

Diabetes mellitus type 2 (DM2)

Årsaker, diagnostikk og behandling

Dagfinn Aarskog 2022



Hva er diabetes type 2?

- **Insulin**
 - Hormon som skilles ut fra bukspyttkjertelen
 - Regulerer kroppens omsetning av karbohydrater (glukose), proteiner og fett.
- **DM2:** Kronisk sykdom som kjennetegnes ved
 - Relativ eller absolutt insulinmangel
 - Dårlig virkning av insulinet som produseres (insulinresistens).
 - Fører til et vedvarende forhøyet blodsukker og forstyrret omsetning av karbohydrater, proteiner og fett.

Årsaker til diabetes type 2

- **Alder:** Økende forekomst med økende alder.
- **Arv:** Mange gener involvert
 - 10 % risiko hvis ingen DM2 i fam. 40 % risiko hvis en forelder har DM2, 80 % risiko hvis begge foreldre har sykdommen.
 - Man arver både en disposisjon og en livsstil.
 - Graden av arvelighet varierer; mange overvektige får ikke DM2, noen slanke får DM2
 - Disposisjonen handler bl.a. om i hvilken grad insulinproduksjonen avtar med økende alder og økende vekt.
- **Overvekt/fedme:**
 - Klart viktigste årsak. 70-80 % av alle med DM2 har KMI > 25.
 - Magefettet er mest skadelig, legger seg i og rundt indre organer og er uttrykk for «kaloriforgiftning».
- **Mangel på fysisk aktivitet:**
 - Aktivitet er vektbegrensende.
 - En treningsøkt kan forbedre insulinvirkningen i opptil 16 timer.
- **Kosthold:**
 - Mye kjøtt, melkefett, alkohol og sukkerholdige desserter/snacks kan utløse DM2 hos slank person.
 - Grønnsaker, frukt og fisk forebygger.

Vektreduksjon og økt fysisk aktivitet forebygger og kan snu utviklingen.

Forekomst

- DM2 debuterer oftest etter 40-års alder, men stadig oftere hos yngre, også hos barn/tenåringer. Forekomsten øker med økende alder.
- Estimat: 316.000-345.000 personer i Norge har diabetes.
Herav utgjør type 2 diabetes ca. 90 % (285.000-310.000)
Av disse antas 60.000 å ha diabetes uten å vite om det, og et tilsvarende antall har forstyrret sukkeromsetning (nedsatt glukosetoleranse/prediabetes).
- De siste 20 årene har det i Norge vært en dobling av antall personer med DM2, men de siste årene er antall nye tilfeller pr. år gått litt ned.
- Innvandrere, særlig fra Asia, har høyere forekomst av DM2 og bidrar til økningen.

Årsaker til økt forekomst

- Negative årsaker
 - Mindre fysisk aktivitet
 - Økt vekt
 - Økt tilgang til dårlig kosthold
- Positive årsaker
 - Vi lever stadig lenger, og bedre behandling gjør at flere lever lenger med sine sykdommer.
 - Helsevesenet er blitt flinkere til å oppdage sykdom inkl. DM2
 - En del medisiner øker sjansen for å få DM2 (kortisonpreparater, antivirale midler, immunhemmende midler)
- Andre årsaker
 - Økt innvandring fra land utenom Europa og Nord-Amerika

Hvordan stilles diagnosen diabetes?



Symptomer

- I tidlig fase er det ingen symptomer.
- Lett til moderat forhøyet blodsukker kan hos mange medføre tretthet, uopplagthet, initiativløshet og depresjon.
- Soppinfeksjoner særlig i underlivet, urinveisinfeksjoner og hudinfeksjoner.
- Ved økende blodsukker utvikles økt vannlatning p.g.a. sukker i urinen, tørste og vekttap.
- Unntaksvis kan blodsukkeret bli så høyt at pasienten blir omtåket eller utvikler koma.

Legeundersøkelsen

- Legen får mistanke om DM2 p.g.a.
 - Overvekt og alder
 - Symptomer på høyt blodsukker
 - Tilfeldig som ledd i rutinemessig blodprøvetaking hos person uten symptomer.
- Diagnosen stilles primært ved måling av glukosylert hemoglobin (HbA1c), som er et indirekte mål på gjennomsnittlig blodsukker de siste 6-12 ukene.

