

# Viktigt med tidigare upptäckt av sekundärsvikt vid tablettbehandling

**Typ 2-diabetes är en av våra vanligaste sjukdomar. Behandlingen bör riktas mot bakomliggande faktorer, det vill säga nedsatt insulinkänslighet och defekt insulinfrisättning. Nya läkemedel finns eller kommer att finnas tillgängliga inom en snar framtid. Här presenteras dessa samt principer och rekommendationer för behandling av så kallad sekundär tablettsvikt.**

Typ 2-diabetes är oftast resultatet av en kombination av två defekter, nedsatt insulinfrisättning (i förhållande till behov) och nedsatt insulinkänslighet (= ökat insulinmotstånd) [1]. Till viss del är dessa defekter genetiskt betingade, men även livsstilsfaktorer, framför allt kost och motion, påverkar dem.

Under många år har det diskuterats vilken defekt som är primär respektive sekundär [2]. De flesta är dock överens om att en betacellsstörning är en förutsättning för utveckling av glukosintolerans. Från klinisk synvinkel är det dock viktigt att känna till att båda är grundstenar i utvecklingen av typ 2-diabetes, och att det är mot dessa två defekter som behandlingen måste riktas.

## En vanlig och dyr sjukdom

En beräkning visar att det 1994 fanns cirka 11,5 miljoner typ 1-diabetiker och 100 miljoner typ 2-diabetiker i världen. Motsvarande siffror år 2000 beräknas

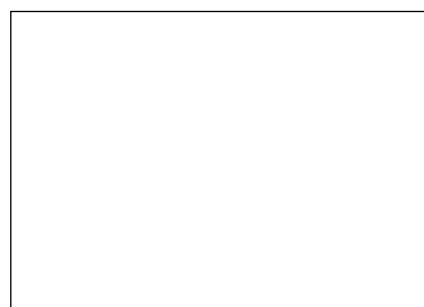
vara 18,1 resp 157,3 miljoner och år 2010 23,7 resp 215,6 miljoner. Det finns idag ett flertal studier som pekar på att cirka hälften av alla typ 2-diabetiker ej är diagnostiserade och därmed obehandlade. I en studie på män mellan 35 och 54 år i Stockholm har man funnit en diabetesprevalens på 2,3 procent via frågeformulär. Vid peroralt glukosoleranstest fann man ytterligare 1,8 procent med ännu ej diagnostiserad diabetes [C G Östensson, Stockholm, pers medd, 1998].

I en studie från Laxå [3] fann man en åldersstandardiserad diabetesprevalens på 2,5 procent hos män och 2,7 procent hos kvinnor 1972. Denna hade 1987 ökat till 4,2 respektive 4,4 procent. I ytterligare en studie, från Nord-Trøndelag i Norge från 1995 [4], fann man en diabetesprevalens i populationen över 40 års ålder på 4,8 procent hos män och 5,6 procent hos kvinnor. Av dessa var 20 procent ej diagnostiserade.

I en rapport från Malmöhus län fann man en diabetesprevalens på 2,2 procent [5]. Varje individ med diabetes hade i genomsnitt sju vårdkontakter per år och 0,7 vårdtillfällen med en genomsnittlig vårdtid på 6,1 dagar per år. Man drar slutsatsen att personer med diabetes som huvud- eller bidiagnos tar i anspråk 7,2 procent av alla vårdtillfällen och 5,7 procent av alla läkarbesök. I USA har studier kring kostnaden för diabetesrelaterad sjukvård visat att cirka var åttonde sjukvårdskrona används till åtgärder som på något sätt är relaterade till diabetes. Den totala kostnaden för diabetes i USA beräknas till 100 miljarder dollar [6].

## Livsstil kan påverka insulinkänslighet

Grundstenarna i all behandling av typ 2-diabetes är att försöka ändra på de livsstilsfaktorer som kan påverka de faktorer som orsakar diabetes på ett positivt sätt. Detta kan göras genom att anpassa kosten optimalt och genom att öka graden av fysisk aktivitet. Båda dessa förändringar har en positiv inverkan på insulinkänsligheten. Någon direkt effekt på insulinfrisättningen kan ej uppnås med hjälp av livsstilsfaktorer, däremot påverkas denna gynnsamt sekundärt



## SERIE Diabetes

Tidigare artiklar i serien har publicerats i nr 46, 47, 49/98 och 1-2/99. Gästredaktör är professor Ulf Smith, Göteborg.

