



Farmakologisk behandling af type 2-diabetes

2014 Revision
Guidelines for
type 2-diabetes

En fælles behandlingsvejledning med
enslydende kliniske behandlingsmål

Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer - 2014.

Ole Snorgaard¹, Thomas Bo Drivsholm², Leif Breum¹, Jens Sandahl Christiansen¹, Christian Hansen^{2#}, Douglas Henderson^{2#}, Jan Erik Henriksen¹, Søren Tang Knudsen¹, Jette Kolding Kristensen², Berit Lassen², Torsten Lauritzen², Hans-Henrik Lervang¹, Peter Rossing¹ og Peter Schultz-Larsen².

Denne artikel og artiklen om insulinbehandling af type 2-diabetes (T2DM) er resultatet af et samarbejde mellem Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM). Det er en revision af de nationale retningslinjer for den farmakologiske behandling af T2DM, som selskaberne udgav i 2011 i et samarbejde med Institut for Rationel Farmakoterapi (Snorgaard 2011, Lassen 2011)[#].

Behandling af type 2 diabetes er fortsat et område i rivende udvikling. Nationale retningslinjer vil derfor løbende være til debat og fremadrettet vil regelmæssig revision med 2 års mellemrum være påkrævet.

Der er nylig kommet guidelines fra *the International Diabetes Federation* (IDF 2014), og det europæiske (EASD) og det amerikanske (ADA) diabetesselskab har i samarbejde udgivet en *Position Statement* (Inzucchi 2012), som på langt de fleste punkter er i samklang med de danske guidelines.

Arbejdsgruppen har ikke foretaget en selvstændig systematisk litteraturgennemgang inden for vejledningens mange områder. Vejledningen bygger således primært på den tidligere systematiske gennemgang i MTV-rapporten om type 2-diabetes, de refererede oversigtsartikler og udvalgte nyere originalartikler samt arbejdsgruppens samlede viden og erfaring.

Arbejdsgruppens fokus i vejledningen er primært en faglig vurdering af fordele og ulemper ved de enkelte lægemidler, mens de regionale Medicinfunktioner og -komitéer i udmøntningen af vejledningen i højere grad vil vægte dagsprisen på lægemidlerne.

Behandlingen af type 2-diabetes

Behandlingen af type 2-diabetes består af livsstilsintervention ('rehabilitering') og farmakologisk behandling. Det er grundlæggende vigtigt, at patienten tilbydes den nødvendige sygdomsspecifikke patientuddannelse ved debuten inklusive kostomlægning og råd om eller program for øget fysisk

¹ Dansk Endokrinologisk Selskab (DES)

² Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM)

Douglas Henderson og Christian Hansen har efter 1. udgaven forladt arbejdsgruppen på grund af pensionering. Institut for Rationel Farmakoterapi har efter intern omorganisering valgt ikke at være en del af arbejdsgruppen i denne udgave.

aktivitet. Målet er en styrkelse af mestringssevnen og en ændring af en uhensigtsmæssig levevis, og denne rehabilitering bør gentages løbende med års mellemrum. En omlægning af en uhensigtsmæssig livsstil ved sygdomsdebut har ofte stor effekt.

Ved svær overvægt og diabetes er *fedmekirurgi* en effektiv behandling, men dens plads i behandlingsalgoritmen er ikke afklaret, og emnet vil derfor ikke blive berørt yderligere i denne artikel.

Livsstilsintervention består af:

- sygdomsspecifik patientuddannelse:
 - viden og kunnen
 - egenomsorg
- diætbehandling
- rådgivning/program for fysisk aktivitet
- rygeafvænning

Der er evidens for, at vedvarende livsstilsintervention har gunstig effekt på vægt, glukoseniveauet (HbA1c), kardiovaskulære risikofaktorer og patientens viden om sygdommen samt reducerer behovet for farmakologisk behandling, men det er ikke vist, at intervention med kalorierestriktion og motion forebygger komplikationer og hjertekarsygdom (LookAHEAD 2013). Livsstilsintervention er dog grundlaget for den farmakologiske behandling, og til dette er der evidens for, at diætbehandling og øget fysisk aktivitet forebygger udvikling af diabetes hos personer med nedsat glukosetolerance. Fastholdelse af både ændret livsstil og farmakologisk behandling kræver vedblivende understøttelse på personnært niveau og behandlærkontakt. Vedrørende patientuddannelsen er der bedst evidens for en effekt, hvis den tilbydes gruppebaseret, og hvis det undervisende personale ud over faglige også har sundhedspædagogiske kompetencer. Specielle tilbud til særligt sårbare grupper, herunder etniske minoriteter, er ofte hensigtsmæssig.

