



FARMAKOLOGISK BEHANDLING AF **TYPE 2-DIABETES**

Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)
og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2022

Kolofon

Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

– Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)
og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

Copyright© Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Endokrinologisk Selskab (DES), 2022
3. udgave, 1. rev. 2023.

ISBN (PDF-Format): 978-87-91244-28-5

ISBN (elektronisk version): 978-98-91244-27-8

Vejledningen er udarbejdet af:

Fra Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

Jette Kolding Kristensen

Morten Charles

Lars Jørgen Hansen

Gitte Krogh Madsen

Dorte Navntoft

Morten Sig Jensen

Fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

Katrine Bagge Hansen

Morten Bjerregaard-Andersen

Leif Breum

Urd Kielgast,

Vanja Kosjerina

Jens Meldgaard Bruun

Anna Pietraszek

Peter Rossing

Jørgen Rungby

Tina Schou Andersen

Ole Snorgaard

Jacob Volmer Stidsen

Esben Søndergaard

Søren Tang Knudsen

Fra Forum for Yngre Almenmedicinere (FYAM)

Kirubakaran Balasubramaniam

Indhold

Farmakologisk behandling af type 2-diabetes	4
Indledning	5
Farmakologisk behandling af hyperglykæmi	9
Insulinbehandling	15
Farmakologisk behandling af blodtryk	19
Farmakologisk behandling af albuminuri og nedsat nyrefunktion	21
Farmakologisk behandling af dyslipidæmi	23
Antitrombotisk behandling	25
APPENDIX: Farmakologisk behandling af specielle grupper	26
Patienter med diabetes og nyresygdom	28
Patienter med diabetes og svær overvægt	30
Patienter med diabetes og fremskreden alder	32
Patienter med psykisk sygdom og risiko for diabetes	35
Glukokortikoidbehandling og diabetes	37
Referencer	40

Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

Fælles retningslinje fra Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM), 2022

Katrine Bagge Hansen², Jette Kolding Kristensen¹, Kirubakaran Balasubramaniam³, Morten Bjerregaard-Andersen², Leif Breum², Morten Charles¹, Lars Jørgen Hansen¹, Urd Kielgast², Vanja Kosjerina², Gitte Krogh Madsen¹, Jens Meldgaard Bruun², Dorte Navntoft¹, Anna Pietraszczek², Peter Rossing², Jørgen Rungby², Tina Schou Andersen², Morten Sig Jensen¹, Ole Snorgaard², Jacob Volmer Stidsen², Esben Søndergaard², Søren Tang Knudsen²

Disse retningslinjer for den farmakologiske behandling af type 2-diabetes (T2DM) er resultatet af et samarbejde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). Det er 3. revision af de nationale retningslinjer, som selskaberne udgav første gang i 2011 i et samarbejde med Institut for Rationel Farmakoterapi (1, 2).

De fælles anbefalinger vil indgå som en naturlig delmængde af de respektive selskabers behandlingsvejledninger, som vil blive opdateret parallelt.

Behandling af type 2-diabetes er fortsat et område i rivende udvikling. Der er siden sidste revision tilkommet væsentlig evidens fra randomiserede undersøgelser, som på centrale punkter har ændret vores algoritme for den farmakologiske behandling for en række af patienterne med type 2-diabetes. Denne retningslinje har derfor undergået en mere gennemgribende revision sammenlignet med den sidste. Fremadrettet vil regelmæssig revision med 2-3 års mellemrum fortsat være påkrævet.

Det har ligget udenfor arbejdsgruppens kommissorium og resurser at basere revisionen på en selvstændig systematisk litteraturgennemgang inden for vejledningens mange områder. Vejledningen bygger derfor på evidensbaserede konsensusrapporter. Det drejer sig om det europæiske (EASD) og amerikanske (ADA) diabetesselskabs fælles *Consensus Report* vedrørende behandling af type 2-diabetes (3, 4), den systematiske gennemgang i baggrundnotatet bag den seneste udgave af Den Nationale Rekommandationsliste, IRF 2020 (5), Medicinrådets systematiske gennemgang af udvalgte problemstillinger, 2021 (6), udvalgte nyere GRADE-baserede vejledninger og originalartikler samt arbejdsgruppens samlede viden og erfaring.

For at øge læsbarheden er en traditionel gennemgang af centrale studier og direkte kildehenvisninger i rekommandationsafsnit undladt til fordel for en fremhævelse af anbefalingerne.

1 Dansk Almen Medicinsk Selskab (DSAM)

2 Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

3 Forum for Yngre Almenmedicinere (FYAM)

Indledning

Vi forsøger i denne vejledning at give evidens-baserede retningslinjer for behandling af type 2-diabetes. Risikoen for hjerte-kar-sygdom er central i forhold til den øgede sygdomsbyrde og dødelighed blandt patienter med type 2-diabetes. Muligheden for at reducere denne risiko og forbedre livskvaliteten er helt central for behandlingsstrategien. Sygdommen udviser imidlertid stor diversitet, og en lang række faktorer er af betydning i vurderingen af patienten og i valg af behandlingstilbud. Der er derfor generel enighed om, at behandlingen af type 2-diabetes ikke kun skal være evidensbaseret men også personcentreret og baseret på fælles beslutning om behandlingsmål og behandlingsstrategi. Den potentielle kompleksitet i dette er skitseret i figur 1, som er inspireret af og oversat fra *ADA/EASD Consensus Report* (3). Ud over de faktuelle risikofaktorer (se nedenfor under 'far-

makologisk behandling'), der kan anvendes til at stratificere patienterne, er psykisk og somatisk komorbiditet, motivation, adhærens samt kulturelle og socioøkonomiske forhold væsentlige for et fælles mål og succes af behandlingen.

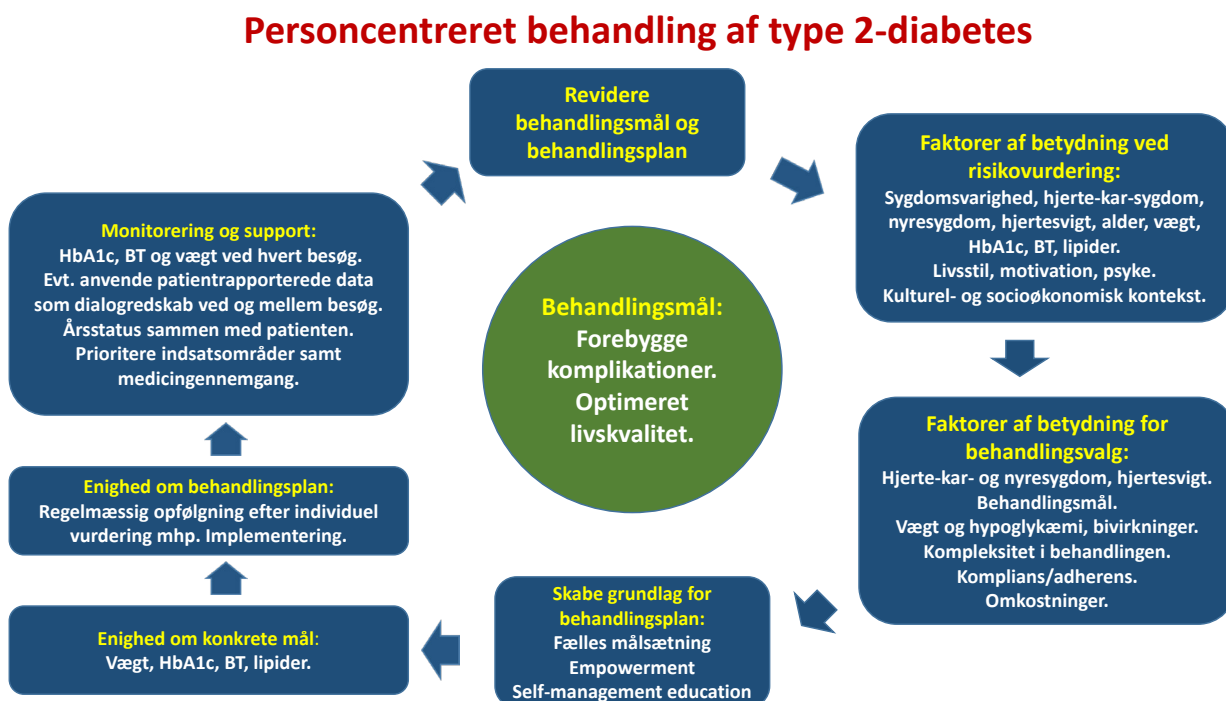
Livsstilsintervention

Livsstilsintervention består af:

- sygdomsspecifik patientuddannelse:
 - viden og kunnen
 - mestringsevne ('self-management')
- ernærings- og diætbehandling
- rådgivning/program for fysisk aktivitet
- rygeafvænning.

Det er grundlæggende vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse inklusive støtte til kostmønstre

FIGUR 1. Oversigt over personcentreret behandling af type 2-diabetes. Frit oversat og inspireret af ADA/EASD Consensus Report, 2018.



Frit efter ADA/EASD-konsensusrapport 2018

ning, ernærings- og diætbehandling og råd om eller program for øget fysisk aktivitet. Målet er en styrkelse af mestringssevnen og en ændring af en uhensigtsmæssig levevis.

Hos nogle patienter har en omlægning af en uhensigtsmæssig livsstil ofte stor effekt på den glykæmiske kontrol, de kardiovaskulære risikofaktorer og behovet for farmakologisk behandling (9-11). Især ved en intensiv indsats i de første år efter debut, vil man hos mange kunne opnå en markant bedring af den glykæmiske regulation, hvis der opnås et stort vægttab (5-15 %) (9).

Evidensen for effekt på hovedsagelig glukose-niveauet af livsstilsintervention er gennemgået systematisk af Sundhedsstyrelsen i en national klinisk retningslinje (12). Den anbefaler, at patienter med type 2-diabetes tilbydes en sammenhængende, enten individuelt tilrettelagt eller gruppebaseret, livsstilsintervention frem for en ad hoc-indsats. Der bør henvises til ernærings- og diætvejledning ved diætist frem for kostråd samt et træningsforløb frem for motionsråd. Patientuddannelsen bør være baseret på styrkelse af patientens egenomsorg ("self-management"). Herudover er der nogen evidens for at tilbyde specielle, skræddersyede tilbud til særligt sårbare grupper, herunder etniske minoriteter. Desuden bør rygeafvænning tilbydes alle rygere. Henvisning til et kommunalt rygestoptilbud anbefales.

Trods den dokumenterede effekt af livsstilsintervention er det erfaringsmæssigt en vanskelig opgave at opnå resultater for hele populationen af patienter med type 2-diabetes. En anden udfordring er at finde brugbare tilbud, som kan understøtte fastholdelsen af en ændret livsstil.

Livsstilsinterventionen, som beskrevet i regionale forløbsprogrammer, tilbydes i alle kommuner.

Tilbud kan tilgås via SOFT-portalen (<https://www.sundhed.dk/borger/guides/sundhedstilbud>). Alle patienter med type 2-diabetes bør opfordres til deltagelse i disse gruppebaserede rehabiliteringsforløb. Patienten kan selv henvende sig eller henvises fra almen praksis eller fra hospitalerne. Ved henvisning fra almen praksis eller hospital vil patienten initialt blive

kontakten fra kommunen mhp. en afklarende samtale i kommunen. I den afklarende samtale tilrettelægges kommunen et gruppebaseret eller individuelt forebyggelsestilbud med udgangspunkt i borgerens funktionsevne, sygdomssituation og motivation. Er et kommunalt rehabiliteringsforløb ikke gennemførligt, eller ønsker patienten ikke dette, bør livsstilsinterventionen søges gennemført individuelt. Hospitalerne har rehabiliteringstilbud tilpasset deres målgrupper, disse tilbud er tit individuelle frem for gruppebaserede.

Farmakologisk behandling

En personcentreret tilgang til behandlingen af type 2-diabetes betyder, at patientens præferencer, motivation, psykosociale forhold m.m. altid spiller en afgørende rolle ved planlægning af behandlingen. Mange ønsker eksempelvis at afprøve effekten af livsstilsændring inden initiering af metformin, og patientens økonomi spiller en væsentlig rolle for 2. og 3. valget efter metformin. Desuden er forekomsten af bivirkninger en af flere væsentlige faktorer af betydning for kompliance og adhærens til behandlingen.

Trods disse forhold bør man tilstræbe at informere om og tilbyde den evidensbaserede farmakologiske behandling, som er mest gunstig for prognosen, og som reducerer risikoen for udvikling eller forværring af mikro- og makrovaskulære komplikationer. Dette er opsummeret nedenfor og behandles desuden indgående i de følgende afsnit.

Den risikostratificering, som er grundlaget for valg af behandling og behandlingsmål, omfatter faktorer af betydning for udvikling og progression af mikrovaskulære komplikationer (se nedenfor) og kardiovaskulære risikofaktorer.

C. De kardiovaskulære risikofaktorer omfatter:

- over 3 af følgende faktorer:
 - alder > 60 år
 - mandligt køn
 - familiær disposition til tidlig debut af kardiovaskulær sygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder)
 - dysreguleret hypertension > 130/80 mmHg trods behandling

- dyslipidæmi LDL > 1,8 mmol/l trods behandling
- rygning ≥ 10 pakkeår.

Den samlede behandling af type 2-diabetes omfatter således:

- Livsstilsintervention som basisbehandling uanset den videre farmakologiske behandling
- Farmakologisk behandling:
 - Behandling af hyperglykæmi
 - Behandling af blodtryk og albuminuri
 - Behandling af dyslipidæmi
 - Antitrombotisk behandling.

Rationale for forebyggende behandling af: Mikrovaskulære komplikationer

Glukoseniveauet (målt med HbA1c) er den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer (øjen-, nyre- og nervekomplikationer). Risikoen stiger eksponentielt med stigende HbA1c over tid. Sammenlignet med HbA1c på 48-58 mmol/mol er risikoen for komplikationer øget ca. 3 gange ved HbA1c på 70-80 mmol/mol og ca. 6 gange ved HbA1c på 90-100 mmol/mol.

Rygestop er vigtig i forebyggelsen af progressionen af mikrovaskulære komplikationer. Hvad angår diabetisk nefropati, er der desuden evidens for, at nogle af de glukosesænkende lægemidler har en nyrebeskyttende effekt, som ligger ud over den glukosesænkende effekt.

Antihypertensiv behandling forebygger progressionen af diabetisk øjensygdom samt udvikling og progression af diabetisk nyresygdom.

Makrovaskulære komplikationer

Type 2-diabetes er ofte ledsaget af dyslipidæmi og hypertension, som bidrager til en høj kardiovaskulær risiko. Der er evidens for, at lipidsænkende behandling og farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelsen reducerer denne risiko, både hvis der er erkendt hjerte-kar-sygdom (sekundær prævention), eller hvis den samlede risiko vurderet ud fra lipideniveau, blodtryk, forekomst af mikroalbuminuri, rygning, køn, arvelig disposition m.m. er høj (primær prævention).

Antitrombotisk behandling (f.eks. acetylsalicylsyre) reducerer risikoen for død hos patienter med kendt hjerte-kar-sygdom.

En systematisk og intensiv livsstils- og farmakologisk behandling af alle risikofaktorerne hos patienter med øget proteinudskillelse i urinen (mikroalbuminuri) reducerer mortaliteten og risikoen for både hjerte-kar-sygdom og mikrovaskulære komplikationer.

Sammenlignet med behandling af hypertension og dyslipidæmi er betydningen af behandlingen af glukoseniveauet for udviklingen og progressionen af hjerte-kar-sygdom mere uklar. God blodsukkerkontrol opnået hurtigt efter sygdomsdebut er associeret med en mindsket kardiovaskulær risiko på lang sigt. Omvendt kan en tilsigtet farmakologisk nær-normalisering af glukoseniveauet med mange lægemidler sent i et kompliceret sygdomsforløb være ledsaget af øget risiko. Derfor bør det glykæmiske behandlingsmål individualiseres som skitseret i afsnittet "Farmakologisk behandling af hyperglykæmi".

Ydermere har de senere års forskning vist, at behandling med sodium glucose co-transporter (SGLT-2-hæmmere) og de fleste markedsførte glucagon like peptide-1 receptor agonister (GLP-1 RA) er ledsaget af en reduceret kardiovaskulær risiko, der ikke er relateret til den glukosesænkende virkning.

Størrelsen af denne kardiovaskulære risikoreduktion ved intensiv behandling af risikofaktorerne og tilvalg af SGLT-2-hæmmere eller GLP-1 RA i den glukosesænkende behandling afhænger af den ovenfor anførte risikostratificering af patienten. Jo højere risiko, jo større absolut risikoreduktion.