(minskad insulinresistens leder till mindre krav på insulinfrisättning).

## Farmakologisk behandling

Förändringar i livsstilsfaktorer är ofta ej tillräckliga för att uppnå acceptabel metabol kontroll, och farmakologisk behandling måste påbörjas (Ruta).

**Sulfonureider:** Sulfonureider har funnits i kliniskt bruk sedan början av femtioalet. De idag vanligen använda, glibenklamid och glipizid, tillhör den så kallade andra generationens sulfonureider. En vidareutveckling av dessa är glimeperid, en så kallad tredje generationens sulfonureid. Sulfonureidpreparat har sin huvudsakliga verkningsmekanism via specifika receptorer som leder till stängning av ATP-känsliga kaliumkanaler. Den efterföljande membranpolariseringen leder till ett inflöde av kalciumjoner vilket i sin tur leder till exocytos av insulin. Sulfonureidpreparat betraktas idag som förstahandsmedel vid farmakologisk behandling av typ 2-diabetes. På grund av den förhållandevis långa halveringstiden hos de på marknaden förekommande preparaten är långvariga hypoglykemier den mest fruktade biverkan.

**Biguanider:** Den enda på marknaden idag förekommande biguaniden är metformin. Metformin är i sig ej hypoglykemiskt verkande, dess verkan är beroende av förekomsten av insulin.

## Författare

PER CLAUSON

med dr, Clinical Research Physician, Novo Nordisk A/S, Danmark, vid tiden för pankreasvilastudien överläkare, kliniken för diabetologi och endokrinologi, Karolinska sjukhuset, Stockholm

SUAD EFENDIC

professor, institutionen för molekylärmedicin, enheten för endokrinologi och diabetologi, Karolinska institutet, Stockholm.

Metformin ökar insulinkänsligheten i muskel och fettväv och minskar leverns glukosproduktion. Dess verkningsmekanism är ej fullständigt känd.

Metformin kan i sällsynta fall orsaka laktacidosis, en fruktad biverkan med ofta dödlig utgång. Incidensen för detta anses vara låg och förekommer främst hos personer med kontraindikationer för substansen, framför allt vid njursufficiens [7]. Metformin har tidigare använts vid kraftig övervikt, men används idag alltmer tillsammans med insulinfrisättande farmaka och/eller insulin.

**Alfaglukosoxidashämmare:** Akarbos inhiberar alfaglukosidas, vilket leder till en försenad nedbrytning av kolhydrater – framför allt stärkelse och sukros. Detta i sin tur resulterar i en försenad absorption av monosackarider i den distala delen av tunntarmen, vilket i sin tur leder till sänkta postprandiala insulin- och glukosnivåer. Den vanligaste biverkan av akarbos är gastrointestinala effekter. Publicerade placebo-studier på ett stort antal patienter har visat på en genomsnittlig sänkning av HbA<sub>1c</sub> på strax under en procentenhet.

### Nya behandlingsmöjligheter

Ett flertal nya behandlingsalternativ kommer inom en snar framtid att bli åtkomliga för behandling av svikt vid typ 2-diabetes. En ny grupp av läkemedel är de så kallade tiazolidindionerna, en grupp vars verkningsmekanism ej är fullständigt känd men som verkar på transkriptionsfaktorer, till exempel PPAR (peroxisome proliferation-activated receptor). Troglitazon är registrerat för behandling av typ 2-diabetes i USA. På grund av ökad frekvens av leverbiverkningar har preparatet omgärdats med restriktioner, och den planerade lanseringen i Europa är uppskjuten. Ett annat nytt läkemedel som godkändes i USA 1997 och i Europa 1998, för behandling av typ 2-diabetes, är repaglinid, ett preparat som påverkar insulinfrisättning på ett liknande sätt som sulfonureidpreparaten men som ej är ett sådant. Repaglinid har kort absorptionstid och kort halveringstid och kan därmed användas måltidsrelaterat vid typ 2-diabetes, på samma sätt som snabbinsulin vid behandlingen av typ 1-diabetes. Preliminära försök visar att en gastrointestinal peptid, GLP-1 (glukagonlik peptid) har en uttalad antidiabetogen effekt i akuta försök [8] och i korttidsstudier [9]. Ett problem är dess relativt korta verkningsmekanism, men studier pågår för att få fram mer långverkande analoger.