Generelt om den farmakologiske behandling:

Ud fra et ønske om at forebygge både hjertekarsygdom og mikrovaskulære senkomplikationer, er en intensiv, polyfarmakologisk behandling af alle risikofaktorer vigtigt:

- lipidsænkende behandling,
- antihypertensiv behandling
- antihyperglykæmisk behandling, og
- evt. antitrombotisk behandling.

Makrovaskulære komplikationer:

Kolesterolsænkende behandling og farmakologisk behandling af blodtryksforhøjelse reducerer mortaliteten og risikoen for udviklingen og progressionen af hjertekarsygdom (Sundhedsstyrelsen (MTV) 2003). Det samme gælder antitrombotisk behandling (acetylsalicylsyre) hos patienter med kendt hjertekarsygdom. Der er evidens for, at en systematisk og intensiv livsstils- og farmakologisk behandling af alle risikofaktorerne hos patienter med øget æggevidestofudskillelse i urinen (mikroalbuminuri) reducerer mortaliteten og risikoen for både hjertekarsygdom og mikrovaskulære komplikationer (Gæde 2003, 2008).

For diskussionen af lipidsænkende behandling og behandlingen af blodtryk henvises til 'Diabetes og hjertesygdom' (DCS og DES, 2008) samt guidelines fra det europæiske kardiologiske selskab (Ryden 2013) og det europæiske hypertensionsselskab (Mancia 2013). DES og DSAM's holdning til disse guidelines og selskabets anbefalinger for behandlingsmål fremgår af afsnittet om behandling af blodtrykket.

Betydningen af behandlingen af glukoseniveauet for udviklingen og progressionen af hjertekarsygdom er mere uklar. Der er fra en prospektiv opfølgning efter en stor randomiseret undersøgelse holdepunkter for, at en tidlig og effektiv behandlingsindsats med lægemidler efter sygdomsdebut er af prognostisk betydning (UKPDS(33) 1998, UKPDS(34) 1998, UKPDS(35) 2000, UKPDS(80) 2008). På den anden side er der ingen påviselig effekt af forsøg på en nær-normalisering af glukoseniveauet senere i sygdomsforløbet (ACCORD 2008, ADVANCE 2008, Duckworth 2009, Ray 2009), og i visse tilfælde kan det endda øge patientens risiko (ACCORD 2008).

Baggrunden for den øgede generelle og kardiovaskulære dødelighed i ACCORD studiet er ikke klarlagt, men en række faktorer som aggressiviteten i behandlingstrategien, den øgede forekomst af hypoglykæmi, diabetesvarigheden, højt gennemsnitsglukose ved interventionens start samt tilstedeværende komplikationer har vist sig at være associeret med den øgede risiko (Bonds 2010, Calles-Escandon 2010, Riddle 2010).

Samlet set taler dette for, at det tilsigtede glukoseniveau (HbA1c) bør individualiseres, og det er baggrunden for de anførte behandlingsmål i denne rapport, vel vidende at relevante prospektive randomiserede 'treat-to-target' studier af prædefinerede patientgrupper mangler. Denne fortolkning af den samlede viden er i fuld overensstemmelse med den omtalte *Position Statement* fra ADA/EASD. Den gunstige effekt af individualiseret behandling som koncept er desuden vist i et stort dansk randomiseret undersøgelse gennemført i almen praksis (Olivarius 2001; Hansen 2013).

Mikrovaskulære komplikationer:

Glukoseniveauet er den vigtigste bestemmende faktor for udviklingen og progressionen af mikrovaskulære komplikationer. Der er evidens for, at det ved behandling opnåede gennemsnitlige glukoseniveau – målt ved HbA1c – bestemmer risikoen, snarere end den anvendte behandling (UKPDS(33) 1998, UKPDS(35) 2000, ADVANCE 2008, ACCORD 2010, Ismail-Beigi 2010). Sænkning af blodtrykket forebygger desuden progressionen af diabetisk øjenssygdom samt udvikling og progression af diabetisk nyresygdom. Hvilket mål for blodtrykket der bør tilstræbes i den henseende, diskuteres nedenfor.

Behandling og behandlingsmål ved dyslipidæmi

Der er evidens for, at stort set alle type 2 diabetespatienter bør behandles med statin:

Er der **ikke** klinisk hjerte-karsygdom overvejes behandling til alle med LDL-kolesterol >2,5 mmol/l og behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol <2,5 mmol/l.

Hos **højrisikopatienter** (mikroalbuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition) og patienter med **hjertekarsygdom** bør statin gives til alle og behandlingsmålet er:

- LDL-kolesterol <1,8 mmol/l (sænket fra 2,0 mmol/l i henhold til europæiske retningslinjer).

Behandlingsalgoritme:

Generelt behandles med **simvastatin** 40 mg. Skift til mere potent statin (f.eks. atorvastatin og dernæst rosuvastatin) overvejes, hvis behandlingsmålet ikke nås. Øgning af simvastatin dosis til 80 mg giver kun beskednen øget effekt, men flere bivirkninger.