Visitation og tværsektorielt samarbejde

Som udgangspunkt og i henhold til gældende overenskomst udredes og behandles type 2-diabetespatienten i almen praksis. Hvornår behandlingen er så kompleks eller risikoen så stor, at regelmæssig kontrol i hospitalssektoren bør anbefales, er formuleret i regionale visitationskriterier. Hensynet til patientens præferen-

cer, sammenhængen i forløbet og uensartede kompetencer i praksis gør, at disse kriterier er vejledende. Til dette er det afgørende, at der er let adgang til specialistrådgivning og vidensdeling, samt at der er samarbejdsrelationer med den kommunale rehabilitering og en lokal organisation, der sikrer fælles målsætninger og kompetenceudvikling.

Den nonkompliance patient

På trods af en personcentreret tilgang opnår en ikke ubetydelig andel af patientpopulationen ikke de anbefalede behandlingsmål. En forklarende faktor kan være generelt dårlig kompliance og/eller svigtende adhærens til den aftalte behandling. Dette har potentielt store konsekvenser, herunder flere komplikationer, højere dødelighed, større omkostninger for sundhedsvæsenet m.m.

Der er imidlertid mange årsager til dårlig compliance: Glemsomhed, manglende forståelse for konsekvenserne af manglende behandling (både på kort og længere sigt), nervøsitet over for bivirkninger (inklusive hypoglykæmi), betydende komorbiditet, sproglige og kulturelle barrierer, dårlig økonomi, nåleskræk ved injektionsbehandling, at behandlingen forekommer for kompleks (f.eks. mange forskellige præparater) samt gradvis udmattelse over at varetage behandlingen ("diabetes fatigue").

I behandlingen af den nonkompliance patient er det afgørende at identificere og afdække baggrunden for den manglende compliance. Hvis det drejer sig om simpel glemsomhed, kan dosisæsker, medicin-app eller medicinlægning (f.eks. til insulin morgen frem for aften eller kombinationspræparater) være en løsning. Hvis økonomien er afgørende, kan det være nødvendigt at omlægge til billigere medicin, f.eks. sulfonylurinstof. Hvis den manglende compliance omvendt bunder i patientens bevidste eller ubevidste modstand mod behandlingen, er det den sundhedsprofessionelles opgave igennem en øget patientinddragelse og fælles beslutningstagning at søge at ændre dette.

Der er evidens for, at patientinddragelse har en stor betydning. Velinformerede patienter udviser større compliance, større tilfredshed med

behandlingen og bedre behandlingsresultater. Derudover er god læge-patient-kommunikation positivt associeret til forbedrede behandlingsresultater. Den måde, den lægelige samtale struktureres, og informationen præsenteres, har betydning for, om patienter reelt får medindflydelse på egen behandling.

Fælles beslutningstagning er en behandlingsbeslutningsmodel, der tager udgangspunkt i, at lægen formidler medicinsk viden til patienten, og at patientens perspektiver og præferencer inddrages i den kliniske samtale. Patientpræferencer forstås som de forhold i patientens liv, der afgør, hvad der vil være den bedste behandling for lige netop ham/hende, såvel som vedkommendes egen afvejning af, hvad der vægter mest (f.eks. at kunne beholde jobbet som lastbilchauffør, fremtidig risiko eller bivirkninger her og nu). Fælles beslutningstagning lægger således op til, at patienter tager del i og får øget indflydelse på de behandlingsmæssige beslutninger og således øget compliance til behandlingen.

Endvidere er det velkendt, at behandlingscompliance er lavere i patientpopulationer med psykosociale udfordringer. Derfor er et særligt, ofte tværfagligt forankret, fokus på og støtte til den skrøbelige patient nødvendig for at højne compliance, bedre behandlingsresultaterne og på samfundsmæssigt plan skabe mere lighed i sundhed.

For den ældre patient kan kognitiv svækkelse med glemsomhed og forvirring, synsproblemer, dårlig økonomi, praktiske problemer med f.eks. blisterpakninger, der kan være svære at åbne, synkevanskeligheder mv. alle være faktorer, der bidrager til manglende compliance. Det anbefales i særlig grad til denne patientgruppe at anvende enkle regimer (højst medicin 2 x dagligt) og sørge for skriftlig information til den ældre patient, samt evt. pårørende og hjemmesygeplejen.

Farmakologisk behandling af hyperglykæmi

Rationale for behandling

Som nævnt i indledningen er glukoseniveauet den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer (øjen-, nyre- og nervekomplikationer (1)).

Tidlig etablering af god glykæmisk kontrol er sammen med antihypertensiva og statinbehandling medvirkende til at reducere den langsigtede risiko for makrovaskulære komplikationer. Ydermere har senere års introduktion af særligt **sodium glucose co-transporter (SGLT-2-hæmmere)** og **glucagon like peptide-1 receptor agonister (GLP-1 RA)** vist organbeskyttende effekter i forhold til både nyre- og hjerte-kar-sygdom, som rækker ud over de glykæmiske effekter og derfor anbefales uafhængigt af HbA1c til særlige grupper.

Behandlingsmål

Behandlingsmålet for type 2-diabetes individualiseres, hvor der tilstræbes lavest mulig HbA1c uden hypoglykæmi og uhensigtsmæssig polyfarmaci. Især skal lægemidler med risiko for hypoglykæmi (sulfonylurinstof, insulin) bruges med forsigtighed.

Valg af behandling

Ud over den glukosesænkende effekt er en række faktorer af betydning for valget af lægemiddel ved type 2-diabetes. Det drejer sig om faktorer hos den enkelte patient (betacellefunktion, biologisk alder, komorbiditet, overvægt, erhverv, sociale og økonomiske forhold). Herudover har det forventede fald i HbA1c samt gavnlige effekter og eventuelle bivirkninger ved lægemidlet betydning. Nedenfor er anført den generelle algoritme for den farmakologiske behandling af

Behandlingsmål for HbA1c

HbA1c \leq 48 mmol/mol

Bør tilstræbes, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi. Dette anses for at være vigtigt for forebyggelsen af komplikationer på lang sigt.

HbA1c \leq 53 mmol/mol

Senere i forløbet kan en stram kontrol blive tiltagende vanskelig, og der må sættes individuelle mål for behandlingen, hvor risikoen for hypoglykæmi og det realistisk opnåelige opvejes over for risikoen for diabetiske komplikationer.

HbA1c \leq 58 mmol/mol

Hos skrøbelige patienter (lang diabetesvarighed, fremskreden alder, megen ko-morbiditet) og ved svingende blodglukose, hvor polyfarmaci inkluderer lægemidler med risiko for hypoglykæmi.

HbA1c 58-70 mmol/mol

Hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed, kan et HbA1c på 58-70 mmol/mol være acceptabelt.

hyperglykæmi, der gør sig gældende for de fleste patienter. Efterfølgende beskrives anbefalinger, der gør sig gældende for en række subgrupper af patienter (patienter med hjertesygdom, nyresygdom, overvægt, fremskreden alder, psykisk sygdom og steroidbehandlede patienter).

1.-valg

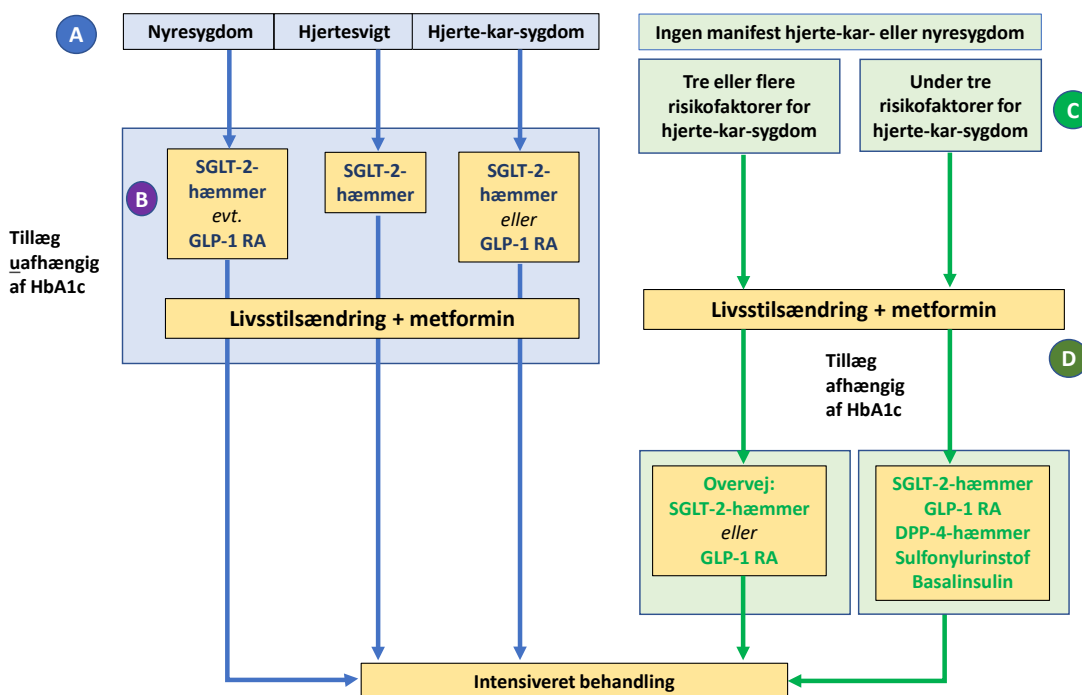
Metformin anbefales som førstevalg, uafhængig af HbA1c, sammen med en individuel tilrettelagt plan for livsstilsændring. Metformin er effektivt, sikkert, billigt og reducerer formentligt på sigt risikoen for hjertesygdom. Behandlingen er ledsaget af et mindre vægttab og giver ikke hypoglykæmi.

Vær opmærksom på:

- Metformin er kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min/1.73 m²), men kan anvendes i halveret dosis hvis eGFR er under 45 ml/min/1.73 m², og dosisreduktion kan ligeledes overvejes ved risikofaktorer for hypoperfusion/hypoxæmi.
- Metformin anbefales gradvist optitreret for at mindske bivirkninger (primært gastrointestinale).
- Metforminbehandling skal pauseres ved svær akut sygdom (f.eks. høj feber, vedvarende opkastninger eller diarré), eller hvor der er risiko for svær nedsat nyre- eller leverfunktion (risiko for laktatacidose).

Den generelle algoritme

FIGUR 2. Algoritme for farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2-diabetes, når der er hjertesygdom eller nyresygdom ved debut



- A. Hjerne-kar-sygdom = iskæmisk hjertesygdom, cerebral iskæmi, perifer arteriel insufficiens. Hjertesvigt = både med nedsat og bevaret LVEF. Nyresygdom ved diabetes = diabetisk makroalbuminuri (uanset eGFR) eller mikroalbuminuri med eGFR < 60.
- B. 2.-valget umiddelbart efter optitrering af metformin *uafhængigt* af opnået HbA1c.
- C. Kardiovaskulære risikofaktorer: Alder > 60 år, mandligt køn, familiær disposition for tidlig debut af kardiovaskulær sygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder), dysreguleret hypertension > 130/80 mmHg trods behandling, dyslipidæmi LDL > 1,8 mmol/l trods behandling, rygning > 10 pakkeår.
- D. 2.-valget, hvis behandlingsmålet ikke kan opnås. Individuel vurdering baseret på ønsket glukosesænkende effekt, potentiel vægtreducerende effekt (GLP-1 RA og SGLT-2-hæmmere), egen insulinproduktion (mål evt. C-peptid), potentielle bivirkninger, pris og patientens præferencer i øvrigt. Hverken DPP-4-hæmmere, sulfonylurinstoffer eller insulin medfører en øget kardiovaskulær risiko. Anvendelse af *pioglitazon* er en specialstopgave og er derfor ikke medtaget i figuren.

Egenskaber ved 2.-valgspræparater

FIGUR 3. Egenskaber ved de forskellige antihyperglykæmiske præparater. CVD: hjerte-kar-sygdom.
Ved kendt CVD, nyresygdom ved diabetes, hjertesvigt.

	DPP-4-hæmmer	Sulfonyl-urinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1 RA	Basalinsulin
Effekt på HbA1c	++	+++	+++	++++	++++
Effekt på CVD	Neutral	Neutral	Forebygger [#]	Forebygger [#]	Neutral
Effekt på hjertesvigt	Neutral	Neutral	Forebygger [#]	Neutral	Neutral
Effekt på nyresygdom ved diabetes	Neutral	Neutral	Forebygger [#]	Forebygger [#]	Neutral
Vægt	Neutral	Stigning	Fald	Fald	Stigning
Hypoglykæmi	Ingen risiko	Øget risiko	Ingen risiko	Ingen risiko	Øget risiko
Øvrige ulemper			Genital infektion	Gastrointest. bivirkninger	
Pris	Moderat	Lav	Moderat	Høj	Variabel

- Op til 10-15 % af patienterne får gastro-intestinale bivirkninger, som dog ofte kan undgås ved langsom dosisoptitrering (ugentligt).
- Øget risiko for B12-mangel, hvorfor B12-vitamin måles mindst hver 2. år. Ved mangel substitueres med tablet cyanocobalamin (vitamin B12), 1 mg dagligt.

Ved hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt eller diabetisk nyresygdom på diagnosetidspunktet anbefales, at der opstartes behandling med SGLT-2-hæmmer/GLP-1 RA, og derefter kan optitrering af metformin opstartes.

Ved svær dysregulation på diagnosetidspunktet (f.eks. HbA1c > 86 mmol/mol, svære symptomer på hyperglykæmi eller hyperglykæmisk induceret vægttab) overvejes måling af C-peptid. Herudover overvejes tillæg af basalinsulin til korrektion af hyperglykæmi. Denne behandling kan ofte skiftes til anden behandling, når hyperglykæmien er korrigeret (ophør af glukotoksicitet).

2.-valg

Patienter med hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt eller nefropati

Ved *hjerte-kar-sygdom* tillægges enten SGLT-2-hæmmer eller GLP-1 RA, da lægemidler fra begge stofgrupper er påvist at reducere dødelighed og risiko for progression af hjerte-kar-sygdom. Behandlingen anbefales uafhængigt af HbA1c.

Ved *hjertesvigt* tillægges en SGLT-2-hæmmer, da det er ledsaget af en betydelig reduktion i dødelighed og reduktion af risikoen for indlæggelse for hjertesvigt. Behandlingen anbefales uafhængigt af HbA1c.

Ved nyresygdom ved diabetes inkluderende *diabetisk nefropati* (makroalbuminuri uanset eGFR) og *diabetisk nyresygdom* (mikroalbuminuri med nedsat nyrefunktion (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²)) tillægges SGLT-2-hæmmer, da det reducerer progressionen af nyresygdommen. Behandlingen anbefales uafhængigt af HbA1c. Ved vedvarende mikroalbuminuri og normal eGFR anbefales tillæg af SGLT-2-hæmmer ved behov for intensivering af den glukosesænkende behand-

ling (HbA1c-afhængigt). Præparatet kan initieres ved **eGFR på 25 ml/min/1.73 m²**, men væsketal bør kontrolleres, da der ofte ses et midlertidigt fald i eGFR (\approx 3-5 ml/min/1.73 m²) ved initiering af SGLT-2-hæmmer. Dette skal ikke give anledning til ændringer i behandlingen. **Ved eGFR under 45 ml/min/1.73 m²** skal bemærkes, at den glukosesænkende effekt aftager. Præparatet kan fortsætte til dialysegrænsen. Alternativt anbefales GLP-1 RA, da det reducerer risikoen for udvikling af manifest makroalbuminuri og kardiovaskulær sygdom i denne gruppe, og det kan anvendes ned til dialysegrænse.

Patienter uden hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt eller nefropati

Hvis patienten ikke har hjerte-kar-sygdom, hjertesvigt eller nyresygdom, hviler beslutningen om valg af lægemidler i tillæg til metformin på en vurdering af patientens risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom. Se indledende afsnit samt figurtekst til "Figur 2. Den generelle behandlingsalgoritme". Har patienten mikroalbuminuri eller \geq 3 risikofaktorer, overvejes tillæg af SGLT-2-hæmmer eller GLP-1 RA. Evidensen er ikke så stærk som ved manifest nyre- eller hjertesygdom, blandt andet pga. forskelle i valgte risikofaktorer i de tilgrundliggende studier (jf. Medicinrådets rapport). Har patienten $<$ 3 risikofaktorer, vil tillæg af antiglykæmisk behandling ske ved en afvejning af de beskrevne faktorer hos den enkelte patient og lægemidlernes egenskaber, erfaringsgrundlaget og prisen (Figur 2). Effekten på glukoseniveauet, eventuel vægtændring samt risikoen for hypoglykæmi eller andre bivirkninger er afgørende for den individualiserede behandling. Se figur 2. I begge tilfælde vil tillæg af 2. antiglykæmiske præparat ske, såfremt der er behov for at forbedre den glykæmiske kontrol, altså afhængig af HbA1c.

De enkelte stofgrupper

SGLT-2-hæmmere reducerer den kardiovaskulære risiko, risikoen for indlæggelse for hjertesvigt samt progressionen af diabetisk nyresygdom hos patienter med klinisk iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt og nefropati. Behandlingen bidrager til vægttab.

