dessa preparat en viktökning. Glyburid och pioglitazon har också som biverkan viktökning.

I studie 4 sågs en minskning av kroppsvikten i gruppen som hade en standardbehandling med 0,5 kg, och det beror på att de använde metformin, som kan leda till viktminskning. Detta visar att vid insulinbehandling kan det vara viktigt med en kombinationsbehandling med metformin, för att minska risken för viktuppgång. Kombinationsbehandling ger även en sänkning av HbA1c- värdet. I studie 5 sågs att gruppen som använde insulin plus metformin inte gick upp lika mycket i vikt som gruppen som använde trippelterapi av orala medel dessutom ger denna typ av behandling möjlighet att bevara β -cellfunktionen.

Det kan vara bra att få ner vikten på överviktiga typ II-diabetiker med kostbehandling och fysisk aktivitet. Minskning av vikten leder i sin tur till en sänkning av HbA1c med 0,6 % (19).

Att sätta in insulin i tidigt skede anses som en utmaning då det finns en del patientmotstånd som t.ex. livskvalitépåverkan hos typ II diabetiker. Insulin ökar risken för hypoglykemi, vilket upplevs som obehagligt hos patienterna, med hjärtklappning och grav insulinkoma. Många är även sprutträdde.

Patienter som haft typ II diabetes länge och som behandlats med perorala läkemedel misslyckas med att behålla god glykemisk kontroll vilket leder till sämre HbA1c-värden. Vid högt HbA1c-värde fås en långvarig hyperglykemi som ökar risken för att utveckla senkomplikationer (14). Därför är det viktigt att noggrant mäta HbA1c för att se när det börjar bli svårt att hålla blodsockernivåerna på tillräckligt låga nivåer för att patienter i största möjliga mål ska undvika dessa senkomplikationer.

Diabetesdurationen varierade mellan studierna (1-5). I studierna 1 och 3 sattes insulin in vid senare stadium. Där hade patienterna ett HbA1c på 9,0 % i studie 1 och 8,6 % i studie 3. Detta visade att de hade en dålig glykemisk kontrolluppföljning och dessutom fått senkomplikationer.

I studie 4 och 5 sattes insulin in till patienter med nydiagnostiserad typ II diabetes eller prediabetes. I studie 4 hade 59 % av deltagarna kardiovaskulära händelser. Trots det lyckades patienterna i både studie 4 och 5 att uppnå och upprätthålla ett HbA1c-värde med ca 6,0 %.

I studie 2 tillsattes insulin eller sulfonureider hos nydiagnostiserade typ II diabetiker. Resultaten visade ett kvarhållet medelvärde på 7,0 % i 10 år jämfört med kostbehandling där HbA1c låg på 7,9 % och dessutom minskade mikrovaskulära komplikationer med 25 % jämfört med bara kostbehandling. Genom att behandla så att HbA1c hålls nere är det tydligt att senkomplikationer minskar.

Analyserade studier (1-5) har visat att det finns stor fördel att hålla HbA1c lågt. Insättning av insulin efter peroral diabetesbehandling kan vara till stor hjälp och leder till en bättre livskvalité (34,36). Studierna har visat att en HbA1c-sänkning med ca 1,5 - 2,0 % kan erhållas samt också en bibehållen B-cellfunktion. HbA1c på ca 6,5-7,0 % fördröjer även risken att drabbas av senkomplikationer.

Idag får ca 50 % av typ II diabetiker insulinbehandling först efter 10 års sjukdomsförlopp (3,27). Insulinbehandlingen bör sättas så snart HbA1c går över 7,5 % istället för att vänta en viss tid. Den kan sättas in hos behandlingsnaiva personer med framträdande symtom eftersom insulin fortfarande sänker HbA1c och det finns inget som tyder på att insulin inte kan sättas in tidigare än det som är rekommenderat.

Däremot de nackdelar som ses vid insulinbehandling är viktuppgång och dessutom kan hypoglykemi uppstå. För att undvika att gå upp i vikt med insulinbehandling kan det vara viktigt med metformin, då metformin kan leda till viktminskning (3,37,38). Genom denna kombination fås HbA1c- minskning och även viktminskning.

Målet med att behandla typ II diabetiker är att de uppnår ett HbA1c- värde på 6,5 % men det verkar som om det är svårt att komma till 6,5 % i HbA1c och det är inte enkelt att komma ner till de nivåerna. Ju längre ner diabetikerna pressas ju större är sannolikheten för hypoglykemi. Om patienter kan få hypoglykemi accepterar de hellre att ha högre HbA1c eftersom hypoglykemi upplevs väldigt obehagligt då hjärtarytmier och dödsfall kan uppstå. Ett målvärde på 6,5 % kan sättas men kanske ett målvärde på 7,0 % eller 7,5 % kan accepteras för det är inte realistiskt att pressa ner patienter för mycket om de har höga HbA1c- värden och särskilt om det handlar om gamla människor.