Biokjemisk diagnostikk

- HbA1c høyere enn 48 mmol/mol (6,5 %) i to prøver med minst noen ukers mellomrom, bekrefter diagnosen.

Alternativ diagnostikk:

- Fastende blodsukker $\geq 7,0$ mmol/l i to prøver med noen ukers mellomrom eller
- Glukosebelastning med 2-timers blodsukker $\geq 11,1$ mmol/l etter 75 g glukose p.o. eller
- Tilfeldig påvist blodsukker $\geq 11,1$ mmol/l hos person med klassiske sympt. på høyt blodsukker

Prediabetes (nedsatt glukosetoleranse)

- Fastende blodsukker 6,1-6,9 mmol/l
- HbA1c 43-46 mmol/mol (6,1-6,4 %)
- Glukosebelastning med 2-timersverdi 7,8-11,0 mmol/l

- Personer med prediabetes har økt risiko for hjerte-/karsykdom og 4-5 ganger økt risiko for å få type 2 diabetes
- Personer med prediabetes bør få livsstilsråd som diabetikere og behandling for andre risikofaktorer for hjerte-/karsykdom.

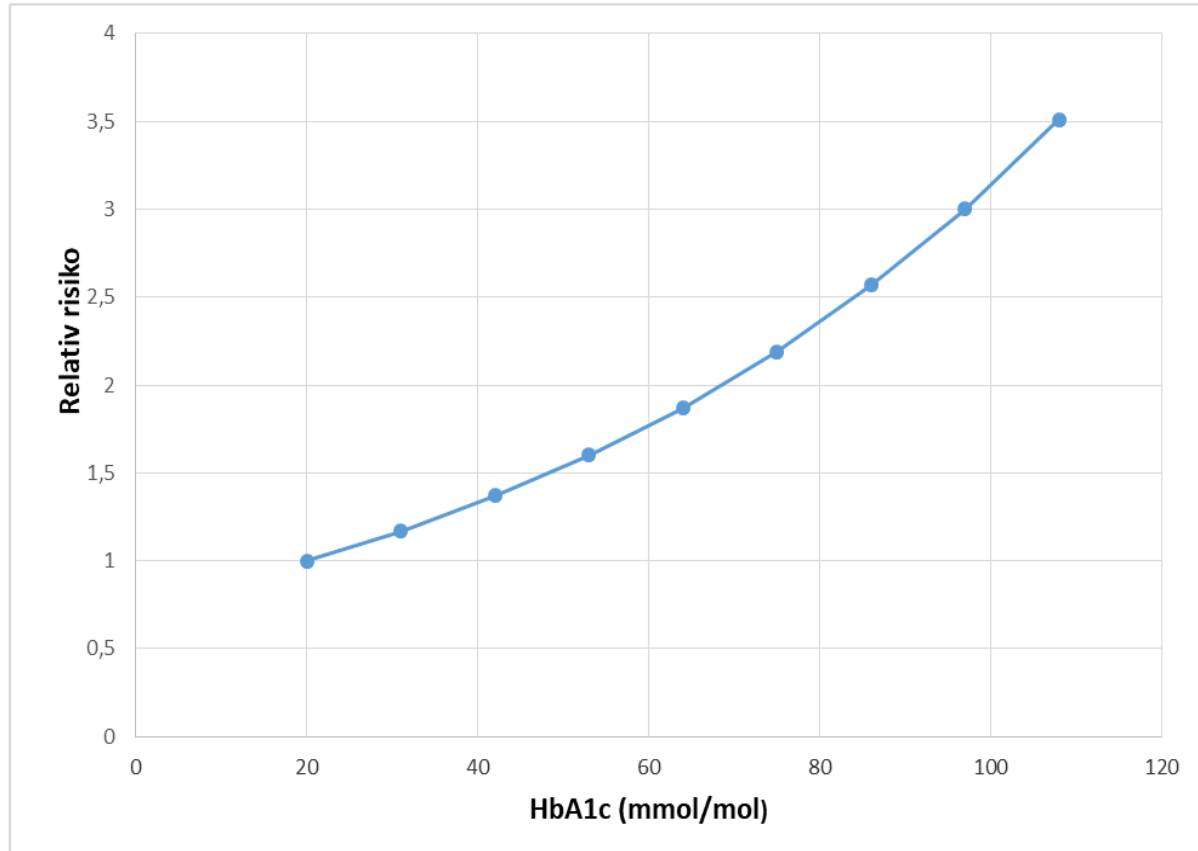
Legeundersøkelsen forts.