Anvend primært canagliflozin, dapagliflozin og empagliflozin.

Vær opmærksom på:

- 3-4 gange øget risiko for genital svampeinfektion og muligvis en let øget risiko for urinvejsinfektion. Recidiverende tilfælde bør føre til overvejelser om behandlingsophør.
- Bør pauseres ved svær akut sygdom (f.eks. høj feber, vedvarende opkastninger eller diarré) grundet lille risiko for diabetisk ketoacidose (evt. euglykæmisk ketoacidose).
- Ketoacidose uden anden årsag end SGLT-2-hæmmer-behandling bør føre til overvejelser om behandlingsophør.
- Den glukosesænkende effekt aftager med faldende nyrefunktion, men der er en kardio- og nyreprotektiv effekt helt ned til eGFR 25 ml/min/1.73 m² hos patienter med diabetisk nefropati.

GLP-1 RA: Ved høj risiko for og ved kendt hjerte-kar-sygdom reducerer GLP-1 RA risikoen for progression af kardiovaskulær sygdom samt for udvikling af diabetisk nyresygdom. GLP-1 RA kan anvendes i stedet for SGLT-2-hæmmer-behandling, hvis denne behandling ikke tåles. Der ses muligvis lidt større vægttab (dog kun omkring 1 kg) sammenlignet med SGLT-2-hæmmere. Der er stor variation i vægtresponset. Tillige ses god effekt hos patienter med nonalkoholisk steatohepatitis.

Anvend primært: dulaglutid, exenatid ugentligt, liraglutid, semaglutid ugentligt (alle subkutan adm.), semaglutid (oral adm. Skal indtages fastende).

Vær opmærksom på:

- Giver hyppigt kvalme og eventuelt opkastninger, hvilket ofte aftager ved længere tids behandling.
- GLP-1 RA anbefales gradvist optitreret for at mindske bivirkninger.

Sulfonylurinstof (SU) reducerer ikke den kardiovaskulære risiko, men kan anvendes som 2.-valg til patienter uden hjerte-kar- eller nyresygdom, eller hvis SGLT-2-hæmmere og GLP-1 RA ikke tåles. Er billigt og effektivt i forhold til at sænke blodsukkerniveauet.

Anvend primært: gliclazid, glimepirid.

Vær opmærksom på:

- Medfører en lille risiko for hypoglykæmi, der dog sjældent er et betydende klinisk problem.
- Giver mindre vægtøgning.
- Øget risiko for hypoglykæmi ved nedsat eGFR (< 60 ml/min/1.73 m²).

Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)-hæmmer reducerer ikke den kardiovaskulære risiko, men kan anvendes som 2.-valg til patienter uden hjerte- eller nyresygdom, eller hvis SGLT-2-hæmmere og GLP-1 RA ikke tåles. **DPP-4-hæmmere** kan anvendes i reduceret dosis ved eGFR < 60 ml/min/1.73 m² og fortsættes under evt. dialyse. Har ofte få bivirkninger og kan derfor være velegnet til skrøbelige ældre patienter.

Anvend primært: alogliptin, linagliptin, sitagliptin.

Vær opmærksom på:

- Mindre glykæmisk effekt end andre antidiabetika.
- Ved hjertesvigt foretrækkes linagliptin og sitagliptin.
- Vægtneutral.
- Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion (fraset linagliptin).

Basalinsulin anvendes primært som 2.-valg ved svær dysregulation (HbA1c > 86 mmol/mol og betydende hyperglykæmiske symptomer) eller ved insulinopen fænotype (slank patient, lav egenproduktion af insulin (f.eks. fastende C-peptid under 300 pmol/l eller hyperglykæmi/måltidsstimuleret C-peptid under 600 pmol/l)). Kan desuden bruges som intensivering af behandlingen, hvis andre antidiabetika ikke tåles grundet mange bivirkninger eller f.eks. lav nyrefunktion. Insulin øger ikke den kardiovaskulære risiko.

Anvend primært: insulin glargin 100 IE/ml.

Vær opmærksom på:

- Risiko for hypoglykæmi.
- Vægtstigning.

Der henvises til afsnittet om insulinbehandling.

Glitazoner kan anvendes i udvalgte tilfælde med svær insulinresistens efter forudgående konference med endokrinolog/diabetescenter. Mulig gunstig effekt på kardiovaskulær risiko hos type 2-diabetespacienter med makrovaskulær sygdom samt gunstig effekt hos patienter med nonalkoholisk steatohepatitis.

Anvend: Pioglitazon.

Vær opmærksom på:

- Væskeretention med øget risiko for forværring af hjertesvigt, især ved samtidig insulinbehandling – en kombination, der derfor bør undgås.
- Fordoblet risiko for frakturer hos kvinder.
- Vægtstigning.

3.-valg/intensiveret behandling

Ved behov for yderligere intensivering efter 2.-valg tillægges øvrige antidiabetika i henhold til en individuel vurdering med samme overvejelser som nævnt under 2.-valg. Se figur 3.

Dog bør følgende kombinationer undgås:

- DPP-4-hæmmer og GLP-1 RA grundet manglende dokumenteret effekt for yderligere reduktion af HbA1c (seponer DPP-4 ved start af GLP-1 RA).
- Sulfonylurinstof (SU) og insulin grundet høj risiko for hypoglykæmi (seponer SU ved start af insulin).

Måltids-/blandingsinsulin: Efter opstart af basalinsulin kan behandlingen intensiveres ved at tillægge måltidsinsulin eller blandingsinsulin til et eller flere måltider i henhold til eventuelle postprandiale stigninger i plasmaglukose. Måltids-/blandingsinsulin-regime anvendes sent i sygdomsforløbet, når der er svigtende egen insulinproduktion eller f.eks. tiltagende dårlig nyrefunktion, som gør det svært at optimere den antiglykæmiske behandling på anden vis.

Anvend primært:

Måltidsinsulin: insulin aspart, insulin (humant).
Blandingsinsulin: insulin aspart/insulin aspart protamin.

Der henvises til afsnit om insulinbehandling.

Kombinationer ved intensiveret behandling

FIGUR 4. Kombinationsbehandling

	Livsstilsændring og metformin				
Ved 2.-valg:	DPP-4-hæmmer	Sulfonylurinstof	SGLT-2-hæmmer	GLP-1-RA	Basalinsulin
Tillægges ét af følgende (ligestillede): A	SGLT-2-hæmmer	SGLT-2-hæmmer	GLP-1 RA	SGLT-2-hæmmer	SGLT-2-hæmmer
	Sulfonylurinstof	GLP-1 RA	DPP-4-hæmmer	Sulfonylurinstof	GLP-1 RA
	Basalinsulin	DPP-4-hæmmer	Sulfonylurinstof	Basalinsulin	Basal/Bolus-insulin
			Basalinsulin		
eller udskift 2.-valg til:	GLP-1 RA	Basalinsulin			Blandings-insulin

A Hvis det ikke allerede gives som 2.-valg, foretrækkes SGLT-2-hæmmer eller GLP-1 RA ved hjerte-kar-sygdom, eller hvor vægttab er af afgørende betydning. Ved hjertesvigt og nyresygdom foretrækkes SGLT-2-hæmmer.

Monitorering af behandlingen

Diabetespatienter, der ikke er i insulinbehandling, behøver ikke rutinemæssigt måle blodsukker værdier hjemme. Patienten bør dog måle blodsukre, hvis der er mistanke om hypoglykæmitilfælde hos patienter i behandling med sulfonylurinstof-stoffer, eller hvis patienten skal initiere anden behandling - som f.eks. prednisolon eller lignende - som mere akut øger blodsukkeret. Desuden kan monitorering være afklarende ved tvivl om præparatvalg og have et pædagogisk sigte i forbindelse med intensivering af behandlingen.

Alle patienter i insulinbehandling eller sulfonylurinstof skal oplæres i hjemmemåling af blodsukker og instrueres i korrekt anvendelse af dette.

Ved stabil og tilfredsstillende HbA1c måles blodglukoseværdier 2 gange ugentligt hver 2. uge og i 3 dage før næste kontrol. Ved bilkørsel skal der måles før dette.

- Ved påbegyndelse af insulin eller sulfonylurinstof
- Ved behov for titrering af insulindosis med henblik på optimering af blodsukkerregulationen
- Ved svingende blodsukkerniveau
- Ved tilstande med øget risiko for hypoglykæmi (som nævnt ovenfor), herunder sygdom (f.eks. opkastning, diarré, og excessiv alkoholindtagelse)
- Ved interkurrent sygdom, hvor f.eks. febrilia giver hyperglykæmi
- Ved dårlig injektionsteknik, som øger dag-til-dag-variationen i insulinoptagelsen
- Ved lav HbA1c (< 48 mmol/mol).

Insulinbehandling

Rationale for behandling

Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes kan være indiceret fra debut, hvis metformin eller øvrige antidiabetika er kontraindicerede eller samtidig med metformin ved svær dysregulation med HbA1c >86 mmol/mol og betydende hyperglykæmiske symptomer (1). Ved mistanke om type 1-diabetes eller sekundær diabetes til f.eks. kronisk pankreatit, skal diabetisk ketoacidose udelukkes. Hvis insulinbehandlingen påbegyndes ved debut, kan behandlingen evt. senere erstattes af eller suppleres med anden glukosesænkende behandling, når situationen er afklaret.

Herudover kan der være indikation for insulinopstart på et hvilket som helst tidspunkt i sygdomsforløbet, hvis hyperglykæmien ikke kan kontrolleres på anden vis. Man bør dog være ekstra påpasselig med at overveje indikation ved erhverv som f.eks. buschauffør eller stilladsarbejder, ved aktivt alkoholmisbrug, ved svær fedme og hos (ældre) kognitivt påvirkede, der ikke selvstændigt kan reagere på symptomer på hypoglykæmi, da risikoen ved behandlingen kan overstige fordelene. Insulinbehandling kan være et alternativ til ældre eller plejehjemspatienter, selv terminale, ved HbA1c > 75 mmol/mol, især hvis kontrol med symptomatisk hyperglykæmi er vanskelig.

Før opstart skal patienten oplæres i blodsukkermonitorering, hvis det ikke allerede er gjort, og det skal sikres, at kommunen ansøges om tilskud til det nødvendige antal teststrimler, fingerprikker/lancetter og halvdelen af den samlede udgift til apparater til måling af blodsukker.

Valg af insulinregime

Ved start på insulinbehandling af type 2-diabetes anbefales basalinsulinregime bestående af:

Langtidsvirkende analog insulin administreret 1 gang dagligt (mane)

Det er et simpelt og sikkert regime. Flertallet af patienter vil herved kunne opnå og fastholde behandlingsmålet med lille risiko for hypoglykæmi. Alvorlig hypoglykæmi (insulintilfælde) i forbindelse med basalinsulinbehandling af type 2-diabetes er sjælden, dvs. højst 2-3 % vil opleve det i løbet af et år (2).

Almindelige bivirkninger inkluderer hypoglykæmi og vægtøgning.

Risikofaktorer for hypoglykæmi:

- For høj dosis
- Forkert injektionsteknik (f.eks. injektion af insulin intramuskulært snarere end subkutant kan øge absorptionshastigheden med 50 %)
- Injektionsinfiltrater
- Manglende måltider eller måltider uden tilstrækkelig med kulhydrat
- Alkoholindtag
- Motion eller ikke-planlagt fysisk aktivitet
- Behandling med sulfonylurinstoffer
- Nedsat insulin-clearance (f.eks. nyresvigt)
- Ændringer i andre medikamenter (f.eks. reduktion eller ophør af binyrebarkhormon).

Strategier til forebyggelse af hypoglykæmi inkluderer undervisning om hypoglykæmiske symptomer, struktureret hjemmemåling af blodglukose og viden om forebyggende tiltag i risikosituationer. Vær særlig opmærksom på patienter, der tidligere har haft hypoglykæmi, da der i denne gruppe vil være en øget risiko for gentagelser (3,4). Der kan være behov for deling af insulinosis eller for at flytte doseringstidspunktet. Ved recidiverende uforklaret hypoglykæmi bør det overvejes, om patienten har udviklet konkurrerende sygdom som f.eks. cancer.

Kombinationsmuligheder med andre antidiabetika

Insulin kan med fordel kombineres med en række andre typer antidiabetika:

- Både normalvægtige og overvægtige bør fortsætte behandlingen med **metformin** ved

start af insulin, da det nedsætter det absolutte insulinbehov og risikoen for vægtøgning. Kombinationsbehandlingen bevirker, at insulinbehovet er op til 25 % mindre end ved insulin i monoterapi. Dette medfører en lidt lavere risiko for hypoglykæmi.

- Insulin og **GLP-1 RA** kan kombineres. Hvis insulinbehandlingen suppleres med GLP-1 RA og HbA1c er under ca. 60 mmol/mol, bør basalinsulindosis som hovedregel reduceres med 20 %. Hvis der udover basalinsulin administreres måltidsinsulin, pauseres eller reduceres dette med mindst 50 % de næste dage indtil effekten på blodsukrene er vurderet, og man skal være opmærksom på hypoglykæmi.
- Insulin og **SGLT-2-hæmmere** kan kombineres. Hvis insulinbehandlingen suppleres med SGLT-2-hæmmere, og HbA1c er under 60 mmol/mol, bør insulindosis som hovedregel reduceres 20 %. Mindre reduktion i insulin kan overvejes ved nedsat nyrefunktion. Hvis patienten er langt fra HbA1c-mål, kan øgning i insulindosis være nødvendig i den første tid efter tillæg af SGLT-2-hæmmer, afhængig af blodsukkerprofil.
- Ved opstart af insulin kan **DPP-4-hæmmere** eventuelt fortsættes.
- Kombinationsbehandling med **sulfonylurinstof** frarådes på grund af risiko for hypoglykæmi.

Valg af basalinsulin

Anvend primært: insulin glargin 100 IE/ml.

Alle basalinsuliner giver en klinisk relevant sænkning af HbA1c, men risikoen for hypoglykæmi er generelt lavere ved behandling med *glargin 100E*, *glargin 300E*, *degludec* og *detemir* i forhold til behandling med *humant isophaninsulin (NPH)* (IRF National rekommandationsliste). Både *glargin 300E* og *degludec* er vist at være associeret med en lavere risiko for især natlig hypoglykæmi sammenlignet med *glargin 100E* (5-7). Hvorvidt dette indebærer fordele for størsteparten af patienter med type 2-diabetes, eller om det hovedsagelig omfatter patienter i øget risiko for hypoglykæmi, f.eks. ved tidligere symptomatisk hypoglykæmi, nedsat nyrefunktion, hjertesygdom eller langvarig diabetes er ikke afklaret. Head-to-head studier mellem *glar-*

gin 300 og *degludec* har ikke vist sikker forskel med hensyn til risikoen for hypoglykæmi (8,9). For *detemir* er der ikke gennemført kardiovaskulære outcome studier, og derfor bør *detemir* kun anvendes i tilfælde, hvor øvrige basalinsuliner ikke er egnede.

Hvordan titreres basalinsulin?

Langtidsvirkende analog insulin gives typisk om morgenen. Plasmaglukose målt før morgenmaden og evt. før aftensmaden anvendes til titrering af dosis ud fra princippet "Fix Fasting First".

Begynd f.eks. med at give 10 IE insulin morgen (ved sværere dysregulation og/eller insulinresistens kan højere startdosis overvejes, f.eks. 0,2 IE/kg).

Patienten ses (eller der tages telefonisk kontakt) dagen efter første injektion og derefter hver 3.-4. dag til justering af dosis (Figur 5). Glargin 300 IE/ml og degludec justeres hver 5.-7. dag. Det kan være nødvendigt at justere doseringskemaet i situationer med svær insulinresistens, hvor plasmaglukose ikke ændrer sig nævneværdigt. Det er som hovedregel ikke nødvendigt at dele dosis i morgen og aften, men ved enkelt doser på over 40-50 IE overvejes en fordeling på flere injektionssteder.

Ved meget høje insulindoser (typisk svært insulinresistente patienter) har insulin *glargin 300 IE/ml* og insulin *degludec 200 IE/ml* en fordel ved den højere insulinkoncentration per ml. Her kan for insulin *glargin* gives hhv. 80 enheder (solostar pen) og 160 enheder (double star pen) og

FIGUR 5. Præprandielle glukoseværdier målt dagligt af patienten i 3-7 dage før dosisjustering. Skemaet er vejledende, dvs. ændringerne i insulindosis i titreringsfasen samt mål-glukose bør altid vurderes individuelt.

Præprandial glukoseværdi	Ændring i insulindosis
>12 mmol/l	+ 8 IE
10-12 mmol/l	+ 4-6 IE
8-10 mmol/l	+ 2-4 IE
4-8 mmol/l	Uændret
< 4 mmol/l	- 2 IE

for *insulin degludec* 160 enheder, før enkeltdoser skal fordeles på flere injektionssteder.