Ved diabetes og iskæmisk hjertesygdom anbefaler Kardiologisk Selskab atorvastatin 80 mg.

Tåles statin ikke, må anden stofgruppe forsøges til behandling af diabetisk dyslipidæmi. Med hensyn til reduktion af den kardiovaskulære risiko er der ikke evidens for, hvilket lægemiddel man bør anvende. Nogle anvender fibrat, andre ezetimibe.

Ved vedvarende svær hypertriglyceridæmi (triglycerid >8-10 mmol/l) trods diæt, regulation af glukose og elimination af anden årsag, kan statin suppleres med fibrat (Gemfibrozil), hvorimod farmakologisk behandling af moderat forhøjet triglycerid ikke er vist at forbedre prognosen.

Behandling og behandlingsmål ved forhøjet blodtryk

Det generelle behandlingsmål for blodtrykket ved diabetes for konsultations- og hjemmemålinger bør være <130/80 mmHg.

Man bør dog i mange tilfælde sætte højere individuelle mål BT <140/85, f.eks. ved iskæmisk hjertesygdom, langvarig diabetes, høj biologisk alder og behandlingsresistens for at undgå uhensigtsmæssige hændelser.

Guidelines fra det europæiske kardiologiske selskab ECS (Ryden 2013) og hypertensionsselskab EHS (Mancia 2013) har nylig peget på behandlingsmålet BT <140/85 mmHg ved diabetes. Baggrunden for dette er en metaanalyse (Bangalore 2011) af eksisterende klinisk kontrollerede studier af den prognostiske betydning af opnået systolisk blodtryk samt et opnået diastolisk blodtryk på 85 mmHg i HOT studiet (Hansson 1998). Man anerkender, at et lavere BT-mål som <130/80 mmHg er ledsaget af en lavere risiko for cerebrovaskulært insult og progression af diabetiske nefropati, men mener at det opvejes af en større risiko for andre alvorlige hændelser.

Ud fra en samlet vurdering af evidensen mener Dansk Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin imidlertid, at man bør fastholde det generelle blodtryksmål på BT <130/80 ved diabetes, men i mange tilfælde sætte målet højere, f.eks. BT <140/85 mmHg ud fra en individuel risikovurdering, hvor alder over 60 år, tilstedeværende hjertekarsygdom og behandlingsresistens er af betydning.

Baggrunden for at fastholde det lavere generelle blodtryksmål er den epidemiologiske analyse af UKPDS hypertensionsstudiet (UKPDS 39), støttet af en risikoreduktion for død, kardiovaskulær sygdom og renale komplikationer i ADVANCE studiet ved et gennemsnitlig opnået systolisk

blodtryk på 135 mmHg sammenlignet med 140 mmHg (Patel 2007) og arbejdsgruppens fortolkning af resultaterne i ACCORD hypertensionsstudiet (ACCORD 2010). I denne undersøgelse, som var central i den anførte metaanalyse (bangalore 2011), opnåede man et væsentligt lavere gennemsnitsblodtryk i interventionsgruppen, 119 mmHg sammenlignet med 134 mmHg i kontrolgruppen. Dette medførte en non-signifikant reduktion i det primære kardiovaskulære endepunkt (HR 0,88, p=0,2). Der var flere bivirkninger som svimmelhed og stigning i creatinin, men ingen øget dødelighed og ingen øget risiko for nyresvigt, og til dette blev risikoen for udvikling af makroalbuminuri og cerebrovasculært insult signifikant reduceret. Vedrørende diastolisk blodtryk opnåede man i HOT studiet en signifikant risikoreduktion ved intentionen om at sænke det diastoliske blodtryk under 80 mmHg. Selvom det opnåede gennemsnitsblodtryk i studiet - trods intentionen - var højere, 85 mmHg, mener arbejdsgruppen, at behandlingsmålet <80 mmHg skal opretholdes.

Diagnostik og behandling af hypertension kan med fordel understøttes af hjemme BT måling og/eller døgn BT måling (Mancia 2013).

Alle patienter med forhøjet urin albumin-creatinin ratio (mikro- og makroalbuminuri) målt ved gentagne undersøgelser (og hvor anden årsag kan udelukkes, f.eks. urinvejs-infektion) bør behandles med ACE-hæmmer eller AT2-receptorantagonist uanset blodtrykket.