- Er pasienten over 30 år gammel, kan blodsukkeret ha vært for høyt i mange år allerede, og legen bør se etter senkomplikasjoner:
 - Mikrovaskulære:
 - Nyrekomplikasjoner
 - Øyekomplikasjoner
 - Nervekomplikasjoner, oftest i føttene
 - Makrovaskulære:
 - Hjerteinfarkt
 - Hjerneslag
 - Dårlig blodsirkulasjon i beina.

Hvorfor behandle høyt blodsukker?

- Kortsiktig: Ta bort symptomer på høyt blodsukker
- Langsiktig: Forebygge økt sykkelighet og dødelighet som følge av senkomplikasjoner.

Sammenhengen mellom HbA1c og relativ risiko for diabetiske senkomplikasjoner



Hjelper det å redusere blodsukkeret?

- Mikrovaskulære kompl. ved DM2 (øyne, nyrer og nerver):
11 mmol/mol (1%-poeng) reduksjon i HbA1c reduserer risiko med 25% over 10 år.
- Makrovaskulære kompl. (hjerte-/karsykdom) ved DM2:
 - Mer usikre effekter av ren blodsukkerreduksjon når behandlingen intensiveres sent i forløpet (= etablert hjerte-/karsykdom og lang karriere med HbA1c høyere enn behandlingsmålene). Men de fleste studiene har vart bare 3-6 år.
 - Trolig reduseres risikoen etter minst 10-20 år. En studie viste at 11 mmol/mol (1%-poeng) reduksjon i HbA1c reduserte risiko for hjerteinfarkt med 15% over 10-20 år.
- For streng blodsukkerreduksjon (HbA1c < 48 (6,5 %)) kan øke risikoen for hjerteinfarkt og rytmeforstyrrelser hos personer som allerede har hjerte-/karsykdom eller nedsatt nyrefunksjon.

Hva betyr dette i praksis?

- Tilstrebe god blodsukkerkontroll på et tidlig tidspunkt i diabetesforløpet for å unngå økt hjerte-/karrisiko.
- God eller dårlig blodsukkerregulering i for eksempel 10 år «huskes» av kroppen og får konsekvenser i minst 20 år, kanskje livet ut.
- Forebyggelse av hjerte-/karsykdom ved type 2-diabetes:
Andre risikofaktorer er hver for seg minst like viktige som blodsukkeret:
 - Blodtrykk
 - Lipider (særlig LDL-kolesterol)
 - Vekt
 - Mosjon
 - Røyking.
- Vektreduksjon og økt fysisk aktivitet er mest effektivt, men ofte også vanskeligst.

Det metabolske syndromet

- Sentral overvekt (= fettlagring i og mellom indre organer)
 - Midje/hofte-forhold $> 0,9$ (menn), $> 0,85$ (kvinner) og/eller
 - KMI $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Insulinresistens og type 2 diabetes mellitus
- Uheldige endringer i fettstoffsiftet (lipider)
 - Fastende triglyserider $> 1,7$
 - HDL $< 0,9$ (menn), $< 1,0$ (kvinner)
- Høyt blodtrykk ($> 140/90$)
- Økt fare for hjerte-/karsykdommer

Behandling av DM2

1. Egeninnsats og livsstil:

Er hjørnesteinen i behandlingen, både for å redusere risikoen for senkomplikasjoner og for å redusere blodsukkeret:

- Røykeslutt! Reduserer hjerte-/karrisikoen betydelig (uten å påvirke blodsukkeret)
- Vektreduksjon
- Kostholdsendringer
- Økt fysisk aktivitet, minst 2 ½ time pr. uke, ingen øvre grense.
- Egenmåling av blodsukker

2. Medisiner mot høyt kolesterol, høyt blodtrykk og høyt blodsukker

Kolesterolsenkende medisiner

- Beskytter mot hjerte-karsykdom
- Statiner til alle med DM og:
 - Alder 40-80 år uten kjent hjerte-/karsykdom og LDL-kolesterol $\geq 2,5$
eller
 - Alder 40-80 år med kjent hjerte-/karsykdom og LDL-kolesterol $\geq 1,8$.
eller
 - Alder 18-40 år med kjent hjerte-/karsykdom eller annen økt risiko for hjerte-/karsykdom (fam. forekomst, ekstra høyt LDL-kolesterol, røyking).