Skift mellem basalinsuliner

Basalinsuliner er alle udviklet til at have en jævn plasmaprofil over døgnet, men har forskellig farmakokinetik (dvs. lægemidlets absorption, metabolisme, fordeling og udskillelse fra organismen), og prisen varierer også betydeligt. Nyere insulinanaloger har længere tid til maksimal plasmakoncentration og halveringstid, hvilket resulterer i en længere virkningsvarighed og stabil plasmakoncentration.

Der kan være flere forskellige grunde til ønske om skift, f.eks.:

- at skifte til et billigere/tilskudsberettiget præparat
- at skifte til et præparat med mindre risiko for natlig hypoglykæmi
- at skifte til et præparat med længere halveringstid
- at skifte til et mere koncentreret præparat
- at skifte til regime med mere fleksibelt doseringstidspunkt.

Efter skiftet er det vigtigt med tæt opfølgning og blodsukkermonitorering i overgangsperioden og de første behandlingsuger derefter.

Alternative insulinregimer

Efter valg af behandlingsregime bør dette principielt udnyttes til bunds. Det vil sige, at behandlingen intensiveres med det valgte regime, så længe det individuelle behandlingsmål ikke er opfyldt (eller kan vedligeholdes) i løbet af 3-6 måneder – indtil man støder på vanskeligheder, der gør det rimeligt at skifte til andet behandlingsregime. Det kunne være hypoglykæmi og/eller vedvarende for høje postprandiale glukosestigninger, der forhindrer, at HbA1c når i mål. Herefter suppleres fastblodglukosemåling med glukosemålinger (1½ - 2 timer efter måltiderne) til vurdering af den postprandiale blodglukosestigning. Dette vil afklare, om der bør suppleres med hurtigtvirkende måltidsinsulin.

Korttidsvirkende insulin kan indgå i forskellige insulinregimer i kombination med basalinsulin, dvs. langtidsvirkende analog insulin, der gives

1 gang i døgnet, eller intermedieært virkende *NPH-insulin*, der gives 1-2 gange i døgnet.

Insulinregimer:

- Basal/bolus insulinbehandling, dvs. langtidsvirkende insulin 1-2 gange i døgnet + hurtigtvirkende insulin til et eller flere måltider – i alt 3-5 injektioner per døgn.
- Blandingsinsulin, der gives til et eller flere måltider, dvs. 1-3 gange i døgnet.

Valg af regime afhænger af det fastlagte behandlingsmål, forventet kompliance (ikke alene med behandling, men også med monitorering inkl. hjemmemåling af blodglukose) og eventuelt et estimat for betacellefunktionen. Bevaret betacellefunktion (stimuleret C-peptid > 600 pmol/L) taler for, at patienten ikke har behov for hurtigtvirkende insulin, og at en kombination med GLP-1 RA kan være løsningen.

Overgang fra basalinsulin til blandingsinsulin

- I titreringsfasen anbefales måling af glukoseværdier før og 1½-2 timer efter morgen- og aftensmåltidet indtil tilstøttet kontrol.
- Begynd med samme døgndosis fordelt på 1-2 doser, til morgen- eller aftensmåltidet eller fordelt på begge vejledt af målte glukoseværdier.
- Juster dosis efter både præ- og postprandiale glukoseværdier indtil tilstøttet kontrol.

Overgang fra basalinsulin eller blandingsinsulin til basal/bolus

- I titreringsfasen anbefales måling af glukoseværdier før de tre hovedmåltider eller før morgenmad og 1½-2 timer efter morgen- og aftensmåltidet.
- Døgndosis basalinsulin fastholdes eller reduceres med ca. 10 %, hvis HbA1c er under 60 mmol/mol. Begynd hurtigtvirkende insulin ved at give 10 % af døgndosis til det måltid med den største postprandiale stigning, og øg dosis med 10-15 % hver 3.-5. dag til målet for postprandial glukosekontrol er nået. Tillæg insulin efter samme princip til de øvrige hovedmåltider ved behov.
- Juster måltidsdosis på baggrund af glukoseværdier målt før efterfølgende måltid eller 1½-2 timer efter morgen og aftensmad.

FIGUR 6. Forslag til dosisjustering ved skift af basalinsuliner baseret på farmakokinetik og -dynamik af basalinsuliner. Fra Rationel Farmakoterapi: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Rationel-Farmakoterapi-3-2020>

SKIFT TIL INSULIN MED LÆNGERE HALVERINGSTID		
Nuværende behandling	Ønsket behandling	Praktisk fremgangsmåde
Blandingsinsulin	Glargin 100 IE/ml	Ved blandingsinsulin × 2 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE af basalinsulindelen med 20 % F.eks. for Mixtard® 30 med døgndosis 40 IE: Der skiftes til 0,7 × 40 IE (sv.t. basalinsulindosis) × 0,8 (sv.t. 20 % reduktion) = 22 IE af glargin 100 IE/ml [8]
Isophaninsulin 100 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Ved NPH-insulin × 2 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE 20-30 % [8-10] Ved NPH-insulin × 1 dgl.: Fortsæt samme døgndosis insulin IE
Detemir 100 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Ved Detemir × 1 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE med 20 % [8-10] Ved Detemir × 2 dgl.: Reducér døgndosis insulin IE med 30 % I studier af skift fra glargin 100 IE til detemir ender dosis af detemir mindst 10-30 % højere end glargin 100 IE (mest udtalt, hvis detemir doseres × 2 dgl.) [7]
Glargin 100 IE/ml	Glargin 300 IE/ml	Fortsæt samme døgndosis insulin IE. Forvent 10-20 % dosisøgning ved titrering I studier af skift fra glargin 100 IE til glargin 300 IE ender dosis af glargin 300 IE 10-20 % højere end glargin 100 IE [6]. Bemærk: Producenten anbefaler uændret dosis ved skift fra glargin 100 IE til glargin 300 IE [6]
Glargin 100 IE/ml	Degludec 100 & 200 IE/ml	Fortsæt med samme døgndosis insulin IE [11], eller reducér med 10 % [12] I et 32-ugers studie, hvor patienterne blev skiftet frem og tilbage fra glargin 100 IE til degludec, endte insulindosis 4 % (2-6 %) lavere for degludec [12]. Bemærk: Producenten af degludec anbefaler uændret dosis ved skift fra glargin 100 IE til degludec [11]
SKIFT TIL INSULIN MED KORTERE ELLER TILSVARENDE HALVERINGSTID		
Nuværende behandling	Ønsket behandling	Praktisk fremgangsmåde
Glargin 100 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Fortsæt samme døgndosis insulin IE [8-10] (biosimilært) Præparaterne er biosimilære, og der er ikke klinisk betydende forskelle på insulinpennene [5]
Glargin 300 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Reducer døgndosis insulin IE med 50 % første dag og med 20 % anden dag, som der fortsættes med F.eks. for Toujeo® (glargin 300 IE/ml) med døgndosis 40 IE: Der skiftes til 20 IE første døgn og derefter 32 IE pr. døgn af glargin 100 IE/ml Bemærk: Producenten anbefaler at nedsætte dosis med 20 % [6]
Degludec 100 & 200 IE/ml	Glargin 100 IE/ml	Reducér døgndosis insulin IE med 50 % første dag og med 25 % anden dag. Herefter fortsættes der med udgangspunktets døgndosis insulin F.eks. for Tresiba® (degludec 100 IE) med døgndosis 40 IE: Der skiftes til 20 IE første døgn, 30 IE andet døgn, og derefter 40 IE pr. døgn af glargin 100 IE/ml Der findes ingen anbefalinger for skift fra degludec til glargin. Dosis glargin i transitionsfasen bør eventuelt reduceres af hensyn til degludecs længere halveringstid [13]

Farmakologisk behandling af blodtryk

Rationale for behandling

Studier inkluderende diabetespatienter har vist effekt på mikro- og makrovaskulære komplikationer ved reduktion i systolisk blodtryk (BT) til < 130-135 mmHg (1, 2, 3), mens der er vist en reduktion i risikoen for apopleksi og proteinuri ved reduktion i systolisk BT til < 120 mmHg, dog på bekostning af en let øget forekomst af bivirkninger, primært svimmelhed og stigning i p-kreatinin (4).

En nylig, stor metaanalyse (5) har vist en 10 % risikoreduktion for kardiovaskulære hændelser pr. 5 mmHg reduktion i systolisk blodtryk helt ned i det normale område (< 120 mmHg), uafhængigt af udgangsværdien for systolisk blodtryk.

Behandlingsmål

Ud fra en samlet vurdering af evidensen anbefaler arbejdsgruppen, i overensstemmelse med de seneste fælles guidelines fra det europæiske kardiologiske og hypertensionsselskab (ESC/ESH) og fra Dansk Kardiologisk Selskab (<https://nbv.cardio.dk/diabetes>), et generelt blodtryksmål på < 130/80 mmHg ved type 2-diabetes, idet man i nogle tilfælde bør sætte højere individuelle mål (BT < 140/85 mmHg), f.eks. ved langvarig diabetes, høj biologisk alder og behandlingsresistens for at undgå bivirkninger. Diagnostik og behandling af hypertension bør understøttes af hjemme-BT-måling og/eller døgn-BT-måling (6). Reproducerbarheden af enkeltmålinger af blodtryk er ringe, og det er derfor vigtigt at supplere med døgn- eller hjemm blodtryksmåling for at sikre en pålidelig fastlæggelse af niveauet og for at undgå overbehandling af patienter med *white coat*-hypertension.

Behandlingsmål for blodtryk

Blodtryk < 130/80 mmHg

Det generelle behandlingsmål for blodtrykket ved type 2-diabetes målt ved konsultations-, hjemme- og døgnblodtryksmålinger.

Blodtryk < 140/85 mmHg

Man bør dog i nogle tilfælde sætte højere individuelle mål, f.eks. ved langvarig diabetes, høj biologisk alder, ortostatisme og behandlingsresistens, for at undgå bivirkninger.

Valg af behandling

1.-valg: **AT2-receptorantagonist (ARB)** eller **ACE-hæmmer (ACE-I)**

Ved hypertension er førstevalgspræparatet ARB eller ACE-I. Pga. risikoen for hoste kan ARB foretrakkes frem for ACE-I.

Vær opmærksom på:

- Kalium og eGFR kontrolleres 3-4 uger efter behandlingsstart og dosisændring af ARB eller ACE-hæmmere.
- Ved behandlingsstart med ARB eller ACE-I ses ofte fald i eGFR. Hvis dette fald er under 30 %, kan behandlingen fortsætte. Falder eGFR mere end 30 %, overvejes væskestatus samt justering/ophør af medicin, der kan påvirke nyrefunktionen, som diuretika, antihypertensiva og NSAID (NB: håndkøbsforbrug).
- Ved stabilt niveau kontrolleres kalium og eGFR som minimum årligt.
- Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) skal man være opmærksom på dosisreduktion af

ACE-I, der udskilles renalt. Det samme gør sig ikke gældende for ARB-præparaterne, der udskilles hepatiske. Konferer evt. med nefrolog.

2.- og 3.-valg: **Calciumantagonist** eller **thiazid-diuretikum**

Blandt (dihydropyridin-) calcium-antagonisterne er *amlodipin* førstevalg pga. pris, bivirkningsprofil, dokumentation og interaktioner. De forskellige (dihydropyridin-) calciumantagonister må i øvrigt indbyrdes betragtes som ligeværdige. Ved udvikling af ødemer under *amlodipin*-behandling kan *lercanidipin* forsøges. Blandt *thiazid-diuretika* anvendes ofte *bendroflumetazid*, alternativt *hydrochlorthiazid* alene eller i kombinationspræparater. På grund af mulig risiko for hudkræft ved behandling med hydrochlorthiazid foretrækkes bendroflumetazid.

Vær opmærksom på:

- eGFR, natrium og kalium kontrolleres før start, efter 1 måned og herefter 1-2 gange årligt.

4.- og 5.-valg: **Beta-blokker, aldosteron-antagonist** eller **alfa-beta-blokker**

Ved anvendelse af beta-blokker anbefales *metoprolol*.

Ved anvendelse af alfa-beta-blokker anbefales *carvedilol*.

Vær opmærksom på:

- Ved anvendelse af aldosteron-antagonist kontrolleres eGFR, natrium og kalium før start, efter 1 måned og herefter 1-2 gange årligt.

6.-valg: **Moxonidin** eller **alfa-blokker**

Vær opmærksom på:

- Ved anvendelse af moxonidin måles eGFR før start med henblik på dosisjustering.

Er blodtrykket mere end 150/90 mmHg initialt, kan behandlingen indledes med både 1.- og 2.-valg i kombination. Behandling med mere end 4-5 lægemidler vil ofte være en endokrinologisk, nefrologisk eller kardiologisk speciallægeopgave. Højt saltindtag i kosten kan øge blodtrykket og begrænser effekten på blodtryk af ARB/

ACE-I, så saltreduktion er vigtig. Vær opmærksom på, at både GLP-1 RA og SGLT-2-hæmmere kan sænke blodtrykket.

Behandling med NSAID er kontraindiceret hos patienter med svær hypertension og skal anvendes med yderste forsigtighed ved nefropati, hjertesvigt og ikke mindst ved samtidig behandling med ARB/ACE-I. Dual-blokade med ACE-I og ARB anbefales ikke, og reninhæmmer bør ikke anvendes.

Særlige grupper:

- Ved **isoleret systolisk hypertension eller angina pectoris** kan med fordel vælges (dihydropyridin-) calciumantagonist.
- Ved hjertesvigt og/eller ødemer kan med fordel vælges et diuretikum.
- Ved **makroalbuminuri** med eGFR < 45 ml/min/1.73 m² eller utilstrækkelig effekt af thiazid-diuretikum anbefales loop-diuretikum frem for thiazid.
- Ved **tidligere myokardieinfarkt** eller **atrieflimmer** kan med fordel vælges en beta-blokker.
- Ved **hjertesvigt og albuminuri** kan med fordel anvendes spironolakton som tillæg til diuretika og ACE-I eller ARB. Kombinationen af lavdosis (12,5-25 mg) spironolakton og ACE-I eller ARB ved terapieresistent hypertension er især indiceret ved systolisk hjertesvigt og vedvarende albuminuri. Behandlingen kræver omhyggelig kontrol af elektrolytter og nyrefunktion. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed ved eGFR < 45 ml/min/1.73 m² og pauseres ved dehydrering eller risiko derfor.

Farmakologisk behandling af albuminuri og nedsat nyrefunktion

Definitioner

Albuminuri er udtryk for nyrepåvirkning og kan forekomme med eller uden påvirket eGFR eller hypertension. Traditionelt er albuminuri blevet graderet i mikro- og makroalbuminuri – en benævnelse man er ved at forlade til fordel for en inddeling i:

- Normal til let forhøjet albuminuri med urin-albumin/kreatinin-ratio < 30 mg/g
- Moderat forhøjet albuminuri med urin-albumin/kreatinin-ratio på 30-300 mg/g (=mikroalbuminuri)
- Svært forhøjet albuminuri med urin-albumin/kreatinin-ratio på 300 mg/g (=makroalbuminuri).

En forhøjet urin-albuminudskillelse skal konfirmeres ved mindst 2 målinger med 1 til 8 ugers mellemrum pga. den store intraindividuelle variabilitet i urin-albuminudskillelse (30-40 %) samt risiko for fejlkilder (herunder UVI).

Rationale for behandling

Albuminuri og nedsat nyrefunktion ($eGFR < 60$ ml/min/1,73 m²) er delvist uafhængige og additive risikofaktorer for nyresvigt, men også for hjerte-kar-sygdom og død (1). Over tid udvikler omkring 40 % af alle patienter med type 2-diabetes mikroalbuminuri og 5-10 % får makroalbuminuri.

Rettidig opsporing og behandling af mikroalbuminuri kan forebygge progression til makroalbuminuri og reducere risikoen for såvel nyresom hjerte-kar-sygdom og død (2-4). Den øgede udskillelse af albumin i urinen afspejler udbredt endotelskade i blodkarrene som følge af hyperglykæmi og hypertension (5).

De seneste år er der kommet evidens fra store kardiovaskulære outcome-studier inkluderende en bred population af primært kardiovaskulært syge diabetespatienter med varierende grader

af diabetisk nyrepåvirkning (6-9), men også dedikerede studier af diabetespatienter med moderat til svær albuminuri (urin-albumin:kreatinin-ratio > 200 mg/g) og $eGFR 25-90$ ml/min/1,73 m² (10;11). I disse populationer forebygger SGLT-2-hæmmere fald i eGFR samt nedsætter risiko for nyresvigt, blodpropper i hjerte og hjerne og død som følge af hjerte- eller nyresygdom. Det er vigtigt at bemærke, at selv om den glukosesænkende effekt af SGLT-2-hæmmere aftager kraftigt med faldende nyrefunktion, fastholdes den nyre- og hjertebeskyttende effekt i hvert fald ned til $eGFR$ på 25 ml/min/1,73 m² uafhængig af HbA1c og af, om patienten har diabetes (11).