Behandlingsalgoritme:

- 1. valg: Ved hypertension er førstevalgspræparatet en ACE-hæmmer (ACE-I) eller en AT2-receptorantagonist (ARB).
- 2. og 3. valg: Er behandlingsmålet ikke opfyldt vælges efterfølgende en calcium-antagonist (amlodipin eller felodipin) og/eller et diuretikum (tiazid eller indapamid). Ved nefropati med nyrepåvirkning eller manglende effekt vælges/skiftes til loop-diuretikum.
- 4. og 5. valg: Dernæst kan enten suppleres med en beta-blokker (specielt indiceret efter myokardieinfarkt og ved atrieflimren), en alfa-beta-blokker eller en aldosteronantagonist (f.eks. spironolakton, se nedenfor). Dual-blokade med ACE-I og ARB anbefales ikke og en reninhæmmer bør ikke anvendes.
- 6. valg: Efterfølgende kan moxonidin eller alfa-blokker forsøges.

Er blodtrykket mere end 150/90 initialt, kan behandlingen evt. indledes med både 1. og 2. valg i kombination.

Behandling med mere end 3-4 lægemidler vil oftest være en endokrinologisk eller kardiologisk speciallægeopgave.

Kombinationen af spironolakton og ACE-I eller ARB ved terapiresistent hypertension kræver omhyggelig kontrol af elektrolytter og nyrefunktion. Lavdosis spironolakton anbefales. Kombinationen bør som hovedregel undgås ved nedsat nyrefunktion og pauseres ved dehydrering eller risiko derfor. Behandling med NSAID er kontraindiceret hos denne patientkategori.

Renal denervation ved behandlingsresistens anvendes visse steder, men erfaringerne er endnu sparsomme.

Antitrombotisk behandling

Behandlingsalgoritme:

Behandling med acetylsalicylsyre 75 mg/dag bør tilbydes diabetespatienter med hjerte-karsygdom og overvejes som primær profylakse hos diabetes-patienter med høj risiko for hjertekarsygdom (mikroalbuminuri eller flere risikofaktorer som hypertension, rygning og arvelig disposition). Der er ikke evidens for primær profylakse til alle diabetes-patienter. Clopidogrel kan anvendes som alternativ, hvis acetylsalicylsyre ikke tåles.

Behandling og behandlingsmål ved hyperglykæmi

Om måling af hyperglykæmi:

HbA1c måles og angives nu i mmol/mol - en omregning til gamle enheder i % fremgår af tabel 1. Laboratorierne angiver desuden middel glukose (mmol/l), som repræsenterer en anslået gennemsnitlig værdi for blodsukker, beregnet ud fra den nye HbA1c. Dette tal kan sammenholdes med de tal patienten måler hjemme med sit blodsukkerapparat.

Tabel 1. Omregning mellem de forskellige værdier for glykæmi

HbA1c (mmol/mol)	Tilsvarende glukose- gennemsnit (mmol/l)	HbA1c omregnet til gammel værdi (%)
20	3,8	4,0
31	5,4	5,0
42	7,0	6,0
48	7,7	6,5
53	8,5	7,0
58	9,3	7,5
64	10,1	8,0
69	10,9	8,5
75	11,7	9,0
80	12,5	9,5
86	13,3	10,0
91	14,1	10,5
97	14,9	11,0
102	15,7	11,5
108	16,5	12,0

Individuelle behandlingsmål for behandling af hyperglykæmien:

Behandlingsmålet skal efter arbejdsgruppens mening individualiseres og bl.a. opvejes over for risikoen for hypoglykæmi (UKPDS(80) 2008, ADVANCE 2008, Duckworth 2009, Bonds 2010, Calles-Escandon 2010, Riddle 2010). Følgende retningslinjer kan gives:

- **HbA1c < 48 mmol/mol (6,5%)**

Kan tilstræbes de første år efter diagnosen, hvor det er gennemførligt uden større risiko for hypoglykæmi. Det ser ud til at være vigtigt for forebyggelsen af komplikationer på lang sigt.

- **HbA1c < 53 mmol/mol (7,0%)**

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 mikrovaskulære komplikationer.

- **HbA1c < 58 mmol/mol (7,5%)**

Hos patienter med svingende glukose, tendens til hypoglykæmi, lang varighed af diabetes og makrovaskulære komplikationer, herunder iskæmisk hjertesygdom, frarådes aggressiv medikamentel behandling af hyperglykæmien med flere lægemidler.

- **HbA1c 58-75 mmol/mol (7,5-9,0%)**

Hos patienter, hvor det primære behandlingsmål er symptomfrihed, kan et HbA1c på 58-75 mmol/mol (7,5-9,0 %) være acceptabelt.

Valg af farmakologisk behandling:

Ud over den glukosesænkende effekt er en række faktorer af betydning for valget af lægemiddel ved type 2 diabetes. Det drejer sig dels om faktorer hos den enkelte patient, dels om virkningsmekanismer og egenskaber ved de tilgængelige lægemidler, men også om kompetencer/erfaringer hos den behandlende læge.

a) *Faktorer hos patienten:*

- Tvivl om diagnosen: Ung alder, svær hyperglykæmi med symptomer, slank patient og anden autoimmun sygdom giver mistanke om type 1 diabetes (mål evt. C-peptid og GAD antistoffer), arvelig diabetesform - MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) (henvis til genetisk undersøgelse) eller sekundær diabetes (anamnestisk pancreatitis m.m).
- Høj biologisk alder og co-morbiditet: Øget risiko for hypoglykæmi. Særlig opmærksomhed på nyrefunktionsnedsættelse og hjerteinsufficiens: Individuelle behandlingsmål og –algoritme under hensyntagen til risikoen for bivirkninger til behandling opvejet over for risikoen for udvikling af komplikationer.