Blodtrykksmedisiner

- Ved BT > 140/90
- Reduserer risiko for hjerte-karsykdom
- Bidrar sammen med blodsukkerreduksjon til å forebygge komplikasjoner i øyne, nyrer og nerver.

Blodsukkersenkende behandling:

- Individuelle behandlingsmål som avhenger av:
 - Alder og forventet levetid
 - Vekt
 - Diabetesvarighet
 - Diabeteskomplikasjoner
 - Annen sykdom
 - Egne ønsker
 - Evne til å etterleve de råd som gis
 - Bivirkninger av medisiner.
- Individuelle metoder for å nå målene.
- Nye medisiner har gitt større mulighet for å tilpasse behandlingen til hver enkelt pasient.

Behandlingsmål blodsukker bør individualiseres

(Helsedirektoratet 2016):

- HbA1c omkring 53 mmol/mol (7,0 %):
 - Generelt mål som vil gjelde de fleste.
Tilsvarende gjennomsnittlig blodsukker 8,3-8,9.
 - Fastende blodsukker 4-7
 - Blodsukker 4-10 to timer etter påbegynt måltid
- HbA1c omkring 48 mmol/mol (6,5 %):
 - Nyopptaget diabetes type 2, yngre og ukompliserte tilfeller.
- HbA1c 53-64 mmol/mol (7,0-8,0 %):
 - Pasienter med lang sykdomsvarighet og flere helseproblemer, særlig nedsatt nyrefunksjon, hjertesykdom og risiko for lavt blodsukker (hypoglykemi)
- HbA1c 64-75 mmol/mol (8,0-9,0 %) eller høyere :
 - Pasienter med begrensede leveutsikter, der behandlingsmålet er symptomfrihet: Fravær av hypoglykemi og symptomgivende hyperglykemi, dvs blodsukker ca. 5-14.

Blodsukkersenkende medisiner



Metformin (=Glucophage)

- Vanlig førstevalg, særlig hos overvektige type II diabetikere (KMI > 27)
- Redusert dødelighet, uavhengig av blodsukkerreduksjonen? (36 % i UKPDS 1998)
- Lang erfaring, billig
- Reduserer HbA1c 11-22 mmol/mol (1-2 %-poeng)
- Gir ikke for lavt blodsukker
- Gir ikke vektøkning
- Ulemper:
 - Bivirkninger mage/tarm
 - Mangel på vitamin B12 og folsyre, som bør kontrolleres årlig
 - Forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon/alkoholisme: Reduser dosen eller unngå helt.
 - Må nulles 2-3 dager før røntgenkontrast

Preparatvalg etter metformin

	Preparat-eksempler	%-poeng redusert HbA1c	Risiko for lavt blodsukker	Vektendring (kg)
Sulfonylurea	<u>Amaryl</u> , <u>Glimepirid</u> , Mindiab	1,0-2,0	30 % av pasientene	1-4 kg opp
DPP4-hemmere	<u>Januvia</u> , Galvus, Trajenta, Onglyza	0,5-1,5	Liten/ingen	Nøytral
GLP-1-reseptoragonister (sprøyter)	Byetta, Bydureon, Lyxumia, <u>Victoza</u> Trulicity Ozempic	0,5-2,0	Liten/ingen	1-4 kg ned
SGLT2-hemmere	<u>Forxiga</u> <u>Jardiance</u> Invokana Steglatro	0,5-1,0	Liten/ingen	2-3 kg ned
Insulin (sprøyter)		Ubegrenset	Stor	Økning

Sulfonylurea (Amaryl, Glimepirid, Mindiab)

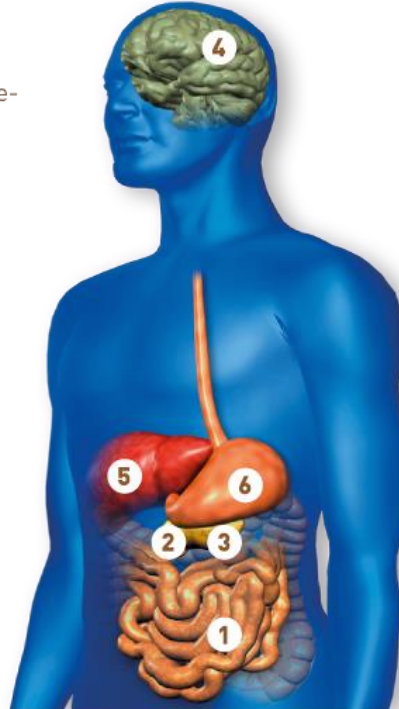
- Fordeler:
 - Lang erfaring, billig, godt tolerert
 - Reduserer HbA1c 11-22 mmol/mol (1-2 %-poeng)
- Svakheter/ulempes:
 - Kan gi for lavt blodsukker
 - Kan føre til vektøkning
 - Ved nyresvikt er det lengre virketid og økt risiko for lavt blodsukker