Det finns även en del forskning som stödjer resonemanget med att behandla tidigt med insulin (30,31,40), men studierna som valts till denna litteraturstudie är inte tillräckligt starka vetenskapliga bevis för det. Däremot visar studierna att insulin kan sänka HbA1c hos typ II diabetiker som behandlats länge med perorala antidiabetika och därför finns det inget som tyder på att insulin inte kan sättas in tidigare än det som rekommenderas. Detta är på grund av att behandling med insulin är väldigt individuellt. Studierna visar att det är väldigt viktigt med god glykemisk kontroll och att hålla nere HbA1c för att minska senkomplikationerna. I en översiktsartikel (40) redovisades det att för varje en procentenhets sänkning av HbA1c minskade risken för de mikrovaskulära sjukdomarna med 35 %.

Genom att minska de mikrovaskulära sjukdomarna fördröjs senkomplikationerna och däremot avtar patienternas lidande som orsakas av de senkomplikationerna. Det finns även en ekonomisk fråga utav det hela för det kostar mycket pengar att behandla senkomplikationer. Att behandla t.ex. en 60 årig man i England i sluten vård för olika komplikationer kan kosta; £ 6379 vid icke-dödlig hjärtinfarkt, £ 9546 för amputation, £ 3191 vid hjärtsvikt och blindhet i ett öga kan kosta £ 1355 (41).

Denna litteraturstudie ger tydliga bevis för att stödja intensiv behandling som gör att HbA1c hålls på en så låg nivå det är möjligt och att när målvärden för HbA1c inte kan hållas kan insulin med fördel sättas in hos typ II diabetiker som behandlats med perorala antidiabetika.

SLUTSATS

Det verkar vara svårt för typ II diabetiker att nå ett HbA1c- mål på 6,5 %. Det är bra med kostbehandling och fysisk aktivitet då det kan bidra till en c:a 0,6 % minskning av HbA1c. Oftast är det inte tillräckligt och då får de peroral diabetesbehandling.

Patienter med lång typ II diabetes-duration som behandlats med perorala antidiabetika och som misslyckats med att behålla god glykemisk kontroll för dem återstår behandling med insulin.

Studien har visat att en HbA1c-sänkning med ca 1,5 - 2,0 % kan erhållas samt också en bibehållen β - cellfunktion vid insättning av insulin.

Idag får ca 50 % av typ II diabetiker insulinbehandling först efter 10 års sjukdomsförlopp. Insulinbehandlingen bör sättas in så snart HbA1c går över 7,5 % istället för att vänta en viss tid. Den kan sättas in hos behandlingsnaiva personer med framträdande symtom eftersom insulin fortfarande sänker HbA1c och det finns inget som tyder på att insulin inte kan sättas in tidigare än det som är rekommenderat.

Slutsatsen som dras är att stödja intensiv behandling som gör att HbA1c hålls på en så låg nivå det är möjligt och när målvärden för HbA1c inte kan hållas kan insulin med fördel sättas in hos typ II diabetiker som behandlats med perorala antidiabetika.

REFERENSER

1. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. *Rang & Dale's Pharmacology*, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia. 2012. s. 374-383
2. Chowta MN, Adhikari PM, Chowta NK, Shenoy AK, D'Souza S. Serum C peptide level and renal function in diabetes mellitus. *Indian J Nephrol*. 2010;20(1):25-28
3. Berne C. och Fritz T. *Diabetes mellitus, Läkemedelsboken 2014*, ed. Ramström, H., Uppsala, Läkemedelsverket, 2014, s. 587-611.
4. Hackett E. A. and Thomas S. M. *Diabetes mellitus, Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 5th ed. Walker, R. and Whittlesea, C., Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2012. s. 685-708
5. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. *Vander's Human Physiology: The Mechanism Of Body Functions*. 12 ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
6. Sanofi AB. *Diabetes- en folksjukdom* [Internet]. Stockholm. Sanofi; 2015 [2015-01-09]. Hämtad från: http://www.insulin.se/Startsida_insulin/Om-diabetes/
7. Svensson A. *Årsrapport- 2013 års resultat*. Västra Götaland. Nationella Diabetesregistret (NDR); 2014
8. Nestor L. *Vad är fetma?* [Internet]. 2013 [2015-01-20]. Hämtad från: <http://fetma.se/vad-ar-fetma/>
9. Martinez E. *Fetma* [Internet]. 1177 Vårdguide, Region Skåne; 2014 [2015-01-20]. Hämtad från: <http://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Fetma/>
10. Ajanki T. *Aggressivare typ 2 diabetes hos barn* [Internet]. Lund; 2013 [2015-01-26]. Hämtad från: <http://diabetesportalen.se/arkiv-foer-nyheter/aggressivare-typ-2-diabetes-hos-barn/>
11. Andersson J. *Blodprov: P-glukos - blodsocker* [Internet]. 1177 Vårdguide, Region Skåne; 2015 [2015-01-26]. Hämtad från: <http://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Undersokningar/P-Glukos--blodsocker/>
12. Byström A. *Blodprov: HbA1c* [Internet]. 1177 Vårdguide, Region Skåne; 2015 [2015-01-26]. <http://www.1177.se/Skane/Fakta-och-rad/Undersokningar/HbA1c/>