- Svær overvægt og/eller abdominal fedme med potentielt svær insulinresistens: Vægtstigning og væskeretention under behandlingen er uhensigtsmæssig (sulfonylurinstoffer (SU) og insulin).
- Patientens erhverv og økonomiske formående vil i mange tilfælde være afgørende for valg af behandlingsstrategi. Erhverv: Insulin behandling har direkte konsekvenser for ansatte med ansvar for sikkerhed og persontransport (politibetjent, erhvervsdykker, søfarende, pilot, job ved jernbanen, erhvervschauffører, ambulanceførere, kranførere) og i de fleste af disse erhverv tillades tabletbehandling - især SU - heller ikke (se Diabetesforeningens hjemmeside: www.diabetes.dk under 'livet med diabetes' – 'arbejde og diabetes'). GLP-1-analoger sidestilles med perorale antidiabetika uden risiko for hypoglykæmi.
- Komplians til behandlingen afhænger af en række faktorer hos patienten, evt. støtteperson og det sundhedsfaglige behandlerteam.

b) Egenskaber ved de enkelte lægemidler (tabel 2)

De forskellige lægemidlers effekt på hyperglykæmien, ledsagende virkninger på vægt og risikofaktorer samt potentielle bivirkninger fremgår af tabel 2.

Lægemidlernes betydning for mortaliteten og den kardiovaskulære risiko har i de senere år været - og er fortsat - under debat:

- *Metformin*. Metformin har en mulig gunstig effekt på den kardiovaskulære risiko (UKPDS(34) 1998, Kooy 2009, Selvin 2008, Tzoulaki 2009, Roussel 2010). Evidensen fra de relativt sparsomme randomiserede studier er dog ikke éntydig og metanalyser har ikke kunnet dokumentere en effekt (Hemmingsen 2014, Hemmingsen 2013, Lamanna 2011).
- *Sulfonylurinstoffer (SU)*. I forhold til metformin er sulfonylurinstofferne (fraset gliclazid) associeret med en øget kardiovaskulær risiko i større epidemiologiske undersøgelser, inklusive danske (Selvin 2008, Tzoulaki 2009, Horsdal 2009, Pantalone 2010, Jørgensen 2010a+b). De få randomiserede kliniske undersøgelser viser imidlertid modstridende resultater (Kahn 2006, Hong 2013) og metanalyser viser ingen sikker øget risiko (Hemmingsen 2014, Hemmingsen 2013).
- *DPP-4-hæmmere*: I foreløbig 2 store studier af 2 forskellige DPP-4-hæmmere (Scirica 2013, White 2013) er der ikke påvist øget mortalitet eller kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo, men i det ene studium sås en lille men signifikant øget forekomst af indlæggelser med hjerteinsufficiens. Begge studier var relativt korte og arbejdsgruppen mener ikke, at man på det foreliggende kan drage endelige konklusioner.

- *GLP-1-analoger*: Der er samlet set ikke påvist øget mortalitet eller kardiovaskulær risiko i de foreliggende studier, men resultater fra klinisk kontrollerede studier designet til formålet foreligger endnu ikke.
- *SGLT-2-hæmmere*: Der er samlet set ikke påvist øget mortalitet eller kardiovaskulær risiko i de foreliggende studier, men resultater fra klinisk kontrollerede studier designet til formålet foreligger endnu ikke. Opmærksomheden er specielt rettet mod betydningen af væskeforskydninger initialt i behandlingen.
- *Glitazoner*: Pioglitazon skal undgås ved hjerteinsufficiens eller risiko for dette (Pantalone 2009, Komajda 2010). Der er i øvrigt ikke påvist øget kardiovaskulær risiko (Dormandy 2005), men betydelig øget risiko fra knoglebrud. Behandlingen kan overvejes i særlige tilfælde og til patienter med svær insulinresistens og non-alkoholisk steatohepatitis.
- *Acarbose (Glucobay®)*: Der foreligger en enkelt undersøgelse af personer med nedsat glukosetolerance, der antyder, at acarbose kunne have en gunstig virkning på den kardiovaskulære risiko ved type 2-diabetes, men det er indtil videre uafklaret. På grund af begrænset effekt på hyperglykæmien og hyppige bivirkninger anvendes lægemidlet kun i beskedent omfang i Danmark.