### Sekundär tablettsvikt

Med sekundär tablettsvikt menas en svikt som inträffar hos patienter som

### Farmakologisk behandling av typ 2-diabetes

1. Farmaka som ökar insulinfrisättningen (sulfonureider, SU, repaglinid).
2. Farmaka som ökar insulinkänsligheten (biguanider och tiazolidindioner).
3. Farmaka som fördröjer absorptionen av kolhydrater i tunntarmen ( $\alpha$ -glukosidashämmare).
4. Insulin.

primärt svarat på given peroral diabetesbehandling. Någon närmare definition av begreppet finns ej idag. Det är därför svårt att uppskatta den absoluta förekomsten i en typ 2-population. Idag används oftast HbA<sub>1c</sub> alternativt fastebloodglukos för att diagnostisera sekundärsvikt.

Sedan början av 1990-talet har ett allt större intresse ägnats det som tidigare av många kallades typ 1 1/2-diabetes, det vill säga en diabetes som debuterar och initialt bedöms som en klassisk typ 2-diabetes, men som efter ett till flera år alltmer kommer att likna en typ 1-diabetes. Denna diabetestyp anses idag vara autoimmunt betingad och kan i de flesta fall diagnostiseras med hjälp av ett C-peptidprov där värden under 0,3 nmol/l kan indikera en sådan. I forskningssammanhang har man ofta använt olika autoimmuna markörer (ICA, GAD, IA-2) för att karaktärisera dessa patienter. I vissa fall kan dessa prov vara till nytta i den kliniska situationen.

Incidensen av sekundärsvikt har angetts vara mellan 5 och 10 procent per år av alla farmakologiskt behandlade typ 2-patienter. Det finns mycket som talar för att behandlingen vid sekundärsvikt sätts in alltför sent. Det finns ett idag alltmer diskuterat begrepp, psykologisk insulinresistens, som benämner de psykologiska faktorer som påverkar den motvilja som ofta finns till insulinbehandling (hos både patienten och vårdaren) och som i sin tur leder till en försenad insulinbehandling.

### Behandling av sekundär tablettsvikt

Behandlingen av sekundär tablettsvikt vid typ 2-diabetes har tidigare koncentrerats på insulinbehandling på ett liknande sätt som vid typ 1-diabetes. Detta har oftast skett i form av 1–4 doser per dag, ensamt eller i olika kombinationer med orala diabetesläkemedel, främst då sulfonureidpreparat.

Under lång tid har det största intresset fokuserats kring typ 1-diabetes. Be-

handlingsstrategier för typ 1-diabetes översattes (och översätts fortfarande) till att även gälla typ 2-diabetes med konsekvensen att intensiv insulinbehandling (snabbinsulin till måltider och NPH-insulin till natten) under en period betraktades som det bästa alternativet även vid typ 2-diabetes. Detta är ett synsätt som säkerligen till viss del fortfarande lever kvar.

### Insulinbehandling vid sekundärsvikt

Det finns i princip två problem förknippade med insulinbehandling vid typ 2-diabetes. Det ena är den risk för viktuppgång som är förenad med insulinbehandling av typ 2-diabetes och som har setts i ett flertal studier. Det andra problemet är den koppling man i vissa studier sett mellan hyperinsulinemi och hjärt-kärlsjukdom [10], även om detta samband ej kan anses vara säkerställt idag.

Ett problem av annat slag är att insulinbehandling oftast setts som ett misslyckande. Dels ett misslyckande för patienten, som inte följt givna ordinationer, men också ett misslyckande för vården som ej lyckats uppnå uppställda mål. Det finns idag ett flertal epidemiologiska studier som visar på att insulinbehandling ökar i frekvens med stigande duration och att efter 10 års duration har mer än 30 procent av patienterna insulinbehandling. Efter 15 år har siffran stigit till över 60 procent [11].

Om vi informerade våra patienter redan vid debuten om att insulinbehandling är ett alternativ som blir aktuellt om man lever tillräckligt länge med sin sjukdom, skulle en del av dessa problem få en allt mindre betydelse. Det finns studier som har studerat livskvalitet hos patienter med peroral behandling respektive insulinbehandling utan att finna någon skillnad [11].