Behandlingsmål

Behandlingsmål for albuminuri

At **stabilisere** og **hindre progression** af albuminurien og tab af nyrefunktion.

Der er tale om forebyggende behandling, hvor den forventede effekt hos den enkelte patient skal stå i et rimeligt forhold til patientens forventede restlevetid. Dette bør overvejes, inden ny behandling iværksættes og ved opfølgning på igangværende behandling.

Valg af behandling

Begynd behandling med en AT2-receptorantagonist (ARB) eller en ACE-hæmmer (ACE-I)

- Begynd behandling i maksimal tolereret dosis – *også selvom* $BT \leq 130/80$ mmHg. Effekten er dosisafhængig, så optitrering af dosis er vigtig. Se i øvrigt afsnittet om hypertensionsbehandling.

Tillæg SGLT-2-hæmmer

- Ved vedvarende og moderat forhøjet mikroalbuminuri og behov for intensivering af den

glukosesænkende behandling tillægges en SGLT-2-hæmmer.

- Ved makroalbuminuri (uanset eGFR) eller ved mikroalbuminuri med eGFR < 60 tillægges en SGLT-2-hæmmer, uafhængigt af HbA1c. SGLT-2-hæmmere anvendes til patienter med eGFR ned til 45 ml/min/1,73 m² og kan overvejes ved GFR 25-45 ml/min/1,73 m² for den organbeskyttende effekt, selvom den glukosesænkende effekt her er minimal.

Overvej GLP-1-receptor agonister (GLP-1 RA)

- Såfremt SGLT-2-hæmmer ikke tolereres eller ved behov for yderligere glukosereduktion, overvejes tillæg af GLP-1 RA.

Overvej aldosteronblokada ved vedvarende albuminuri

- Tillæg evt. lavdosis (12,5-25 mg) spironolakton til ACE-I eller ARB ved vedvarende albuminuri.
- Behandling med spironolakton giver risiko for hyperkaliæmi og kræver omhyggelig kontrol af elektrolytter og nyrefunktion. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed ved eGFR < 45ml/min/1.73 m² og pauseres ved dehydrering eller risiko derfor.
- Finerenone er en ny nonsteroid mineralocorticoid receptor antagonist, som har vist nyre- og hjertebeskyttende effekt ved type 2-diabetes med nyresygdom (eGFR >25 ml/min/1,73 m² og albuminuri). Behandling er forbundet med øget risiko for forhøjet kalium, hvorfor eGFR og kalium kontrolleres før start, efter 1 måned og herefter 1-2 gange årligt.

Herudover optimeres den blodsukker-, lipid- og blodtrykssænkende behandling, og antitrombotisk behandling overvejes (se afsnit om antitrombotisk behandling).

Monitorering af patienter med mikroalbuminuri

Albumin/kreatinin-ratio og eGFR følges hos patienter med mikroalbuminuri med måneders interval, indtil albumin/kreatinin-ratioen er stabiliseret. Ved stabilisering af albuminurien måles albumin/kreatinin-ratio mindst en gang om året mhp. at detektere evt. progression af albuminurien.

Kriterier for henvisning til endokrinolog eller nefrolog kan variere med regionale og lokale forløbsprogrammer.

Ved stigende albumin/kreatinin-ratio trods maksimal behandling med ARB eller ACE-I kan man overveje kontakt til endokrinolog mhp. vejledning og evt. henvisning til ambulans forløb. Patienter med makroalbuminuri bør som hovedregel vurderes i diabetesambulatorium.

Der henvises til nefrolog, når eGFR < 30 ml/min/1,73m², eller hvis der er et hastigt fald i nyrefunktionen (> 5 ml/min/1,73m² pr år) eller ved svær albuminuri (albumin/kreatinin-ratio > 700 mg/g) ved mindst to målinger.

Farmakologisk behandling af dyslipidæmi

Rationale for behandling

Selvom type 2-diabetes typisk er ledsaget af dyslipidæmi med flere ændringer i lipidprofilen (lavt HDL-kolesterol, højt triglycerid), er særligt LDL-kolesterolniveauet associeret med den absolutte kardiovaskulære risiko og er derfor afgørende for behandlingsindikationen og behandlingsmål.

Den relative kardiovaskulære risikoreduktion ved LDL-sænkende behandling er ca. 20 % pr. 1 mmol/l (1). Den eventuelle fordel ved farmakologisk behandling for den enkelte person med type 2-diabetes afhænger således af den absolutte risiko, det vil sige erkendt hjerte-kar-sygdom (meget høj risiko) og/eller risikofaktorer som rygning, moderat til svært forhøjet albuminuri, hypertension, alder, køn og arvelig disposition.

Evidensen er hovedsagelig baseret på behandling med statiner (1-4), men der er tilkommet evidens for en effekt på den kardiovaskulære risiko af ezetimibe (5) og PCSK-9-hæmmere (6,7) i tillæg til statinbehandling.

Valg af behandling

1.-valg

Begynd behandling med **statin**; *atorvastatin* 40 mg dagligt eller *rosuvastatin* 20 mg dagligt.

Atorvastatin og rosuvastatin kan øges til henholdsvis 80 og 40 mg ved behov for yderligere effekt. Ved diabetes og samtidig iskæmisk hjertesygdom anbefales det at behandle med maksimal dosis. Til patienter med nedsat eGFR anbefales primært atorvastatin.

Bivirkninger til statinbehandling

Forekomsten af bivirkninger til statinbehandling er meget lav. Myopati forekommer på placentiveau i kliniske studier. Et nyligt studie (8) viste, at patienter, der var statin-intolerante,

Behandlingsmål

LDL-kolesterol < 2,6 mmol/l og mindst 50 % reduktion fra udgangsniveau

Patienter uden kendt hjerte-kar-sygdom eller øvrige risikofaktorer.

LDL-kolesterol < 1,8 mmol/l og mindst 50 % reduktion fra udgangsniveau

Patienter med kendt cerebral iskæmi eller perifer insufficiens.

Patienter med albuminuri (≥ 30 mg/g)

eller ≥ 3 af følgende faktorer:

- Alder > 60 år
- Mandligt køn
- Familiær disposition til tidlig debut af kardiovaskulær sygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder)
- Dysreguleret hypertension $> 130/80$ mmHg trods behandling
- Dyslipidæmi LDL $> 1,8$ mmol/l trods behandling
- Rygning ≥ 10 pakkeår.

LDL-kolesterol < 1,4 mmol/l og mindst 50 % reduktion fra udgangsniveau

Patienter med dokumenteret iskæmisk hjertesygdom.

ikke havde flere bivirkninger på behandling end på placebo.

Ved muskelsmerter (myalgi) uden klinisk betydningsfuld muskelenzymstigning anbefales derfor behandlingsforsøg med flere forskellige statiner (mindst 3) og i reducerede doser, inden man kan tale om reel statin-intolerans. I enkelte tilfælde med vedvarende symptomer kan man opnå et acceptabelt resultat med lave doser atorvastatin eller rosuvastatin nogle gange om ugen.

Vær opmærksom på:

Ved påbegyndelse af statinbehandling og ved dosisændring måles **ALAT** før behandling, efter en måneds behandling og derefter 1-2 gange årligt. Hvis koncentrationen stiger til mere end 3 gange øverste normale grænse, seponeres behandling.

Kreatininkinase måles før behandling ved prædisponerende faktorer for rhabdomyolyse (f.eks. ældre > 65 år, kvinder, nedsat nyrefunktion, ukontrolleret hypothyroidisme, alkoholmisbrug, arvelige muskulære sygdomme i familien). Måles desuden ved uforklarlige muskelsmerter. Hvis koncentrationen er mere end 4 gange øverste normalgrænse, bør behandlingen ikke påbegyndes/pauseres behandlingen, til muskelsymptomerne forsvinder. Behandlingen kan evt. genoptages ved lavest mulig dosis. Ved P-kreatininkinase > 10 gange øverste normalgrænse samt ved mistanke om rhabdomyolyse seponeres statinbehandlingen.

Øvrig lipidsænkende behandling

Der kan tilføjes **ezetimibe** 10 mg, hvis der er behov for supplerende behandling for at nå behandlingsmålet.

Vær opmærksom på:

Ved mistanke om myopati eller ved kreatininkinase over 10 gange øverste normalgrænse skal ezetimib seponeres.

Ved vedvarende svær hypertriglyceridæmi (triglycerid > 8-10 mmol/l) trods diæt, statinbehandling, regulation af hyperglykæmi og elimination af anden årsag (feks. alkohol, thyreotoxicose) kan der suppleres med **fibrat** (gemfibrozil).

Kombination af fibrat og statin øger dog risikoen for bivirkninger, og kombination med simvastatin bør helt undgås.

Hvis LDL-målet ikke er opfyldt trods højdosis statin suppleret med ezetimibe, overvejes at tillægge en **anionbytter**, hvis man er tæt på behandlingsmålet (mangler 10-15 % LDL-reduktion), inden behandling med proprotein-konvertase-subtilisin/kexin-type 9 (**PCSK-9**)-**hæmmer** overvejes.

PCSK-9-hæmmer overvejes, hvis

- LDL-kolesterol > 3,0 mmol/l trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling og diabetes med mikro-/makroalbuminuri.
- LDL-kolesterol > 2,6 mmol/l trods maksimal tolereret lipidsænkende behandling og diabetes med iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom eller iskæmisk apopleksi/TCl.

Der vil være en gruppe af patienter, som ikke har nået deres behandlingsmål, men som ikke vil opfylde kriterierne for PCSK-9-hæmmerbehandling.

Behandling med PCSK-9-hæmmere er dyr specialistbehandling og kan iværksættes via henvisning til specialafdeling i kardiologi eller endokrinologi, hvorfra medicinen udleveres.

Meget højt LDL (> 5 mmol/l) og behandlingsresistens skal give overvejelser om familiær hyperkolesterolemie og henvisning til udredning på lipidklinikker. Ud over højt LDL taler en positiv familieanamnese, senexantomer, arcus cornæ og xantelasmata for diagnosen.

Antitrombotisk behandling

Der er ikke evidens for primær profylakse til alle diabetespatienter (1), idet risikoen for bivirkninger, f.eks. blødning fra mave-tarm-kanalen, anses for at være betydelig.

Behandling med **acetylsalicylsyre** 75 mg/dag bør tilbydes diabetespatienter med:

- Meget høj risiko: Hjerte-kar-sygdom **og** nefropati (makroalbuminuri med eller uden nedsat eGFR ≤ 60 ml/min/1.73 m²)
- Høj risiko: Hjerte-kar-sygdom **eller** nefropati.

Behandling med **acetylsalicylsyre** 75 mg/dag overvejes til diabetespatienter med:

- Meget høj risiko: Mikroalbuminuri med eGFR ≥ 60 , **eller** ≥ 3 af følgende faktorer:
 - Alder > 60 år
 - Mandligt køn
 - Familiær disposition til tidlig debut af kardiovaskulær sygdom (< 55 år for mænd, < 65 år for kvinder)
 - Dysreguleret hypertension $> 130/80$ mmHg trods behandling
 - Dyslipidæmi LDL $> 1,8$ mmol/l trods behandling
 - Rygning > 10 pakkeår.

Clopidogrel kan anvendes som alternativ, hvis acetylsalicylsyre ikke tåles.

APPENDIX: Farmakologisk behandling af specielle grupper

Patienter med diabetes og hjerte-kar-sygdom/hjertesvigt

Definitioner

Hjerte-kar-sygdom omfatter iskæmisk hjertesygdom, cerebral iskæmi (apoplexi eller TCI) og perifer arteriel insufficiens (ankel-brachialindex mindre end 0.9).

Hjertesvigt omfatter hjertesvigt med nedsat pumpefunktion (HFrEF) (ejection fraction (EF) < 40 %) og hjertesvigt med bevaret pumpefunktion, men kliniske tegn på hjertesvigt (HFpEF).

Forekomst

Prævalensen af type 2-diabetes har de senere år været stigende, hvilket betyder, at et stort antal patienter lever med kroniske komplikationer. Dette er især tilfældet for hjerte-kar-sygdom, som findes hos > 100.000 personer med type 2-diabetes.

Samtidig er faldende incidensrater observeret for både hjerte-kar-sygdom, cerebrovaskulær sygdom, hjertesvigt og amputationer. Fra 1995-2017 er overdødeligheden i forhold til baggrundsbefolkningen uden diabetes faldet ca. 0,7 % per år (1).

Rationale for behandling

Der er i de senere år kommet en lang række store kardiovaskulære outcome-studier inkluderende en bred population af primært kardiovaskulært syge diabetespatienter. Disse har vist, at brug af SGLT-2-hæmmere og GLP-1 RA reducerer forekomsten af MACE (major adverse cardiovascular event defineret som nonfatal myokardieinfarkt, cerebral iskæmi eller kardiovaskulær død) (2-9), hjertesvigt med nedsat LVEF (10-12) og med bevaret pumpefunktion (13). Desuden er der vist reduktion i forekomsten af nonfatal iskæmisk stroke (14,15). For både SGLT-2-hæmmere og GLP-1 RA er effekterne på de kardiovaskulære endepunkter (inklusive hjertesvigt) uafhængige

af HbA1c. Der mangler data for HbA1c-niveauer < 48 mmol/mol. Der er dog vist gavnlig effekt af SGLT-2-hæmmere på HFrEF hos personer uden diabetes. Nedenfor gennemgås, hvilke stofgrupper som er indiceret hvornår, samt den kardiovaskulære profil.

Behandlingsmål

HbA1c mellem 48-58 mmol/mol

- Ved etableret hjerte-kar-sygdom og hjertesvigt anbefales generelt at stile mod HbA1c-niveau < 58 mmol/mol, individualiseret ud fra øvrige patienthen-syn.
- Dog skal en patient med nydiagnosticeret hjerte-kar-sygdom, som hidtil har været velbehandlet – uden hypoglykæmi – med lavt HbA1c-mål (< 53 mmol/mol) ikke reduceres i antiglykæmisk behandling alene på grund af nytilkomne hjerte-kar-sygdom.
- Ved nydiagnosticeret diabetes hos patient med hjerte-kar-sygdom kan der godt stiles mod HbA1c < 53 mmol/mol, evt. lavere ved behandling i henhold til den generelle algoritme kombineret med livstilsændringer.

Blodtryk < 130/80 mmHg

LDL-kolesterol <1,8 mmol/l og mindst 50 % reduktion fra udgangsniveau, evt. ned til < 1,4 mmol/l hos patienter i meget høj risiko på grund af iskæmisk hjertesygdom eller flere aterosklerotiske sygdomme.

Behandlingsvalg

Ved iskæmisk hjertesygdom

- **Metformin** er fortsat 1.-valg af farmakologisk behandling ved alle patienter med type 2-diabetes – også ved etableret hjerte-kar-sygdom.
- En **SGLT-2-hæmmer** eller en **GLP-1 RA** skal foretrækkes umiddelbart efter initieringen af metformin uanset HbA1c-niveau. Får patienten allerede > 2 lægemidler, bør behandlingen justeres, så SGLT-2-hæmmer eller GLP-1-RA indgår.
 - SGLT-2-hæmmerne *empagliflozin*, *dapagliflozin* og *canagliflozin* sænker den kardiovaskulære risiko.
 - GLP-1 receptor agonisterne (GLP-1 RA) *liraglutid*, *semaglutid* og *dulaglutid* sænker den kardiovaskulære risiko.
- **DPP-4-inhibitorer** og de nyere generationer af **sulfonylurinstof**, *gliclazid* og *glimepirid* har en neutral kardiovaskulær profil.
- **Insulin** har en neutral kardiovaskulær effekt.

Ved hjertesvigt

Nedenstående gælder patienter med hjertesvigt med nedsat pumpefunktion. Det tyder dog på, at der er lignende gavnlige effekter ved hjertesvigt med bevaret pumpefunktion.

1.-valg af farmakologisk behandling er **Metformin kombineret med SGLT-2-hæmmer** (*Canagliflozin*, *Dapagliflozin* og *Empagliflozin*).

- **GLP-1 RA** har beskeden/ingen beskyttende effekt ved hjertesvigt. Grundet manglende erfaring frarådes GLP-1 RA ved udtalt hjertesvigt.
- **DPP-4-inhibitorer** – dog fraset *saxagliptin*, som øger indlæggelse for hjertesvigt – har en neutral effekt.
- De nyere generationer af **sulfonylurinstof** (*gliclazid* og *glimepirid*) har en neutral effekt.
- **Insulin** har neutral effekt, men kan give væskeretention.
- **Pioglitazon** frarådes ved iskæmisk hjertesygdom på grund af risikoen for hjertesvigt, især i kombination med insulin.