Sammenhængen mellem alvorlig hypoglykæmi og øget mortalitet (Bonds 2010) giver anledning til forsigtighed og individuelle behandlingsmål ved anvendelse af SU og insulin til visse kategorier af patienter, se 'Faktorer hos patienten'. Risikoen for hypoglykæmi under behandling med SU (især glibenclamid som derfor ikke rekommanderes) er ikke ubetydelig (Bolen 2007, Phung 2010) og den aktuelle incidens i Danmark bør undersøges nærmere.

Effekten på hyperglykæmien aftager hurtigere under behandling med SU sammenlignet med metformin, glitazon (Kahn 2006) og GLP-1-analog (Gallwitz 2012). Et studie ikke designet til formålet taler for, at det også gælder sammenlignet med SGLT-2-hæmmer (Del Prato 2013), mens en metaanalyse af head-to-head studier ikke viser dette for DPP-4-hæmmere (Zhang Y 2014).

Lige nu er der stor fokus på associationen mellem de forskellige lægemidler og visse cancersygdomme (Smith 2010). Det debatteres om metformin beskytter eller om SU og insulin øger risikoen for cancer.

c) Kompetencer hos den behandlende læge

Med den hastige udvikling på området øges kompleksiteten, hvorved det kan blive tiltagende vanskeligt at overskue alle behandlingsmulighederne. Til dette bør man efter markedsføring af nye lægemidler og især nye stofgrupper være opmærksom på og indrapportere eventuelle utilsigtede virkninger. Som det f.eks. var tilfældet ved introduktionen af GLP-1-analogerne, kan det derfor være hensigtsmæssigt, at nye behandlinger som f.eks. SGLT-2-hæmmer i starten fortrinsvis ordineres af speciallæger i endokrinologi og først anvendes bredt i primærsektoren,

når der er et vist erfaringsgrundlag. For GLP-1-analogerne var det anbefalingen i guidelines fra 2011, men dette kan ikke opretholdes med den nuværende erfaring fra almindelig klinisk praksis. Kombinationsbehandling med insulin bør dog fortsat som hovedregel varetages af speciallæger i endokrinologi.

De endokrinologiske speciallæger bør lokalt stille deres ekspertise til rådighed for de praktiserende læger, når nye og oftest dyre lægemidler markedsføres.

Tabel 2. Valg af farmakologisk behandling ved type 2 diabetes. Egenskaber ved de forskellige lægemidler

	Metformin	DPP-4-hæmmer	SGLT-2-hæmmer	SU +repaglinid	GLP-1-analog	Insulin	Pioglitazon	Acarbose
Effekt på glukose niveau	+++	++	++	+++*	+++	++++	+++	++
Mortalitet og kardiovaskulær risiko	Mulig effekt	Data afventes	Data afventes	nej	Data afventes	nej	Mulig effekt	Mulig effekt
Effekt på risikofaktorer	Lidt på lipider	?	Blodtryk	nej	Blodtryk	nej	Blodtryk og lipider	Blodtryk og lipider
Vægt	neutral	neutral	ned	op	ned	op	op	ned
Risiko for hypoglykæmi	nej	nej	nej	ja	nej	ja	nej	nej
Andre hyppige bivirkninger	Gastro-intestinale	nej	Urogenital infektion	nej	Gastro-intestinale	nej	Fordoblet frakturrisiko Væske-retention	Gastro-intestinale
Pris for maksimal døgndosis	lav	Moderat	Moderat	Lav**	Høj	Moderat	Lav (ikke tilskud)	Moderat (ikke tilskud)

*Repaglinid ++, ** Repaglinid: Moderat

Behandlingsalgoritme:

Behandlingsalgoritmen er vist i Figur 1 svarende til 3 trin fra debut til eventuel intensiveret behandling med op til 3 lægemidler.

UKPDS og 10 års opfølgingsundersøgelsen (UKPDS (34) 1998, UKPDS (80) 2008) samt en række observationsstudier (Kooy 2009, Selvin 2008, Tzoulaki 2009, Roussel 2010) har sandsynliggjort, at metformin er ledsaget af en kardiovaskulær risikoreduktion. Til dette er det vist, at metformin forebygger udvikling af diabetes hos personer med nedsat glukosetolerance (Gillies 2007).

Figur 1. Algoritme for behandling af hyperglykæmi ved type 2-diabetes

Debut - 1. valg	
Metformin ¹	Undtagelser: Metformin tåles ikke ² : 2. valg, hvis målet ikke nås ved livsstilsændring. Svær hyperglykæmi med symptomer ³ og /eller akutte tilstande ⁴ : start insulin behandling. Skift til eller suppler med metformin når tilstanden er stabiliseret. Nedsat nyrefunktion ⁵ : Vælg Insulin, DPP4-hæmmer, Sulfonylurinstof med kort halveringstid, eller pioglitazon under kontrol af nyrefunktion.