### Kombinationsbehandling vid sekundärsvikt

Kombinationsbehandling med orala antidiabetika och insulin är ej något nytt, och har diskuterats i stort sett lika länge som det funnits orala antidiabetika [12]. De första studierna på kombinationsbehandling gjordes i slutet av 1970-talet av Riddle, som varit en av pionjärerna avseende kombinationsbehandling [5]. Han introducerade kombinationsbehandling med sulfonureid dagtid och NPH-insulin nattetid.

Tanken bakom en kombination, med orala antidiabetika på dagtid och insulin till natten, är att insulinbehandling minskar leverns glukosproduktion under natten vilket leder till ett förbättrat fastebloodsocker. Denna förbättring leder i sin tur till en minskad glukostoxicitet och därmed en mindre belastning

**Tabell I.** Populationen vid pankreasvilastudiens början. Inga signifikanta skillnader förelåg.

	4-dosbehandling	Kombinationsbehandling
Kön (män/ kvinnor)	10/10	7/12
Ålder, år	59±2	58±2
Duration, år	9±1	8±1
BMI, kg/m <sup>2</sup>	26±1	25±1
Kolesterol, mmol/l	6,2±0,3	6,0±0,3
Triglycerider, mmol/l	2,5±0,5	2,3±0,3

**Tabell II.** Utveckling av HbA<sub>1c</sub> (procent) och BMI (kg/m<sup>2</sup>) under pankreasvilastudien.

	HbA <sub>1c</sub>		BMI	
	4-dos-behandling	kombinations-behandling	4-dos-behandling	kombinations-behandling
0 v	9,8±0,3	10,3±0,4	25,4±0,7	26,0±0,8
6 v	7,2±0,3 a	8,1±0,4 a	26,1±0,6 b	27,0±0,8 a
6 mån	6,8±0,3 a, h	8,2±0,2 a	26,9±0,7 a, c	27,1±0,8 a
12 mån	7,5±0,4 a	7,8±0,3 a	27,4±0,7 a, e, f	27,0±0,8 a

a: P&lt;0,001 vs 0 v

b: P&lt;0,01 vs 0 v

c: P&lt;0,01 vs 6 v

e: P&lt;0,001 vs 6 v

f: P&lt;0,01 vs 6 mån

h: P&lt;0,05 vs 6 mån komb

på betacellerna, som då kan svara bättre på måltidsrelaterade glukosstimuli.

Det finns ett flertal studier gjorda på olika typer av kombinationsbehandling. Ett stort problem vid utvärderingen av dessa studier har varit att de dels är gjorda med mycket skiftande kvalitet, dels med olika typer av kombinationer av orala antidiabetika och insulin och att de flesta är korttidsstudier. Det finns idag tre metaanalyser på kombinationsbehandling, en visar ej på någon signifikant effekt av kombinationsbehandling [13], två visar dock på signifikanta förbättringar på främst fasteblodglukos och HbA<sub>1c</sub> [14, 15].

En av metaanalyserna ovan visar tydligt på problemet med skiftande kvalitet på förekommande studier. Man gjorde en sökning via Medline på studier som var gjorda på kombinationsbehandling av något slag mellan 1966 och 1991, och som varade mer än åtta veckor. Man fick ett utfall på 322 studier, 102 av dessa var relevanta, och 17 bedömdes vara av en sådan kvalitet att de kunde användas för fortsatt analys [7]. Av dessa 17 var 3 (!) studier på mer än 16 veckor.

### Pankreasvila

Pankreasvila är ett begrepp som har diskuterats alltmer under senare år. Man har visat att betacellernas insulinproduktion kan förbättras vid en kortare tids insulinbehandling, med förbättring av blodsockervärdena som följd [16]. Den förbättring man ser anses bero på att den toxiska effekt hyperglykemin

har på betacellerna till viss del är reversibel. Det är också visat att förbättringen som uppnås fortsätter efter behandlingens slut.

Med denna teoretiska bakgrund startade vi den så kallade pankreasvilastudien [17]. Patienter med tablettsvikt (Tabell I) behandlades under sex veckor med en konventionell 4-dosbehandling (snabbinsulin till måltider, NPH-insulin till natten) och randomiserades därefter till antingen fortsatt 4-dosbehandling eller till en kombination av glibenklamid dagtid och NPH-insulin till natten.