Ved cerebral iskæmi

Der er ingen studier med cerebral iskæmi som primært endepunkt. Patienter med cerebral iskæmi indgår i de store kardiovaskulære studiers kompositte endepunkter.

1.-valg af farmakologisk behandling er **metformin i kombination med GLP-1 RA** (*semaglutid*, *dulaglutid*). Dette ser ud til at reducere tilfælde af nonfatal cerebral iskæmi.

- **SGLT-2-hæmmere** ser ud til at have lille/ingen effekt på risikoen for nonfatal cerebral iskæmi.
- Der er ikke data på øvrige antidiabetika.

Ved perifer arteriel insufficiens

Der er ingen studier med perifer arteriel insufficiens som primært endepunkt. Patienter med perifer arteriel insufficiens indgår i de store kardiovaskulære studiers kompositte endepunkter.

1.-valg af farmakologisk behandling er **metformin i kombination med SGLT-2-hæmmer eller GLP-1 RA**. Der er for *canagliflozin* i et enkelt studie fundet øget forekomst af amputationer. Dette er ikke fundet i studier for øvrige SGLT-2-hæmmere.

- Der er ikke data på øvrige antidiabetika.

Monitorering

Hos alle voksne patienter med diabetes anbefales:

- Én gang årligt at spørge til kardiovaskulære symptomer (primært dyspnø, perifere ødemer og ubehag i brystet) samt opmærksomhed på fund af uregelmæssig puls i forbindelse med blodtryksskontrol.
- EKG på diagnosetidspunktet, ved kardiovaskulære symptomer og ved fund af uregelmæssig puls.
- Der mangler evidens for at anbefale rutinemæssig billeddiagnostisk screening for koronar hjertesygdom hos asymptomatiske diabetespatienter.

Ved kardiovaskulære symptomer, abnormt EKG eller anden mistanke om hjertesygdom henvises til hjerteafdeling eller kardiolog med henblik på nærmere undersøgelse.

Patienter med diabetes og nyresygdom

Definition

Nyresygdom klassificeres og gradueres ud fra et estimeret mål for den glomerulære filtrationsrate (eGFR), urin-albuminudskillelse og evt. andre bagvedliggende sygdomme ud over diabetes.

Ved diabetes anvender vi forskellige begreber:

Diabetisk nyresygdom

Mikroalbuminuri (urin-albumin/kreatinin-ratio > over 30 mg/g) med eGFR under 60 ml/min/1,73 m² (mindst 2 målinger med 1 til 8 ugers mellemrum)

Diabetisk nefropati

Vedvarende makroalbuminuri (albumin/kreatinin-ratio >300 mg/g) uden anden oplagt årsag. Nyrebiopsi er almindeligvis ikke krævet, men kan være indiceret ved kort diabetesvarighed, fravær af diabetisk retinopati og samtidig tegn på alvorlig nyresygdom *eller* eGFR under 60 ml/min/1,73 m² i mere end 3 måneder.

Forekomst

Over tid udvikler 5-10 % af patienterne diabetisk nefropati (1), og der ses stigende incidensrater for kronisk nyresygdom hos diabetespatienter, som til dels kan skyldes en "healthy survivor"-effekt samt øget brug af RAS-blokade og SGLT-2-hæmmere. Ikke desto mindre er kronisk nyrepåvirkning et dårligt prognostisk tegn, der skal være opmærksomhed på.

Rationale for behandling

Se afsnit om farmakologisk behandling af hypertension samt albuminuri.

Behandlingsmål

HbA1c ml 48-58 mmol/mol

Patienter med diabetisk nefropati har øget risiko for hypoglykæmi, så blodglucose reguleres mindre stramt, hvis patienten behandles med insulin eller sulfonylurinstoffer.

Blodtryk <130/80 mmHg

Det generelle behandlingsmål for blodtrykket ved type 2-diabetes målt ved konsultations-, hjemme- og døgnblodtryksmålinger.

Reduktion eller stabilisering af albuminurien samt bevarelse af nyrefunktion.

Valg af behandling

Ved diabetisk nyresygdom søges behandlingen optimeret som beskrevet i afsnit om mikroalbuminuri.

Alle bør være i behandling med en **AT2-receptorantagonist (ARB)** eller en **ACE-hæmmer (ACE-I)** og optimeret lipid- og blodtryksænkende behandling. Antitrombotisk behandling overvejes.

Ved makroalbuminuri (uanset eGFR) eller mikroalbuminuri med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² påbegyndes **SGLT-2-hæmmer kombineret med metformin**, uafhængigt af blodsukker.

Ved mikroalbuminuri med eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² påbegyndes en **SGLT-2-hæmmer** i tillæg til **metformin** ved behov for intensivering af den glukosesænkende behandling.

FIGUR 6. viser faldende nyrefunktion (eGFR) og daglig dosis for de mest anvendte antidiabetika. Lånt med tilladelse fra Dansk Nefrologisk Selskab fra rapporten "Diabetisk nyresygdom ved type 2-diabetes; 2021"

Antidiabetika		eGFR ml/min/1,73 m ²				
Klasse	Indholdsstof	>90	89 - 60	59 - 30	<30	Dialyse
Metformin	metformin		1000 mg x 2	500 mg x 2		
	canagliflozin		300 mg x 1	100 mg x 1		
SGLT2i	dapagliflozin		10 mg x 1*			
	empagliflozin		10-25 mg x 1*			
	ertugliflozin		5-15 mg x 1			
GLP1- RA	dulaglutid		0,75 - 1,5 mg/uge			
	liraglutid		0,6 - 1,8 mg/dag			
	semaglutid		0,5 - 1 mg/uge			
DPP-4i	sitagliptin	100 mg x 1		50 mg x 1	25 mg x 1	
	vildagliptin	50 mg x 2		50 mg x 1		
	linagliptin		5 mg x 1			
SU	glimperid	1-4 mg x 1		halvering		
	gliclazid	30-120 mg x 1		halvering		
Insulin	alle typer	Individuel dosis – behov falder ofte med faldende GFR				

Uændret dosis	Dosiskorrektion	Seponering
---------------	-----------------	------------

Skraveret område angiver eGFR niveau hvor man kan overveje at fortsætte behandling

**Dapagliflozin kan opstartes ned til eGFR 25 ml/min. Empagliflozin 10 mg kan opstartes ned til eGFR 20 ml/min ved samtidig hjertesvigt (EF<40%).*

Ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m² uden albuminuri har vi endnu ikke god evidens for at f.eks. SGLT-2-hæmmer og/eller GLP-1 RA forebygger udvikling af albuminuri og fald i eGFR eller kardiovaskulær sygdom.

Ved eGFR < 60 ml/min/1,73 m² skal der ved medicingennemgang være opmærksomhed på nefrotoksiske medikamenter (f.eks. NSAID, lithium, radiologiske kontrastmidler og aminoglykosider). Medicin, der udskilles uomdannet renalt, skal eventuelt dosisreduceres (f.eks. Metformin).

Monitorering af patienter med diabetisk nyresygdom

Patienten med diabetisk nyresygdom følges med kontrol 1-2 gange årligt af

- blodprøve (eGFR, elektrolytter, Hgb)
- urin-albumin/kreatinin ratio
- blodtryk
- Vægt/vurdering af ødemer.

Kriterier for henvisning til endokrinolog eller nefrolog kan variere med regionale og lokale forløbsprogrammer.

Patienter med makroalbuminuri bør som hovedregel følges i diabetesambulatorium. Henvis til nefrolog, når eGFR er < 30 ml/min/1,73 m², eller hvis der er et hastigt fald i nyrefunktionen (> 5 ml/min/1,73 m² pr år) eller ved betydelig svær albuminuri (> 700 mg/g) ved mindst to målinger.

Patienter med diabetes og svær overvægt

Definition

Patienter med type 2-diabetes og svær overvægt (Body Mass Index (BMI) > 30kg/m²).

Forekomst

I Danmark har ca. 17 % af voksne svær overvægt og hos personer med type 2-diabetes har ca. 40 % svær overvægt (1).

Rationale for behandling

Studier har vist, at SGLT-2-hæmmer og GLP-1 RA ud over at bedre den glykæmiske kontrol også besidder egenskaber, som reducerer kropsvægten og dermed bidrager yderligere til at forbedre den generelle metaboliske kontrol (2). Hovedparten af de studier, som er gennemført med patienter med type 2-diabetes og svær overvægt (gennemsnitligt BMI ca. 32 kg/m²), har vist, at GLP-1 RA-behandling synes at være mere egnet til at bibringe såvel bedre glykæmisk kontrol som et vægttab, der er lidt større end f.eks. behandling med en SGLT-2-hæmmer.

Ud over anvendelse som antidiabetisk behandling er GLP-1 RA også tilgængelig under indikationen svær overvægt, i form af *liraglutide* (Saxenda). Hos patienter med type 2-diabetes og meget svær overvægt (f.eks. BMI over 35 kg/m²) kan man overveje at anvende *liraglutide* (Saxenda) 3 mg dagligt, men aktuelt er det svært at opnå individuelt tilskud.

Ved en indirekte sammenligning mellem GLP-1 RA (*semaglutide* 1 mg/uge) og SGLT-2-hæmmeren (*empagliflozin* 25 mg/dag) fandt man en gennemsnitlig forbedring i HbA1c på ca. 7 mmol/mol og reduktion i kropsvægt på knap 2 kg i favør af *semaglutide* (3). Anvendelse af Oral GLP-1 RA (*semaglutide* 14 mg daglig) reducerer HbA1c med gennemsnitligt 1,4 % (15 mmol/mol) og en reduktion i kropsvægten på godt 3 kg sammenlignet med placebo. Modsat den subkutane GLP-1 RA (*semaglutide*), som i et studie har vist

superiority, er den orale formulering af GLP-1 RA (*semaglutide*) i et andet studie non-inferior i forhold til et sammensat kardiovaskulært endepunkt (4). Ved anvendelse af GLP-1 RA (*liraglutide* (Saxenda) 3 mg dagligt) reduceres kropsvægten mere end GLP-1 RA (*liraglutide* (Victoza) 1,8 mg dagligt), men den glykæmiske regulation bedres ikke yderligere.

Farmakologisk behandling

I forhold til kombinationen af type 2-diabetes og svær overvægt er følgende rationelt:

1.-valg er **metformin**.

2.-valg er **GLP-1 RA og/eller SGLT-2-hæmmer**

- GLP-1 RA-behandling giver ud over en forbedret glykæmisk regulation også en reduktion i kropsvægten på 3-4 kg sammenlignet med placebo.
- SGLT-2-hæmmer-behandling giver ud over en forbedret glykæmisk regulation også en reduktion i kropsvægten på 2-3 kg.
- GLP-1 RA (*Semaglutide* 1 mg ugentlig) giver i tillæg til SGLT-2-hæmmer-behandling ud over en forbedret glykæmisk regulation også en yderligere reduktion i kropsvægten på ca. 4 kg.

Kirurgisk behandling

Såfremt medicinsk behandling ikke kan bibringe en tilstrækkelig glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes og meget svær overvægt (BMI over 35 kg/m²), kan man i Danmark henvise disse til vurdering om egnethed til bariatrisk kirurgi (5). De kirurgiske indgreb, som tilbydes i Danmark, er **Roux-en-Y gastrisk bypass** (RYGB) og **Sleeve gastrektomi** (SG) (6). Ved begge indgreb opnås relativt store og blivende vægttab med en gennemsnitlig reduktion på omkring 20-40 % af udgangsvægten, hvilket svarer til et absolut vægttab på 25-50 kg, hvor størrelse af vægttabet i absolut kg i det væsentligste er relateret til udgangsvægten. Af de to kirurgiske me-

toder er effekten af RYGB bedst dokumenteret, og der foreligger for denne procedure mere end 20 år post-operativ opfølgning, som dokumenterer bl.a. en reduceret mortalitet (7).

- Kirurgisk behandling (RYGB eller SG) giver i forhold til intensiv nonfarmakologisk plus intensiv farmakologisk behandling en betydelig forbedring i den glykæmiske regulation, inkl. remission af diabetes samt en reduktion i kropsvægten på ca. 20 % (8).
- Fem år efter bariatrisk kirurgi ses komplet remission ($\text{HbA1c} < 42 \text{ mmol/mol}$ i mindst 1 år; sv.t. American Diabetes Associations (ADA) kriterier) hos 43 % og partiel remission ($\text{HbA1c} < 48 \text{ mmol/mol}$ i mindst 1 år; sv.t. ADA's kriterier) hos 51 %. Der ser ud til at være forskel på RYBG og SG, i RYGB's favør, i forhold til at opnå både komplet og partiel diabetesremission postoperativt (9, 10).
- Langtidsdata (over 5 år) hos patienter, som har gennemgået RYGB, viser, at 35-50 % af de patienter, som har haft remission, på et senere tidspunkt vil få behov for farmakologisk behandling af deres type 2-diabetes, men den gennemsnitlige tid i diabetesremission hos disse er ca. 8 år (11).
- Bariatrisk kirurgi hos patienter med insulinbehandlet type 2-diabetes og lang diabetesvarighed (over 10 år) har vist, at ca. 70 % af patienterne fortsat var uden insulinbehandling 4 år efter kirurgi (12).

Forbedring i glykæmisk regulation eller remission af type 2-diabetes menes at ske som en følge af selve vægttabet kombineret med ændringerne i de anatomiske forhold i mave-tarm-kanalen, hvor specielt tarmhormoner som f.eks. GLP-1 spiller en central rolle (13).

Det kan anbefales at overveje at henvise personer med type 2-diabetes og BMI over 35 kg/m^2 til kirurgisk vurdering.

Lang diabetesvarighed (over 8 år) og behandling med insulin bør have i mente, da disse forhold er forbundet med nedsat chance for diabetesremission og større risiko for recidiv efter en opnået diabetesremission (11). Fem år efter et kirurgisk indgreb vil knap 90 % have oplevet én eller flere problemer i relation til det kirurgiske

indgreb, men på trods af det rapporterer < 10 % af patienterne ringere selv-rapporteret helbred (14,15).

Monitorering efter fedmekirurgi

Patienter skal følges livsvarigt med regelmæssig kontrol og årlig status. Der henvises til Dansk Endokrinologisk guideline.

Patienter med diabetes og fremskreden alder

Definitioner

1. **De raske/uafhængige:** Maksimalt 1-2 konkurrerende sygdomme ud over type 2-diabetes. Ingen funktionsbegrænsninger. Kognitivt intakt.
2. **De komplekse/skrøbelige:** Tre eller flere konkurrerende lidelser og/eller lettere påvirkning af de kognitive funktioner.
3. **De svært syge:** En eller flere af følgende: i slutstadiet af kronisk sygdom, moderat til svær demens, to eller flere funktionsnedsættelser. Mange plejehjemsboere, men der kan også være tale om patienter i eget hjem.

Rationale for behandling

Type 2-diabetes er hyppigt forekommende hos ældre (iflg. WHO er ældre personer ≥ 65 år), og disse patienter kræver særlig opmærksomhed. Høj kronologisk alder i sig selv giver dog ikke anledning til ændringer i principper for forebyggelse, diagnostik og behandling.

Begrebet skrøbelighed ("frailty") bliver ofte benyttet i den internationale litteratur. Der eksisterer ikke nogen entydig dansk definition, men skrøbelighed kan beskrives som en tilstand med biologisk øget sårbarhed, hvor selv minimal belastning/stress kan medføre alvorlige funktionsproblemer. Skrøbelighed er ikke i sig selv funktionsbegrænsende, selv om mange skrøbelige personer har problemer med funktionsevne (1). Særlig opmærksomhed bør rettes mod de skrøbelige patienter, der på grund af fysisk eller mental svækkelse er i risiko for afhængighed af andre, faldtendens, nedsat mobilitet, vægttab, desorientering eller personlighedsændringer (2-5). Der vil ofte være behov for at ændre behandling, behandlingsmål og forventning til selvinddragelse i behandlingen.

Behandlingsmål

Hos **de raske** ældre kan man, i samråd med patienten, vælge at fastholde relativt stramme HbA1c-behandlingsmål, omkring **< 53-58 mmol/mol**, forudsat at patientens almentilstand ikke forværres, og at man kan undgå væsentlige bivirkninger, specielt hypoglykæmi. I denne gruppe kan det være nødvendigt at acceptere et højere blodtryksmål, f.eks. **< 140/85 mmHg**, for at undgå uhensigtsmæssige hændelser, herunder ortostatisme med risiko for fald. Behandling med lipidsænkende medicin kan fastholdes efter generelle anbefalinger, hvis det tolereres.