Preparatvalg etter metformin

	Preparat-eksempler	%-poeng redusert HbA1c	Risiko for lavt blodsukker	Vektendring (kg)
Sulfonylurea	<u>Amaryl</u> , <u>Glimepirid</u> , Mindiab	1,0-2,0	30 % av pasientene	1-4 kg opp
DPP4-hemmere	<u>Januvia</u> , Galvus, Trajenta, Onglyza	0,5-1,5	Liten/ingen	Nøytral
GLP-1-reseptoragonister (sprøyter)	Byetta, Bydureon, Lyxumia, <u>Victoza</u> Trulicity <u>Ozempic</u>	0,5-2,0	Liten/ingen	1-4 kg ned
SGLT2-hemmere	<u>Forxiga</u> <u>Jardiance</u> Invokana Steglatro	0,5-1,0	Liten/ingen	2-3 kg ned
Insulin (sprøyter)		Ubegrenset	Stor	Økning

Inkretinhormonet GLP-1

- 1 GLP-1-sekresjonen øker etter inntak av mat**
- 2 β -cellene:** GLP-1 fører til glukose-avhengig insulinsekresjon
- 3 α -cellene:** GLP-1 reduserer glukagonsekresjonen etter måltid



- 4 Hjernen:** GLP-1 øker metthetsfølelsen og reduserer appetitten
- 5 Lever:** ↓ Glukagon reduserer hepatisk glukoseproduksjon
- 6 Magesekken:** GLP-1 forsinket gastrisk tømning

Adaptert fra Flint A, et al. J Clin Invest. 1998;101:515-520. Adaptert fra Larsson H, et al. Acta Physiol Scand. 1997;160:413-422.; Adaptert fra Nauck MA, et al. Diabetologia. 1996;39:1546-1553. Adaptert fra Drucker DJ. Diabetes. 1998;47:159-169.

Figur 5 Fysiologiske effekter av inkretinhormonet GLP-1. GLP-1 skilles ut etter inntak av mat. GLP-1 stimulerer insulinsekresjonen og hemmer glukagonsekresjonen på en glukoseavhengig måte. Videre forsinkes tømningen av magesekken, metthetsfølelsen øker og appetitten reduseres.

DPP4-hemmere (Januvia, Galvus, Trajenta, Onglyza)

- **Fordeler:**
 - Tabletter
 - Blodsukkersenkende effekt:
Reduserer HbA1c ca. 5-9 mmol/mol (0,5-1,0 %-poeng)
 - Gir ikke vektøkning
 - Lite bivirkninger
 - Langtids sikkerhetsstudier viser verken økt eller redusert risiko for hjerteinfarkt/hjerneslag/død sammenliknet med placebo (d.v.s. trygt å bruke).
- **Ulemper:**
 - Liten blodsukkerreduksjon
 - Behov for dosereduksjon ved nedsatt nyrefunksjon (unntak: Trajenta)
 - Mulig økt fare for betennelse i bukspyttkjertelen
 - Kan gi elveblest i kombinasjon med visse blodtrykksmidler (ACE-hemmere og AT2-blokkere)