Resultatet av denna studie, den längsta randomiserade behandlingsstudien vid sekundärsvikt med nattinsulin och sulfonureid dagtid som finns publicerad, visade att båda behandlingarna gav en lika stor HbA<sub>1c</sub>-sänkning, 2,5 procent efter ett år. Förloppet av HbA<sub>1c</sub>-sänkningen såg däremot olika ut i de två grupperna (Tabell II).

Under den så kallade pankreasvila-perioden skedde det en signifikant sänkning av HbA<sub>1c</sub> i båda grupperna, cirka 2,5 procent. Kombinationsgruppen hade därefter inga signifikanta förändringar av HbA<sub>1c</sub>-värdet (en tendens till sänkning under de sista sex månaderna). Den grupp med patienter som behandlades med 4-dosinsulin visade en signifikant sänkning under de första sex månaderna jämfört med kombinationsgruppen, men en signifikant stegring därefter. Om denna ökning berodde på en minskad ordinationsfölsamhet, eller eventuellt på viktuppgång,

framkommer ej av studien. Båda grupperna hade samma behandlingsmål, dvs att öka NPH-insulinet så att fasteblodglukosvärdet var mindre än 8 mmol/l. Detta medförde att den kombinationsbehandlade gruppen hade en NPH-insulindos som var närmare dubbelt så stor som den grupp som behandlades med insulin enbart.

Under den initiala sexveckorsperioden med insulinbehandling ökade båda grupperna i vikt. Den grupp som behandlades med en kombination av glibenklamid och insulin hade därefter inga förändringar, 4-dosgruppen hade dock en fortsatt signifikant ökning av vikten. Vid slutet av studien fanns det en signifikant skillnad mellan de två gruppernas kroppsmasseindex, BMI (Tabell II).

Resultatet av denna studie visar på ett flertal viktiga faktorer vid insulinbehandling vid sekundär sulfonylureasvikt. Kombinationsbehandling ger en metabol kontroll som är likvärdig med den som fås vid så kallad intensiv insulinbehandling. Detta skedde efter sex veckors intensiv insulinbehandling för båda grupperna, men data från andra studier (se nedan) talar för att HbA<sub>1c</sub>-sänkning, även om ej lika stor, kan uppnås utan denna förbehandling. En annan viktig information är att den viktökning som skedde var helt associerad med 4-dosinsulinbehandling.

En viktig studie, som bör kommenteras då man diskuterar insulinbehandling och svikt vid typ 2-diabetes, är den finska studie som publicerades för sex år sedan [18]. Man inkluderade 150 sviktande patienter som randomiserades till fem grupper. Inklusionsvillkor var en behandling i minst tre år med minst 75 procent av rekommenderad maxdos av sulfonureid, med eller utan tillägg av metformin. Grupperna behandlades enligt följande:

1. Tillägg med NPH-insulin före frukost till tidigare tablettos.
2. Tillägg av NPH-insulin vid sänggående till tidigare tablettos.
3. Två doser blandinsulin (30 procent snabbinsulin, 70 procent NPH-insulin).
4. Snabbinsulin till måltider och NPH-insulin vid sänggående.
5. Fortsatt tablettbehandling enligt tidigare (= kontrollgrupp).

Efter tre månader kunde konstateras att alla fem grupperna förbättrat sitt HbA<sub>1c</sub> signifikant jämfört med utgångsvärdet, de fyra aktiva grupperna signifikant bättre än kontrollgruppen. Man kunde ej se någon signifikant skillnad avseende HbA<sub>1c</sub> i de fyra aktiva behandlingsgrupperna. Däremot såg man att viktutvecklingen skiljde sig åt i de olika grupperna. Den grupp som ökade

**ANNONS**

minst i vikt var samma grupp som hade minst viktökning i pankreasvilastudien, det vill säga de som behandlades med en kombination av tabletter (dagtid) och insulin (till natten). Det måste dock påpekas att denna studie är kort, endast tre månader.