Hos **de komplekse/skrøbelige** ældre kan HbA1c-behandlingsmålet yderligere tillempes, **< 64-69 mmol/mol**. Her skal man være særlig opmærksom på symptomer på hyperglykæmi og akutte komplikationer som respons på dysregulering; dehydrering, nykturi, ringe sårheling og risiko for hyperosmolær hyperglykæmi. På linje med de raske ældre kan det være nødvendigt at acceptere et højere blodtryksmål, f.eks. **< 140/85 mmHg**, for at undgå uhensigtsmæssige hændelser, herunder ortostatisme med risiko for fald. Dog bør et BT **< 130/80 mmHg** fortsat tilstræbes hos visse højrisikopatienter, herunder patienter med tidligere stroke eller progredierende nyreinsufficiens, såfremt det lader sig gøre. Behandling med lipidsænkende medicin kan fastholdes efter generelle anbefalinger, hvis det tolereres. Ved behov for at reducere polyfarmaci hos ældre patienter med komplekse sygdomsbilleder kan seponering af statiner overvejes.

Hos **de svært syge** ældre er det primære mål symptomfrihed. Ved øget faldtendens kan man overveje at lægge behandlingsmålet for blodtrykket endnu højere, f.eks. ved **< 150/90 mmHg**. Når livets afslutning nærmer sig, kan symptomlindring være det eneste behandlingsmål. Hos patienter med kort forventet restle-

vetid er en gavnlig effekt af lipidsænkende behandling næppe sandsynlig, hvorfor fravalg af opstart eller eventuelt seponering af igangværende behandling må overvejes.

Endelig skal der udvises forsigtighed ved fortolkning af HbA1c hos ældre, eftersom der i denne population oftere forekommer komorbiditeter, der kan have indflydelse på erythrocytlevetiden, hvilket kan lede til en underestimering af den reelle værdi. Det gælder følgende tilstande: kronisk nyreinsufficiens, hæmodialyse, erythropoietin-behandling, anæmi, hæmoglobinopater, nylig blodtransfusion eller hæmatologiske sygdomme.

Valg af behandling

Livsstilsintervention

Ældre diabetespatienter bør rådgives om livstilintervention med baggrund i deres individuelle situation. Dog er der særlige forhold, der gør sig gældende hos ældre, som man bør være opmærksom på, eksempelvis:

- Er tyggefunktion, appetit og adgangen til mad tilstrækkelig?
- Er der tilstrækkeligt væskeindtag, så dehydrering undgås?
- Ved sondeernæring er der ofte store udsving i glukoseniveauer, der ofte kræver justering af den glukosesænkende behandling.
- Er der mulighed for tilpasset fysisk aktivitet?

Farmakologisk behandling

Mange ældre er storforbrugere af lægemidler, og hyppigheden af polyfarmaci (behandling med ≥ 5 lægemidler) stiger med alderen (54 % hos ≥ 75 -årige) med deraf følgende øget risiko for medicinbivirkninger, interaktioner og manglende compliance. Ca. 10 % af alle sygehusindlæggelser af ældre kan relateres til uhensigtsmæssig medicinering. Ny medicin afprøves typisk blandt yngre, men anvendes ofte til de ældre, og der mangler ofte viden om virkninger og bivirkninger af mange af de kombinationer af lægemidler, som ældre behandles med. Det taler for tilbageholdenhed med lægemiddelbehandling af ældre, ikke mindst når det gælder forebyggelse af diabetiske følgesygdomme (15-17).

Overordnet behandles ældre efter den generelle behandlingsalgoritme, dog med særlig opmærksomhed på bivirkningsprofil ved valg af medicin. Det bemærkes, at de kardiovaskulære effekter af behandling med GLP-1 RA ikke er helt entydig for de ældre patienter (10), mens stratificerede analyser har vist, at ældre kan have større fordel af SGLT-2-hæmmere end yngre (11, 12). Statinbehandling er bedst undersøgt hos patienter under 75 år, men synes dog at reducere kardiovaskulær risiko relativt lige meget hos yngre og ældre patienter. Behandlingsmålene kan hos ældre reduceres ved bivirkninger. Det er generelt øget risiko for bivirkninger såsom myopati og rhabdomyolyse hos ældre over 70 år.

Behandlingsmål fordelt på patientkarakteristika*

Patientkarakteristika	Glykæmisk kontrol (HbA1c (mmol/mol))	Blodtryk (mmHg)	Lipider
De raske	53-58	< 140/85	Statinbehandling, hvis tolereret
De komplekse	<64-69	< 140/85	Statinbehandling, hvis tolereret
De svært syge	Undgå hypoglykæmi og symptomatisk hyperglykæmi	< 150/90	Overvej fordele og ulemper

*Tabellen er en adaption af behandlingsmålstabellen udarbejdet af American Diabetes Association (ADA) og er en del af deres behandlingsvejledning af ældre med diabetes (4).

Ældre har øget risiko for alvorlig hypoglykæmi, og der er samtidig risiko for inadækvat reaktion på symptomer på hypoglykæmi. Det anbefales derfor at anvende glukosesænkende medikamenter med lav risiko for hypoglykæmi.

Bivirkninger hos ældre kan være diskrete, mindre karakteristiske og fejlagtigt blive tolket som forværring af eksisterende sygdom, tegn på ny sygdom eller udtryk for normal aldring.

Hyppe medicinbivirkninger hos ældre patienter med type 2-diabetes:

- **Fald og svimmelhed:** Øget risiko ved diuretika og antihypertensiva inkl. betablokkere (ortostatisk blodtryksfald, overbehandling og bradykardi). Brug af betablokker er uhenigtsmæssigt hos patienter med bradykardi (< 50/min), 2.-grads AV-blok eller 3.-grads AV-blok (risiko for 3.-grads AV-blok, asystoli). Ved initiering af SGLT-2-hæmmer bør evt. diuretika-dosis reduceres for at mindske risikoen for dehydrering.
- **Kvalme, diarre, smagsforstyrrelser, vægttab og underernæring:** Øget risiko ved f.eks. metformin og GLP-1 RA. Kan sekundært give dehydrering og faldtendens.
- **Hypoglykæmi med fald, forvirring og risiko for koma:** Øget risiko ved insulin og sulfonylurinstoffer, især dem med lang virkningsvarighed, f.eks. glimepirid). Gliclazid anbefales på grund af minimal risiko for hypoglykæmi. I forhold til insulin foretrækkes engangsdoseret langtidsvirkende præparater. Husk at revurdere dosis løbende.
- Betablokker kan maskere hypoglykæmi-symptomer.
- **Nedsat nyrefunktion og hyperkalæmi:** Øget risiko ved ACE-I og ARB.
- **Mavesmerter og mavesår:** Øget risiko ved mange antidiabetika, specielt metformin samt acetylsalicylsyre.
- **Forstoppelse:** Øget risiko ved diuretika (dehydrering).
- **Urinsyreigt:** Øget risiko ved thiaziddiuretika.
- **Træthed, forvirring og svækket hukommelse pga. elektrolytforstyrrelser:** Øget risiko ved thiaziddiuretika (hyponatriæmi og hypokalæmi). Risiko for dehydrering og akut

nyresvigt synes større hos ældre ved brug af SGLT-2-hæmmere.

- **Genitale svampeinfektioner** ved brug af SGLT-2-hæmmer-behandling synes større hos ældre.
- **Muskelsmerter:** Hos ældre over 75 år kan ved iskæmisk hjerte-kar-sygdom overvejes at starte med Atorvastatin 40 mg eller Rosuvastatin 20 mg i modsætning til de maksimale doser, som iværksættes hos yngre patienter. Ved lav muskelmasse og øget risiko for bivirkninger må overvejes at starte statin-behandling i yderligere reduceret dosis. Ved behov for at reducere polyfarmaci hos ældre patienter med komplekse sygdomsbilleder kan seponering af statin overvejes.

Kompleksiteten af type 2-diabetes og betydelig komorbiditet hos ældre medfører ofte, at mange forskellige læger fra forskellige specialer og andre sundhedsfaglige kan være involveret i behandlingen af patienten. Det kræver et vel fungerende samarbejde mellem patient, pårørende, almen praksis, hospitaler, praktiserende øjenlæger, fodterapeuter, diætister, den kommunale sygepleje og hjemmepleje.

Patienter med psykisk sygdom og risiko for diabetes

Definition og forekomst

Patienter med svær psykisk sygdom som skizofreni og bipolar lidelse har en betydelig øget risiko for udvikling af type 2-diabetes, der til dels hænger sammen med livsstil og dels med de psykofarmaka, der anvendes i behandlingen. Studier har endvidere vist en 40-60 % øget forekomst af diabetes ved depression.

Behandling af patienter med psykiske lidelser frembyder ofte særlige problemer. Sygdomme som f.eks. skizofreni og bipolære tilstande er forbundet med en betydelig overdødelighed med tab af 15-20 leveår. Somatiske lidelser, herunder metabolisk syndrom og diabetes spiller en væsentlig rolle og skyldes en kombination af genetisk disposition, underbehandling, uensigtsmæssig livsstil med nedsat fysisk aktivitet og rygning, samt ikke mindst bivirkninger til psykofarmakologisk behandling. Studier fra bl.a. almen praksis har vist, at øget fokus på denne patientkategori kan reducere overdødeligheden.

En række meget anvendte psykofarmaka kan medføre vægtstigning og dermed øget risiko for diabetes.

Høj risiko	Ældre højdosis-typiske antipsykotika, clozapin og olanzapin
Intermediær risiko	Risperidon og quetiapin
Lav risiko	Aripiprazol, ziprasidon, lurasidon

I en nylig vejledning fra Medicinerrådet (1) anbefales nu primært start af antipsykotika med en mere hensigtsmæssig metabolisk profil.

Herudover ses vægtøgning ved behandling med lithium, valproat, ved flere nyere antidepressiva

som mianserin og mirtazepin, og ved ældre tricykliske antidepressiva.

Diabetisk ketoacidose og psykofarmaka

Diabetes præsenterer sig klinisk forskelligt hos patienterne, og særligt for psykiatriske patienter kan antipsykotika-betinget diabetisk ketoacidose (DKA) være den initiale sygdomsmanifestation. Årsagerne til DKA er multifaktoriel, men skyldes ofte manglende compliance under akut somatisk sygdom og omfatter svær hyperglykæmi, metabolisk acidose, dehydrering og elektrolytforstyrrelser. Mekanismen bag antipsykotisk-betinget DKA er ikke klarlagt, men er ofte karakteriseret ved debut kort efter påbegyndelse af antipsykotisk behandling og er derfor ikke udelukkende relateret til vægtøgning. HbA1c stiger ofte hurtigt, og en direkte effekt på beta-cellerne kan være en årsag. Mænd over 30 år er overrepræsenterede, og forløbet er præget af højere mortalitet end ved DKA hos patienter med type 1-diabetes. Information til patienterne om DKA-symptomer ved start af behandlingen er derfor vigtig, især ved præparater med høj risiko som olanzapin.

Valg af behandling

Patienter, der har fået konstateret diabetes, følges på vanlig vis med en årlig statusundersøgelse og mellemliggende kontrol efter behov. Behandling og behandlingsmål følger den generelle algoritme.

- 1.-valg er **metformin**.
- Ved behov for supplerende 2.-valgs behandling anbefales anvendelse af **SGLT-2 hæmmere** og/eller **GLP-1 RA** på baggrund af den kardioprotektive og vægtreducerende effekt. Denne patientgruppe er dog ofte karakteriseret ved dårlig økonomi, hvorfor anden kombination med **sulfonylurinstof** (*gliclazid* og *glimepirid*) kan være et nødvendigt alternativ.

Monitorering af patienter i antipsykotisk behandling

Patienter, der påbegynder antipsykotisk behandling, kan med fordel tilbydes livsstilsintervention, som evt. kan foregå tværfagligt mellem psykiater, fysioterapeut, diætist og ergoterapeut, med udgangspunkt i den enkeltes tilstand og behov og afhængigt af de lokale tilbud. Patienten skal ved en årlig statusundersøgelse have målt vægt, taljeomfang, BT, lipider og HbA1c mhp. tidlig opsporing af diabetes. Såfremt der under den psykofarmakologiske behandling opstår forværring af type 2-diabetes, vægtøgning over 5 %, dyslipidæmi eller hypertension, kan præparatskift evt. overvejes i samråd med den behandlende psykiater.

Glukokortikoidbehandling og diabetes

Definitioner

Glukokortikoidinduceret diabetes: Fasteblodsukker (BS) over 7 mmol/l eller vilkårligt BS over 11,1 mmol/l målt 2 dage i træk efter initiering af peroral steroidbehandling. Ofte vil det ikke-faste BS eftermiddag/aften være forhøjet grundet glukokortikoidernes farmakodynamik (1).

Bemærk, at HbA1c ikke benyttes i definitionen.

Forekomst

Incidensen af glukokortikoidinduceret diabetes opgøres fra 30 til 70 % med stigende incidens ved højere doser glukokortikoid (2,3). Størst udfordring ses ved langvarig (over 1 måned) systemisk steroidbehandling med høje doser (mere end 30 mg/dag i over 5 dage). Et andet problem er intermitterende højdosis steroidbehandling i forbindelse med cancer-kemoterapi, som indebærer forskellig behandling på steroiddage vs. ikke-steroiddage.

Rationale for behandling

Effekten på glukosemetabolismen er afhængig af det anvendte glukokortikoids farmakodynamiske egenskaber. Ved peroral prednisolonbehandling gives behandlingen typisk om morgenen, og glukoseniveauet følger derfor et typisk mønster med relativt lave glukoseværdier om morgenen, som stiger gradvist i løbet af dagen og forstærkes af måltiderne til en maksimal værdi midt på aftenen. Effekten når et maksimum ca. 12-16 timer efter prednisolondoseringen og falder betydeligt natten igennem. Heri ligger den største terapeutiske udfordring, hvis og når der er behov for farmakologisk behandling.

Behandlingsmål

Et præcist behandlingsmål er ikke defineret. En international guideline (6) anbefaler BS mellem 4-12 mmol/l, men det bør individualiseres baseret på alder og komorbiditet (f.eks. svært

syge patienter eller terminale cancerpatienter). Et pragmatisk målblodsukker er mellem **5-15** mmol/l.

Valg af behandling

Overordnet er behandling af steroidinduceret diabetes præget af mangel på længerevarende randomiserede studier og god evidens. Særlig evidensen for behandling af middeldosis (10-30 mg prednisolon) er dårligt belyst.

Nedenstående forslag til behandlingsregimer og insulindoser er empirisk baseret og vil ofte passe til prednisolonbehandling givet oralt morgen (6). Gives prednisolondosis 2 gange dagligt, eller gives f.eks. dexametason, synes basalin-suliner med længere virkningsvarighed (f.eks. glargin fremfor NPH) at være en fordel (3). Behandlingen varetages af eller evt. i samråd med endokrinologer.

Behandlingsforslag er dels inddelt efter prednisolondoser og dels efter, om patienten har kendt diabetes. Der vil være lokale forskelle i, hvilket behandlingsregime som foretrækkes.

Lavdosis glukokortikoidbehandling (≤ 10 mg prednisolon dagligt)

Patienter med nyopstået steroidinduceret diabetes:

- Som udgangspunkt initieres i *metformin*.
- Tåles metformin ikke, kan sulfonylurinstof (gliclacid frem for glimepirid pga. halveringstiden) vælges som første præparat. Dog bør det ikke kombineres med insulinbehandling.
- Eventuelt tillæg af *anden antidiabetika* (sulfonylurinstof, DPP-4-hæmmere, GLP-1 RA, SGLT-2-hæmmere).

Patienter med allerede kendt diabetes:

- Ved initiering af lavdosis glukokortikoidbehandling intensiveres den antiglykæmiske behandling med tillæg af 1-2 glukosesæn-

kende lægemidler, jf. behandlingsalgoritmen for type 2-diabetes. Er den glykæmiske kontrol ikke tilfredsstillende, påbegyndes insulinbehandling. I så fald seponeres evt. sulfonylurinstof.

Patienter med allerede kendt diabetes i insulinbehandling:

- Insulindosis øges afhængig af glukosemålingerne.

Højdosering glukokortikoidbehandling (mere end 30 mg prednisolon dagligt i mere end 5 dage)

Generelt:

- Patienten vil oftest have behov for insulinbehandling (både nyopstået steroidinduceret diabetes og kendt diabetes forværret af steroidbehandling).
- Der er ikke enighed om insulinregimer eller insulinindoser, men grundet den udtalte insulinresistens anbefales at indlede morgendosis med *humant isophaninsulin (NPH-insulin eller glargin 100) 0,2-0,3 enheder/kg*, men ofte kan det være nødvendigt at øge til 0,5 enheder/kg. Bruges blandingsinsulin (f.eks. *insulin aspart/insulin aspart protamin (f.eks. Novomix 30)*), anbefales at initiere **0,3 enheder/kg** om morgenen. Man kan hurtigt se, hvor insulinresistent patienten er, og kan derfor ofte titrere hurtigt op.