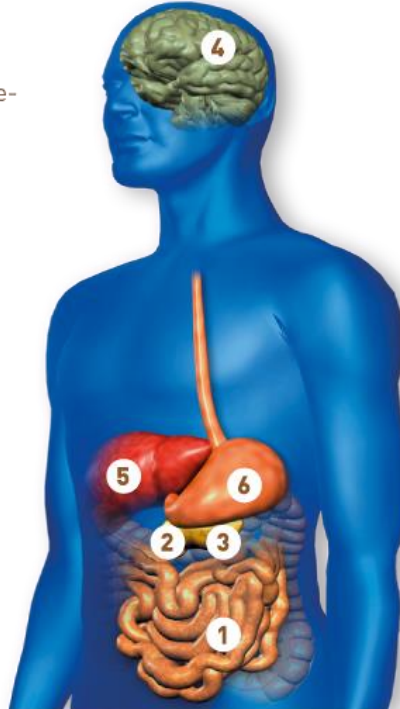
Preparatvalg etter metformin

	Preparat-eksempler	%-poeng redusert HbA1c	Risiko for lavt blodsukker	Vektendring (kg)
Sulfonylurea	<u>Amaryl</u> , <u>Glimepirid</u> , Mindiab	1,0-2,0	30 % av pasientene	1-4 kg opp
DPP-4-hemmere	<u>Januvia</u> , Galvus, Trajenta, Onglyza	0,5-1,5	Liten/ingen	Nøytral
GLP-1-reseptoragonister (sprøyter)	Byetta, Bydureon, Lyxumia, <u>Victoza</u> Trulicity <u>Ozempic</u>	0,5-2,0	Liten/ingen	1-4 kg ned
SGLT2-hemmere	<u>Forxiga</u> <u>Jardiance</u> Invokana Steglatro	0,5-1,0	Liten/ingen	2-3 kg ned
Insulin (sprøyter)		Ubegrenset	Stor	Økning

Inkretinhormonet GLP-1

- 1 GLP-1-sekresjonen øker etter inntak av mat**
- 2 β -cellene:** GLP-1 fører til glukose-avhengig insulinsekresjon
- 3 α -cellene:** GLP-1 reduserer glukagonsekresjonen etter måltid

Adaptert fra Flint A, et al. J Clin Invest. 1998;101:515-520. Adaptert fra Larsson H, et al. Acta Physiol Scand. 1997;160:413-422.; Adaptert fra Nauck MA, et al. Diabetologia. 1996;39:1546-1553. Adaptert fra Drucker DJ. Diabetes. 1998;47:159-169.



- 4 Hjernen:** GLP-1 øker metthetsfølelsen og reduserer appetitten
- 5 Lever:** ↓ Glukagon reduserer hepatisk glukoseproduksjon
- 6 Magesekken:** GLP-1 forsinket gastrisk tømning

Figur 5 Fysiologiske effekter av inkretinhormonet GLP-1. GLP-1 skilles ut etter inntak av mat. GLP-1 stimulerer insulinsekresjonen og hemmer glukagonsekresjonen på en glukoseavhengig måte. Videre forsinkes tømningen av magesekken, metthetsfølelsen øker og appetitten reduseres.

GLP-1-reseptoragonister (Victoza, Byetta, Trulicity, Ozempic)

- Fordeler:
 - Reduserer HbA1c 11-16 mmol/mol (1,0-1,5 %-poeng)
 - Gir sjelden hypoglykemi
 - Kan medvirke til vektningang:
2-4 kg over 3-6 mndr.
 - Dokumentert redusert risiko for å dø av hjerte-/karsykdom hos pasienter med kjent hjerte-/karsykdom, uavhengig av den blodsukkersenkende effekten.

GLP-1-reseptoragonister (Victoza, Byetta, Trulicity, Ozempic)

- Ulemper:
 - Kvalme i begynnelsen, som regel mild og oftest forbigående
 - Skal ikke brukes ved alvorlig nyresvikt
 - Mulig økt risiko for betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- Kun som injeksjon (inntil videre):
 - Peroral semaglutid (Rybelsus (=Ozempic)) har i studier vist tilsvarende effekt som subcutan GLP-1-reseptoragonist
 - Foreløpig ikke på blå resept.

Preparatvalg etter metformin

	Preparat-eksempler	%-poeng redusert HbA1c	Risiko for lavt blodsukker	Vektendring (kg)
Sulfonylurea	<u>Amaryl</u> , <u>Glimepirid</u> , Mindiab	1,0-2,0	30 % av pasientene	1-4 kg opp
DPP-4-hemmere	<u>Januvia</u> , Galvus, Trajenta, Onglyza	0,5-1,5	Liten/ingen	Nøytral
GLP-1-reseptoragonister (sprøyter)	Byetta, Bydureon, Lyxumia, <u>Victoza</u> Trulicity <u>Ozempic</u>	0,5-2,0	Liten/ingen	1-4 kg ned
SGLT2-hemmere	<u>Forxiga</u> <u>Jardiance</u> Invokana Steglatro	0,5-1,0	Liten/ingen	2-3 kg ned
Insulin (sprøyter)		Ubegrenset	Stor	Økning