I en fortsättning av den ovan beskrivna studien har samma grupp studerat NPH-insulin till kvällen i kombination med sulfonureid, sulfonureid + metformin, metformin eller NPH-insulin på morgonen. Ettårsresultaten av denna studie, den så kallade FinFat-studien, finns enbart rapporterad i en nyhetstidning från IDF (International diabetes federation)/EASD (European association for the study of diabetes)-kongressen i Helsingfors, 1997 [19]. 79 personer randomiserades till NPH till natten + sulfonureid (n=20), NPH till natten + metformin (n=16), NPH till natten + sulfonureid + metformin (n=19) och NPH till natten + NPH på morgonen (n=24). Man fann efter ett år att HbA<sub>1c</sub>-sänkningen i NPH till natten + metformin-gruppen (2,8 procent) var signifikant större än sänkningen i övriga grupper (1,9, 2,1 respektive 1,9 procent). Viktökningen i NPH + metformin-gruppen var endast 0,8 kg jämfört med 3,6, 4,0 respektive 4,6 i övriga grupper. Antalet hypoglykemier i NPH + metformin-gruppen var lägre än i övriga grupper, vilket medförde att egenjustering av insulindoser var mer framgångsrik i denna grupp och till viss del kan förklara studieresultatet.

Man drar slutsatsen att nattinsulin kombinerat med metformin var överlägset andra behandlingsregimer mätt i HbA<sub>1c</sub>-sänkning, antal fall av hypoglykemi och viktutveckling.

### Sekundär tablettsvikt måste diagnostiseras tidigt

Vid sekundär tablettsvikt vid typ 2-diabetes är det viktigt att diagnostisera detta tillstånd tidigare än vad som vanligen sker idag. Detta kan göras genom en konsekvent beskrivning av vilka kriterier som skall gälla för diagnosen sekundärsvikt. Ett förslag från underutvecklade är att använda ett fasteglukosvärde > 8 mmol/l. Anledningen till detta är dels att det blir allt vanligare att patienterna själva kontrollerar sina blodsockervärden, och då oftast fastevärden, dels att det finns en god korrelation mellan fastebloodsocker och HbA<sub>1c</sub> vid typ 2-diabetes.

Patienter med fastevärden > 8 mmol/l bör få intensifierad behandling. Denna behandling kan bestå av icke farmakologisk eller farmakologisk intervention. Varje behandlande läkare bör inför en patient med dessa värden ställa sig frågan: Skall den farmakologiska behandlingen ökas eller är det realistiskt att nå

resultat med mer intensiva interventionsförsök med så kallade livsstilsfaktorer. Vi vet erfarenhetsmässigt att patienten borde ha blivit behandlad med en mer intensiv terapi långt tidigare, och oftast med insulin. Så sker dock ej på grund av ovan diskuterad psykologisk insulinresistens hos patienten, men också till stor del hos den behandlande personalen.

Det finns idag väl dokumenterade studier som visar på fördelen med att försöka behandla sviktande typ 2-diabetiker med NPH-insulin till natten och sulfonureidpreparat under dagtid. Det finns vidare en studie publicerad i abstraktform, som visar på att en behandling med metformin dagtid och NPH-insulin nattetid också leder till avsevärt förbättrad metabol kontroll och har en gynnsam effekt på viktutvecklingen. Oavsett vilken behandlingsstrategi man väljer kan det idag anses vara väl dokumenterat att behandling med NPH-insulin till natten har fördelar jämfört med övriga behandlingsalternativ. På grund av typ 2-diabetes komplexitet får man alltid räkna med att oavsett vilken behandling som sätts in kommer en grupp av patienter att svikta på denna givna behandling. Detta gäller även vid kombinationsbehandling.

En av de främsta fördelarna med kombinationsbehandling är att nattinsulinbehandling kan påbörjas polikliniskt. Idag med ekonomiska åtstramningar, minskat antal sängplatser och en försämrad ekonomi för de flesta äldre kan detta knappast vara en nackdel. Att initiera insulinbehandling i hemmet är också mer knutet till den dagliga verkligheten för den individuella patienten och kräver ej stora omställningar av doserna då patienten skrivs hem och själv skall styra behandlingen.

Patienter som får tillägg av NPH-insulin till natten har oftast en lång historia med värden talande för svikt bakom sig. Att alltför snabbt förbättra den metabola kontrollen har vid typ 1-diabetes visat sig kunna ha kortsiktiga negativa konsekvenser för patienter med en proliferativ retinopati. Om så är fallet vid typ 2-diabetes är ej helt klarlagt. Den blodsockersänkning man uppnår vid insulinbehandling vid typ 2-diabetes är oftast ej lika dramatisk som den som kan uppnås vid typ 1-diabetes. Även psykologisk anpassning förbättras om den polikliniska inställningen vid typ 2-diabetes sker i en takt justerad till den individuella patienten. Generellt kan man säga att problemet vid typ 2-diabetes är inte att man sänker blodsockret för snabbt utan att det är svårt att över huvud taget sänka nivåerna. Ofta kan det krävas mycket stora insulindoser, i vissa fall långt mer än 100 E till natten.