Afhængig af glukoseprofilen foreslås følgende:

Hos patienter i højdosering prednisolonbehandling med normal (nær-normal) faste-morgen-BS samt postprandiel BS over 15-25 mmol/l:

- Til tider kan man nøjes med hurtigtvirkende *Insulin aspart præprandiel* – doseringsforslag f.eks. 8 enheder morgen og frokost (titreret efter 4-punkts profil).
- Alternativt blandingsinsulin (*Novomix 30*) til morgen – doseringsforslag f.eks. 24 enheder morgen, svarende til 8 enheder hurtigtvirkende morgen. Man kan evt. vælge *Novomix 30* til frokost i stedet.
- Alternativt *NPH-insulin* morgen (0,2-0,3 enheder/kg). Obs hypoglykæmi morgen ved for stor dosisøgning.

Hos patienter med forhøjet faste-BS (over 7 mmol/l) samt postprandiel over 15-25 mmol/l

- *Novomix 30* til morgen eller basalinsulin morgen (*NPH-insulin*).
- Alternativt insulin glargine suppleret med *Insulin aspart præprandiel* til de tre hovedmåltider.

Brug af insulin aspart, som først ordineres postprandiel, synes ikke at være sufficient til at behandle hyperglykæmi (8). Ligeledes øges risikoen for hypoglykæmi, hvis insulin aspart gives uden for måltider.

Patienter, som før behandling med

glukokortikoider, allerede er insulinbehandlede

- Insulindosis øges afhængig af glukosemålingerne. Ved højdosering steroidbehandling er der ofte behov for en dosisøgning på mere end 40 % og/eller mere tæt monitorering eller henvisning til diabetesambulatorium.
- Intensivering bør typisk være overgang fra basalinsulin til basal-bolus-regime eller blandingsinsulin 2 gange dagligt fremfor en simpel øgning i basalinsulin.
- Ved basal-bolus-regime, synes der ikke at være klinisk forskel på brug af de to regimer *NPH-insulin /insulin aspart* og *insulin glargin/ insulin aspart*.

Aftrapning af steroidbehandling

Ofte ændres løbende i steroiddosisbehandling, og her er det vigtigt at regulere den antiglykæmiske behandling (særligt insulinindoser) løbende, så hypoglykæmi undgås. Efter seponering af højdosering glukokortikoid eller nedtrapning til en prednisolondøgndosis under 30 mg, nedtrappes insulindosis, således at dosis reduceres med 30 % dag 2, 20 % dag 3 og herefter enten ophør eller hos patienter med vanlig insulindosis fortsættelse af denne. Nedtrappes prednisolondosis langsommere, vil de målte glukoseværdier være bestemmende for hastigheden i insulinnedtrapningen, og evt. vægtstigning og øget abdominal fedtfordeling efter længere tids steroidbehandling gør, at den samlede glukosesænkende behandling bliver ændret.

Udvikling af diabetes under glukokortikoidbehandling gør patienten disponeret for senere udvikling af regulær type 2-diabetes – også efter

ophørt steroidbehandling. Disse patienter bør derfor én gang årligt screenes for diabetes med bestemmelse af HbA1c.

Opsporing og monitorering

Patienter, som planlægges behandlet med højdosis prednisolon, bør før opstart have målt HbA1c. Dette identificerer patienter i lav risiko (under 39 mmol/mol) og patienter med hidtil uerkendt diabetes (over 48 mmol/mol), som altid vil få stigende plasmaglukose og dermed behov for behandling.

- *HbA1c under 39 mmol/mol.*
 - Ingen monitorering nødvendig ved kortvarig behandling (maks.x 4-5 dage). Ved længerevarende behandling (over 5 dage) monitoreres som nedenfor beskrevet.
- *HbA1c 40 – 47 mmol/mol:* BS måles optimalt sent eftermiddag/før aftensmåltid 2 gange ugentligt. Ved 2 tilfældigt målte BS-værdier over 11,1 mmol/l har patienten diabetes under glukokortikoidbehandlingen. Patienten oplæres i hjemme-blodsukkermåling.
- *HbA1c over 48 mmol/mol:* Patienten har kendt diabetes: BS måles som udgangspunkt x 4. Patienten oplæres i hjemme-blodsukkermåling.

Referencer

Referencer til indledende afsnit

1. Snorgaard O, Drivsholm TO, Breum L et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer. 2011.
2. Lassen B, Christiansen JS, Lauritzen T et al. Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes. 2011. <https://content.dsam.dk/guides/insulin-med-links-2012.pdf>
3. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61:2461-98.
4. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2020; 63:221-8
5. Sundhedsstyrelsen. Den Nationale rekommandationsliste. IRF 2020. Farmakologisk glukosesænkende behandling af type 2 diabetes. https://www.sst.dk/-/media/Viden/Laegemidler/Rekommandationsliste/Farmakologisk-glukoses%C3%A6nkende-behandling-af-type-2-diabetes/Farmakologisk-glukosesaenkende-behandling-af-type-2-diabetes-version-2_0_-2020_.ashx?la=da&hash=3AD845688E187D3E4ED2F7211F7AE197DAD8A403
6. Medicinrådets rapport 2021
7. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343-50.
8. Knowler WC, Barrett-Connor E, Foeller SE, Hamman RF, Lachin JM et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393-403.
9. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT); an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391(10120):541-51.
10. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:145-54
11. The Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomized clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-21.
12. Sundhedsstyrelsen. National klinisk retningslinje for udvalgte sundhedsfaglige indsatser ved rehabilitering til patienter med type 2 diabetes. 2015. <https://www.sundhedsaftalen.rm.dk/siteassets/om-sundhedsaftalen/delaftale/forlobsprogram-type2diabetes/national-kliniske-retningslinje-for-udvalgte-sundhedsfaglige-indsatser-ved-rehabilitering-til-patienter-med-type-2-diabetes.pdf>

Referencer til farmakologisk behandling af hyperglykæmi

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl*. 12. september 1998;352(9131):854-65.
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, m.fl. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-93.
3. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, m.fl. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 13. januar 2021;372:m4573.

Referencer til insulinbehandling

1. Raz I, Mosenzon O. Early insulinization to prevent diabetes progression. *Diabetes Care*. august 2013;36 Suppl 2:S190-197.
2. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, m.fl. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab*. september 2016;18(9):907-15.
3. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, m.fl. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin

- concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 8. januar 2010;340:b5444.
4. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. december 2014;10(12):711–22.
 5. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Skjøth TV, m.fl. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. november 2013;30(11):1298–304.
 6. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, m.fl. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care*. december 2014;37(12):3235–43.
 7. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, m.fl. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4. juli 2017;318(1):45–56
 8. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, m.fl. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. oktober 2018;41(10):2147–54.
 9. Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, m.fl. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. *Diabetologia*. april 2020;63(4):698–710.
- GET and TRANSCEND trials. *Lancet*. 3. juni 2017;389(10085):2226–37.
4. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, m.fl. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 29. april 2010;362(17):1575–85.
 5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet*. 1. maj 2021;397(10285):1625–36.
 6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, m.fl. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1. september 2018;39(33):3021–104.
 7. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. april 2018;78(4):673–681.e9.

Referencer farmakologisk behandling af blodtryk

1. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, m.fl. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 8. september 2007;370(9590):829–40.
2. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, m.fl. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 30. januar 2016;387(10017):435–43.
3. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, m.fl. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTAR-

Referencer til farmakologisk behandling af albuminuri og nedsat nyrefunktion

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. oktober 2020;98(4S):S1–115.
2. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, m.fl. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. juni 2004;65(6):2309–20.
3. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, m.fl. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation*. 24. august 2004;110(8):921–7.
4. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, Mann JFE, Pratley R, m.fl. Changes in Albuminuria Predict Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of the LEADER Trial. *Diabetes Care*. april 2021;44(4):1020–6.
5. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. april 1989;32(4):219–26.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B, Investigators E-RO. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334.

7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR, Group CPC. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Investigators D-T. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-357.
9. Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, Dagogo-Jack S, McGuire DK, Pratley R, Shih WJ, Frederich R, Maldonado M, Pong A, Cannon CP, Investigators VC. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia* 2021;64:1256-1267.
10. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW, Investigators CT. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295-2306.
11. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjoström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Committees D-CT, Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020.
5. Giugliano R, Cannon C, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus. *Circulation* 2018; 137:1571-82.
6. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycemia and the risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(12):941-50.
7. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL et al. Effects of alirpocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOME randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:618-28.
8. Herrett E, Williamson E, Brack K, Beaumont D, Perkins A, Thayne A, m.fl. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 24. februar 2021;372:n135.

Referencer til farmakologisk behandling af dyslipidæmi

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effect of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581-90.
2. de Vries FM, Kolthof J, Postma MJ, et al. Efficacy of standard and intensive statin treatment for the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetes patients: A meta-analysis. *PloS ONE* 2014; 9(11):e111247
3. de Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients. A meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(12):2365-73.
4. Silverman MG, Ference BA, Kyungah I et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289-97.

Referencer til antitrombotisk behandling

1. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, Pellegrini F, Graziano G et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009; 339:b4531

Referencer til patienter med diabetes og hjerte-karsygdom/hjertesvigt

1. Jørgensen ME et al: Diabetes demography, cardiometabolic risk factors, and acute- and chronic diabetes complications in a nationwide diabetes registry in Denmark; Steno Diabetes Center Copenhagen 2020
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, m.fl. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17. august 2017;377(7):644-57
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, m.fl. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26. november 2015;373(22):2117-28.
4. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, m.fl. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24. januar 2019;380(4):347-57.

5. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, m.fl. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation*. 28. maj 2019;139(22):2516-27.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, m.fl. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28. juli 2016;375(4):311-22.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, m.fl. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13. juli 2019;394(10193):121-30.
8. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, m.fl. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10. juli 2016;375(19):1834-44.
9. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, m.fl. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 29. august 2019;381(9):841-51.
10. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, Solomon SD, Mahaffey KW, de Zeeuw D, m.fl. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation*. 31. juli 2018;138(5):458-68.
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, m.fl. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21. november 2019;381(21):1995-2008.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, m.fl. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 26. januar 2021;143(4):326-36.
13. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, m.fl. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 8. december 2020;142(23):2205-15.
14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, m.fl. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10. juli 2016;375(19):1834-44.
15. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, m.fl. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 13. juli 2019;394(10193):121-30.

Referencer til patienter med diabetes og nyresygdom

1. Jørgensen ME et al: Diabetes demography, cardiometabolic risk factors, and acute- and chronic diabetes complications in a nationwide diabetes registry in Denmark; Steno Diabetes Center Copenhagen 2020

Referencer til patienter med diabetes og svær overvægt

1. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2018/danskernes-sundhed-den-nationale-sundhedsprofil-2017>
2. Brown E et al SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities; *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):816-828
3. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D et. al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial; *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):356-367
4. Lingvay I, Capehorn MS, Catarig AM, Johansen P, Lawson J, Sandberg A et al. Efficacy of Once-Weekly Semaglutide vs Empagliflozin Added to Metformin in Type 2 Diabetes: Patient-Level Meta-analysis; *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Dec 1;105(12):e4593-604
5. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes; *N Engl J Med*. 2019 Aug 29;381(9):841-851
6. <https://www.sst.dk/da/nyheder/2017/~-/media/A6FEE3C0A3AE4FE0B37206B2488D7FF7.ashx>
7. <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/~-/media/F012C263031D411BA45982CB13B19589.ashx>
8. Carlsson LMS, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson PA, Taube M et al. Life Expectancy after Bariatric Surgery in the Swedish Obese Subjects Study; *N Engl J Med*. 2020 Oct 15;383(16):1535-1543
9. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes; *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):641-651
10. Castellana M, Procino F, Biacchi E, Zupo R, Lampignano L, Castellana F et al. Roux-en-Y Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy for Remission of Type 2 Diabetes; *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106(3):922-933
11. Borgeraas H, Hofsø D, Hertel JK, Hjelmesaeth J. Comparison of the effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on remission of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; *Obes Rev*. 2020 Jun;21(6):e13011

12. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, Zimmet PZ. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organization; *Diabetes Care*. 2016 Jun;39(6):861-77
13. McGlone ER, Carey I, Veličković V, Chana P, Mahawar K, Batterham RL. Bariatric surgery for patients with type 2 diabetes mellitus requiring insulin: Clinical outcome and cost-effectiveness analyses; *PLoS Med*. 2020 Dec 7;17(12):e1003228
14. Holst JJ, Madsbad S. Mechanisms of surgical control of type 2 diabetes: GLP-1 is key factor; *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Jul;12(6):1236-42
15. Gribsholt SB, Pedersen AM, Svensson E, Thomsen RW, Richelsen B. Prevalence of Self-reported Symptoms After Gastric Bypass Surgery for Obesity; *JAMA Surg*. 2016 Jun 1;151(6):504-11
10. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, Jodar-Gimeno E, Nauck MA, Pratley R, et al. Effect of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Elderly Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Annals of internal medicine*. 2019;170(6):423-6.
11. Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes care*. 2020;43(2):468-75.
12. Monteiro P, Bergenstal RM, Tournal E, Inzucchi SE, Zinman B, Hantel S, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing*. 2019;48(6):859-66.
13. Karnieli E, Baeres FM, Dzida G, Ji Q, Ligthelm R, Ross S, et al. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs & aging*. 2013;30(3):167-75.
14. Pandya N, DiGenio A, Gao L, Patel M. Efficacy and safety of insulin glargine compared to other interventions in younger and older adults: a pooled analysis of nine open-label, randomized controlled trials in patients with type 2 diabetes. *Drugs & aging*. 2013;30(6):429-38.
15. Drljevic-Nielsen A, Laursen T. [Polypharmacy to the elderly prevails]. *Ugeskrift for laeger*. 2015;177(12):V08140461.
16. Andersen JS, Bro F, Søndergaard J, Thomsen JL. Polyfarmaci og almen praksis. *Ugeskrift for laeger*. 2019;181(4).
17. Seponeringslisten 2021 20-11-2020: https://www.sundhed.dk/content/cms/99/108599_seponeringslisten-2021.pdf

Referencer patienter med diabetes og fremskreden alder

1. Vass M, Hendriksen C. [In Denmark, there is a lack of consensus in the definition of frailty]. *Ugeskrift for laeger*. 2016;178(43).
2. Oxlund C JJ, Christensen K.L., Bang L. E., Pareek M, Hecht M. Arteriel hypertension 2021 [updated 10 Maj 2021; cited 2021 23 june]. Available from: <https://nbv.cardio.dk/hypertension>.
3. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in Older People. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S283-s95.
4. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes care*. 2021;44(Supplement 1):S168-S79.
5. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021;44(Suppl 1):S125-s50.
6. Sinclair AJ, Abdelhafiz A, Dunning T, Izquierdo M, Rodriguez Manas L, Bourdel-Marchasson I, et al. An International Position Statement on the Management of Frailty in Diabetes Mellitus: Summary of Recommendations 2017. *The Journal of frailty & aging*. 2018;7(1):10-20.
7. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *European journal of clinical investigation*. 2004;34(8):535-42.
8. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, Mosenzon O, Cahn A, Kumar KM, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes care*. 2015;38(6):1145-53.
9. Karyekar CS, Ravichandran S, Allen E, Fleming D, Frederich R. Tolerability and efficacy of glycemic control with saxagliptin in older patients (aged ≥ 65 years) with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Clinical interventions in aging*. 2013;8:419-30.

Referencer til patienter med psykisk sygdom og risiko for diabetes

1. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande hos voksne, juli 2020

Referencer til glukokortikoid-behandling og diabetes

1. Burt MG, Willenberg VM, Petersons CJ, Smith MD, Ahern MJ, Stranks SN. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatol Oxf Engl*. juni 2012;51(6):1112-9.
2. Delfs N, Struja T, Gafner S, Muri T, Baechli C, Schuetz P, m.fl. Outcomes of Hospitalized Patients with Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia-A Retrospective Analysis. *J Clin Med*. 17. december 2020;9(12).

3. Radhakutty A, Burt MG. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia. *Eur J Endocrinol*. 1. oktober 2018;179(4):R207-18.
4. Liu X, Zhu X, Miao Q, Ye H, Zhang Z, Li Y-M. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2014;65(4):324-32.
5. Zylla D, Gilmore G, Eklund J, Richter S, Carlson A. Impact of diabetes and hyperglycemia on health care utilization, infection risk, and survival in patients with cancer receiving glucocorticoids with chemotherapy. *J Diabetes Complications*. april 2019;33(4):335-9.
6. Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. august 2018;35(8):1011-7.
7. Pernicova I, Kelly S, Ajodha S, Sahdev A, Bestwick JP, Gabrovska P, m.fl. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. april 2020;8(4):278-91.
8. Tatalovic M, Lehmann R, Cheetham M, Nowak A, Battegay E, Rampini SK. Management of hyperglycaemia in persons with non-insulin-dependent type 2 diabetes mellitus who are started on systemic glucocorticoid therapy: a systematic review. *BMJ Open*. 1. juni 2019;9(5):e028914.