2. Valg^{6,7}

Tabletbehandling			Injektionsbehandling	
DPP-4-hæmmer ⁸ Undgå ved pancreatitis. Til patienter hvor vægtstigning og hypoglykæmi vil undgås.	SGLT-2-hæmmer ⁹ Undgå ved: recidiverende urinvejsinfektioner Effekten er nedsat ved nedsat nyrefunktion. Til patienter, hvor et vægttab er centralt i behandlingen	Sulfonylurinstof (SU) ¹⁰ (repaglinid¹¹) Undgå ved/hos: øget risiko for hypoglykæmi, alkoholmisbrug, ældre eneboende, erhverschauffører stilladsarbejdere m.m.	GLP-1-analog ¹² Undgå ved pancreatitis. Til patienter, hvor et vægttab er centralt i behandlingen. Skal gives subkutant.	Insulin ¹³ Ved svær hyperglykæmi og kan bruges som 2. valg til alle. Behandlingsmålet bør dog primært søges opnået med anden behandling ved svær overvægt, øget risiko for hypoglykæmi, alkohol-misbrug, ældre eneboende, erhverschauffører, stilladsarbejdere og lignende.

Intensiveret behandling ⁶	
Insulin Insulin er det naturlige valg ved behov for intensivering ¹³ : 1. Metformin bør så vidt muligt fortsættes 2. GLP-1, DPP-4 og/eller SGLT-2-hæmmer kan fortsættes 3. Sulfonylurinstof og pioglitazon bør som hovedregel seponeres 4. Intensiver igangværende insulinbehandling ¹³	Andre kombinationsmuligheder (Kun undtagelsesvis mere end 3 lægemidler, specialistopgave): 1. Metformin bør så vidt muligt fortsættes 2. Anvend ikke GLP-1 og DPP-4 samtidigt 3. Tag højde for faktorer hos patienten og lægemidlerne 4. Pioglitazon eller acarbose kan indgå i kombinationsbehandlingen

1. Metformin påbegyndes som hovedregel indenfor 0-3 måneder efter en sikker diagnose er stillet, især hvis HbA1c er >58 mmol/mol ved debuten. Behandlingen iværksættes sideløbende med livsstilsintervention.
2. Gastrointestinale bivirkninger ved Metformin kan skyldes for hurtig dosis-øgning.
3. Svær hyperglykæmi med symptomer: Start insulinbehandling, tilføj eventuelt metformin, når diagnosen er verificeret og behandlingen stabiliseret.
4. Akutte tilstande med kvalme og opkastninger og/eller potentielt ustabil hæmodynamik og/eller nyrefunktion: Metformin pauseres/seponeres og hyperglykæmien behandles evt. med hurtigt virkende insulin indtil tilstanden er stabil.
5. Absolut kontraindikation hvis eGFR <30 ml/min, forsigtighed (dosishalvering og regelmæssig kontrol af nyrefunktion) ved eGFR 30-60 ml/min.
6. Utilfredsstillende behandlingseffekt: HbA1c >5 mmol/mol højere end det individuelt fastlagte behandlingsmål efter behandling i 3-6 mdr. Vedvarende HbA1c > 58-75 mmol/mol efter 6 mdr.: Medmindre målet kun er symptomfrihed bør insulinbehandling overvejes. Ved HbA1c >75 mmol/mol efter 6 mdr bør insulin altid overvejes.
7. Ingen éntydigt evidensbaseret præference. Egenskaber hos patienten og ved lægemidlet inklusive erfaringsgrundlag og pris er afgørende for valg.
8. DPP4-hæmmer: Ingen præference ved valg af lægemiddel, ved svær nedsat nyrefunktion kan linagliptin i uændret dosis anvendes, mens de øvrige skal reduceres i dosis.
9. SGLT-2-hæmmer: Virker vanddrivende og sænker blodtrykket. Vær opmærksom på genital- og urinvejsinfektioner. Kombineres behandlingen med insulin, bør insulindosis reduceres og/eller man skal være opmærksom på hypoglykæmi.
10. Sulfonylurinstof(SU): Gliclazid eller glimepirid bør foretrækkes.
11. Repaglinid: Kort effekt og halveringstid, specielt egnet til postprandiel hyperglykæmi.
12. GLP-1-analog: Til subkutan injektion 1 (liraglutid og lixisenatid) eller 2 gange (exenatid) dagligt. Depotpræparat (exenatid) 1 gang ugentlig. Ledsaget af nedsat appetit og vægttab. Kombineres behandlingen med insulin, bør insulindosis reduceres og/eller man skal være opmærksom på hypoglykæmi. Dyr behandling.
13. Se artikel om insulinbehandling.