## Referenser

1. Efendic S, Luft R, Wajngot A. Aspects of the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 1984; 5: 395-410.
2. Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995; 38: 992-7.
3. Andersson DKG, Svärdsudd K, Tibblin G. Prevalence and incidence of diabetes in a Swedish community 1972, 1987. *Diabet Med* 1991; 8: 428-34.
4. Midthjell K, Björndal A, Holmen J, Krüger Ø, Bjartveit K. Prevalence of known and previously unknown diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in an adult Norwegian population. Indications of an increasing diabetes prevalence. The Nord-Trøndelag diabetes study. *Scand J Prim Health Care* 1995; 13: 229-35.
5. Lithman T, Noreen D, Norlund A. Prevalens, vård och vårdkostnader för vårdtunga grupper. SOU 1996:163. Delbetänkande av HSU 2000: Behov och resurser i vården – en analys.
6. Gerich JE. Pathogenesis and treatment of type 2 (non insulin-dependent) diabetes mellitus (NIDDM). *Horm Metab Res* 1996; 28: 404-12.
7. Hermann LS. Metformin as monotherapy and combined with glibenclamide in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus [dissertation] Lund: Lund University, 1994.
8. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ, Ahren B, Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1(7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1316-22.
9. Juntti-Berggren L, Pigon J, Karpe F, Hamsten A, Gutniak M, Vignati L et al. The antidiabetogenic effect of GLP-1 is maintained during a 7-day treatment period and improves diabetic dyslipoproteinemia in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1200-6.
10. Rönnemaa T, Laakso M, Pyörälä K, Kallio V, Puumä P. High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 80-90.
11. Barnett AH, Bowen Jones D, Burden AC, Janes JM, Sinclair A, Samal M et al. Multicentre study to assess quality of life and glycaemic control of type 2 diabetic patients treated with insulin compared with oral hypoglycaemic agents. *Practical Diabetes International* 1996; 13: 179-83.
12. Riddle M. New tactics for type 2 diabetes: regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *Lancet* 1985; 1: 192-5.
13. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1991; 115: 45-53.
14. Pugh JA, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis. *Diabet Care* 1992; 15: 953-9.
15. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type 2 diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-4.
16. Garvey W, Olefsky J, Griffin J, Hamman R, Kolterman O. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 222-4.
17. Clauson P, Karlander S, Steen L, Efendic S. Day-time glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: A

one year follow up. Diabet Med 1996; 13: 471-7

18. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L et al. Comparison of insulin regimes in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1992; 327: 1426-33.

19. Yki-Järvinen H, Nikkilä K, Ryysy L, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilä M. New thoughts of insulin therapy in NIDDM. Abstracts for the State-of-the-Art Lectures and Symposia. 16th International Diabetes Federation Congress. Helsinki, 1997.

## Summary

### Treatment of type II diabetes; early detection of secondary oral treatment failure important

Per Clauson, Suad Efendic

Läkartidningen 1999; 96: 176-81

As type II diabetes is caused by decreased insulin secretion and increased insulin resistance, treatment must be aimed at the correction of these abnormalities. To this end, oral hypoglycaemic agents (OHAs) are used once adverse lifestyle factors have been suitably modified. New OHAs are being developed, or have already been approved. Subsequent treatment failure, after an initially satisfactory response, occurs in 5-10 per cent of patients on OHAs, and is currently treated with a combination of an OHA for daytime use and NPH insulin (isophane insulin) for use at bedtime. This yields metabolic control at least as good as that obtained with intensive insulin treatment, and at less risk of weight gain.

Correspondence: Dr Per Clauson, Novo Nordisk A7, Krogshøjvej 53, Bygning 9E, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.

# SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

## ■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. 90 kr.

## ■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkring. 80 sidor. 75 kr.

## ■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. 95 kr.

## ■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. 55 kr.

## ■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. 36 sidor. 60 kr.

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer

..... ex Missöden, misstag, missbruk

..... ex Våld och aggressivitet

..... ex Lungcancer

..... ex Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress .....

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19