13. *Vad är ett bra HbA1c?* [Internet]. Alingsås; 2015 [2015-01-26]. Hämtad från: <http://www.diabeteshandboken.se/inneh%C3%A5ll/10.-vad-%C3%A4r-ett-bra-hba1c-13754543>
14. Agardh C, Berne C, Östman, J. *Diabetes*. 4:e upplagan. Stockholm: Liber AB; 2010.
15. Mulder, H. *Diabetes Mellitus - ett metabolt perspektiv*. 2:e upplagan. Studentlitteratur; 2012.
16. Cade WT. Diabetes-Related Microvascular and Macrovascular Diseases in the Physical Therapy Setting. *Physical Therapy*. 2008;88(11):1322-1335.
17. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/mesangium> [Internet] [2015-02-02]
18. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2014;18(1):1-14.b
19. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton G a. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3(3):CD002968.
20. Lj O, Am B, M RF, Richter B, Mauricio D, Orozco LJ, et al. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus (Review) Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Collaboration*. 2008;(3):3–5.
21. *Metformin Mylan* [Internet]. Fass; 2015 [2015-02-08]. Hämtad från: <http://www.fass.se/LIF/product?2&userType=2&nplId=20080714000019&docType=3#>
22. Henningsson, R., *Bukspottkörteln, Farmakologi*, ed. Norlén, P. och Lindström, E., Stockholm: Liber AB; 2014. s. 298-309.
23. *Glimepirid Actavis* [Internet]. Fass; 2014 [2015-02-16]. Hämtad från: <http://www.fass.se/LIF/product?27&userType=2&nplId=20050701000261&docType=3>
24. *Forxia* [Internet]. Fass; 2015 [2015-05-20]. Hämtad från: http://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=2Pckj2ILDax4HuXiN6w55RYGqo34Y1_8K0JMsYLZcIEnx8CFeMIG!439920823?userType=0&nplId=20101221000108#side-effects
25. Stiller C. *Dapagliflozin (Forxiga) för vuxna från 18 år med diabetes mellitus typ 2* [Internet]. Stockholm: Janusinfo; 2013 [2015-05-20]. Hämtad från: <http://www.janusinfo.se/Behandling/Nya-lakemedel/Granskning-av-nya-lakemedel/Dapagliflozin-Forxiga-/>

26. Läkemedelsverket. *Granskning av diabetesläkemedel av typen SGLT2-hämmare har inletts* [Internet]. Uppsala; Läkemedelsverket; 2015 [2015-05-20]. Hämtad från: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2015/Granskning-av-diabeteslakemedel-av-typen-SGLT2-hammare-har-inletts/>
27. Alvarsson M , Brismar K. *Diabetes*. Karolinska institutet. Stockholm: 2010.
28. Läkemedelsverket. *Läkemedelsbehandling av typ 2-diabetes* [Internet]. Uppsala; Läkemedelsverket; 2010 [2015-02-27]. Hämtad från: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Sjukdom-och-behandling/Behandlingsrekommendationer---listan/Diabetes-typ-2/>
29. Socialstyrelsen. *Nationella riktlinjer för diabetesvård*. Socialstyrelsen; 2014.
30. Owens DR. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(9):776–85.
31. Meneghini LF. Early insulin treatment in type 2 diabetes: what are the pros? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:0–3.
32. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(5):643–8.
33. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(6):799-812.
34. Riddle MC, Rosenstock J, Vlahjic A, Gao L. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):396–402.
35. Group UKPDS. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Lancet*. 1998;352(Ukpbs 33):837–53.
36. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart J a., Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med*. 2006;23(7):736–42.
37. Rosner M, Hengstschläger M, Ph D. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1761–4.

38. Harrison LB, Adams-Huet B, Raskin P, Lingvay I. β -Cell Function Preservation After 3.5 Years of Intensive Diabetes Therapy. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1406–12.
39. *Diabenes (Klorpropamid)* [Internet]. Fass; 1999 [2015-03-14]. Hämtad från: http://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=AP_00011368
40. Palumbo PJ. The case for insulin treatment early in type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2004;71(5):385–6.
41. Clarke P, Gray a., Legood R, Briggs a., Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: Results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med*. 2003;20(6):442–50.



Linnéuniversitetet

391 82 Kalmar
Tel 0480-446200
info@lnu.se
Lnu.se