SGLT2-hemmere (Forxiga, Jardiance, Invokana)

- Forårsaker sukkerlekkasje til urinen og dermed lavere blodsukker
- Blodsukkerreduserende effekt
 - Reduksjon HbA1c ca. 5 mmol/mol (0,5 %-poeng)
- Gir ikke hypoglykemi
- Kan gi vektneidgang: 2-3 kg over 3-6 mndr
- Svakt blodtrykksreduserende
- Studier tyder på gunstige virkninger uavhengig av blodsukkerreduksjonen, også hos personer uten diabetes:
 - Redusert risiko for død og tidlig død ved kjent hjerte-/karsykdom
 - Gunstige effekter ved hjertesvikt
 - Beskytter mot nyresvikt og forverring av nyresvikt.
 - Den blodsukkensenkede effekten forsvinner ved nyresvikt, men hjerte og nyrer beskyttes likevel.

Preparatvalg etter metformin

	Preparat-eksempler	%-poeng redusert HbA1c	Risiko for lavt blodsukker	Vektendring (kg)
Sulfonylurea	<u>Amaryl</u> , <u>Glimepirid</u> , Mindiab	1,0-2,0	30 % av pasientene	1-4 kg opp
DPP-4-hemmere	<u>Januvia</u> , Galvus, Trajenta, Onglyza	0,5-1,5	Liten/ingen	Nøytral
GLP-1-reseptoragonister (sprøyter)	Byetta, Bydureon, Lyxumia, <u>Victoza</u> Trulicity <u>Ozempic</u>	0,5-2,0	Liten/ingen	1-4 kg ned
SGLT2-hemmere	<u>Forxiga</u> <u>Jardiance</u> Invokana Steglatro	0,5-1,0	Liten/ingen	2-3 kg ned
Insulin (sprøyter)		Ubegrenset	Stor	Økning

Insulinbehandling ved diabetes type 2

Middels langtidsvirkende insulin (NPH-insulin) er i retningslinjene et andrevalg etter Metformin, på lik linje med sulfonylurea, DPP4-hemmere, GLP1-analoger og SGLT2-hemmere

NPH-insulin (Insulatard, Humulin NPH) velges:

- Når man ikke har nådd behandlingsmålene med annen blodsukkersenkende behandling
- Når det er bivirkninger ved behandling med andre blodsukkersenkende midler
- Når annen sykdom eller medisiner vanskeliggjør glukosekontroll, som:
 - steroidbehandling
 - nyresvikt
 - pankreatitt
 - annen akutt sykdom
- Når det er betydelig forhøyet blodsukker og høy HbA1c;
 - fastende glukose > 15
 - HbA1c > 86 mmol/mol (10,0 %)
 - ved behov for å senke HbA1c > 22 mmol/mol (2,0 %-poeng)
- Start med 6-14 E, evt. noe høyere ved høye fastende glukoseverdier og overvekt. Gis om kvelden hvis fastende blodsukker er forhøyet (vanligst). Dosejustering med 2-3 dagers mellomrom til behandlingsmålet er nådd.

Ved oppstart av insulin:

- Middels langtidsvirkende insulin doseres 1 eller 2 ganger daglig. Tillegg av hurtigvirkende insulin til måltid (individuell).
- Sulfonylurea bør seponeres for å redusere risiko for hypoglykemi (lavt blodsukker)
- Metformin, DPP4-hemmer, GLP-1-reseptoranalogue eller SGLT2-hemmer kan beholdes.

Preparat og kombinasjoner velges ut fra

- HbA1c/ hvor stor blodsukkerreduksjon som er nødvendig
- Vekt (BMI)
- Bivirkningsprofil
- Diabetesvarighet og diabeteskomplikasjoner, særlig nyresvikt og hjerte-/karsykdom
- Yrke (bl.a. sjåfør)
- Alder/ forventet levetid
- Pasientens egne ønsker

Midler med fordeler uavhengig av den blodsukkersenkende effekten (hjerteinfarkt, hjertesvikt, hjerneslag, nyrebeskyttende virkning, død)

- Metformin (død)?
- GLP-1-analoger (hjerte, hjerne, død)
- SGLT2-hemmere (hjerte, nyre, død)