Arbejdsgruppen mener derfor - i tråd med den internationale konsensus - at metformin dels skal være 1. valg af lægemiddel ved type 2 diabetes, og dels at behandlingen bør påbegyndes tidligt efter en sikker diagnose er stillet. Behandlingen bør som hovedregel iværksættes indenfor 3 måneder uafhængig af HbA1c og sideløbende med og uden at afvente effekten af livsstilsintervention. Dette gælder altid hvis HbA1c er mere end 58 mmol/mol ved debuten, mens man - hvis HbA1c <58 mmol/mol - i en aftale mellem patient og behandler godt kan afvente effekt af non-farmakologisk behandling i op til 6 måneder, så længe man fremadrettet forholder sig proaktivt til behandlingsstrategien.

Modsat metformin som 1. valg er det blevet tiltagende vanskeligt at argumentere for et sulfonylurinstof (se ovenfor) som det logiske 2. valg eller som alternativ, hvis metformin ikke tåles. De nye behandlingsprincipper med gunstige virknings- og bivirkningsprofiler (DPP-4-hæmmere, GLP-1-analoger og SGLT-2-hæmmer (Zhang M 2014)) gør, at man ud fra den foreliggende evidens derfor fortsat ikke éntydigt kan pege på et logisk 2. og evt. 3. valg af lægemiddel. De seneste års erfaringer med DPP-4-hæmmere og GLP-1-analoger har ikke ændret på dette.

Beslutningen om 2. og evt. 3. valg af lægemiddel hviler derfor fortsat på en opvejning af de beskrevne faktorer hos den enkelte patient, den enkelte læges kompetencer, lægemidlernes egenskaber, erfaringsgrundlaget og prisen.

Insulinbehandling kan – ud fra en lignende opvejning – være 2. valg på lige fod med sulfonylurinstof, DPP-4-hæmmer, GLP-1 og SGLT-2-hæmmer, og vil i mange tilfælde være det naturlige valg ved behov for en intensivering af behandlingen.

Ved moderat til svær nedsat nyrefunktion (eGFR <30 ml/min) er metformin kontraindiceret. I den situation er det mest sikkert at behandle med insulin eller DPP-4-hæmmeren linagliptin uden dosisreduktion, men alternativt kan de øvrige DPP-4-hæmmere i reduceret dosis eller undtagelsesvis pioglitazon eller SU med kort halveringstid anvendes under tæt kontrol af nyrefunktionen.

Hvornår og hvor hurtigt bør man intensivere behandlingen?

Bortset fra, at metformin anbefales ved debut og insulin ved svær symptomgivende hyperglykæmi, anbefales det generelt, at behandlingen intensiveres, hvis HbA1c ved 2 konsekutive målinger er steget >5 mmol/mol over det individuelt fastsatte behandlingsmål. Denne proaktive behandlingsstrategi stiler mod at fastholde HbA1c-niveauet under 48-58 mmol/mol. Hvis den glykæmiske kontrol omvendt har været ringe gennem længere tid, bør man nærme sig behandlingsmålet over en længerevarende periode (6-12 mdr.). Denne mere forsigtige behandlingsstrategi gælder specielt patienter med lang diabetesvarighed, hjertekarsygdom og komplikationer, hvor en intensiv strategi med flere lægemidler ofte vil øge risikoen for alvorlig hypoglykæmi, forværring af øjensygdom og muligvis øge dødeligheden.

1. valg:

Medikamentel behandling med metformin indledes som hovedregel (se ovenfor) indenfor 3 måneder efter sygdomsdebut uanset HbA1c niveau. Det gælder for både overvægtige og

normalvægtige. Er patienten undervægtig bør man overveje diagnosen type 1 diabetes eller sekundær diabetes. Ved svær symptomgivende hyperglykæmi bør man indlede med insulinbehandling, men supplere med metformin, når diagnosen T2DM er sandsynliggjort.

Metformin er som anført kontraindiceret ved svært nedsat nyrefunktion, men kan anvendes med forsigtighed hvis eGFR er stabil og 30-60 ml/min, idet dosis halveres og nyrefunktionen kontrolleres regelmæssigt (Herrington 2008).

Et nyligt Cochrane Review fandt ingen øget risiko for laktatacidose, selv ved moderat påvirket nyrefunktion, (Salpeter 2010), men behandlingen bør pauseres/seponeres ved kvalme/opkastninger samt tilstande med risiko for vævshypoxi (kredsløb, hjerte-, lungefunktion), eller hvor der er tilstedeværende eller risiko for svær nedsat nyre- eller leverfunktion. Dette bør indgå i informationen til patienten.

Tåles metformin ikke på grund af bivirkninger trods reduktion i dosis, anvendes i stedet 2. valgs lægemiddel hvis HbA1c >5 mmol/mol eller 0,5 % over behandlingsmålet trods livsstilsændring.

Metformin dosering: 500 mg x 1 gradvist stigende til 850-1000 mg x 2. Indtages sammen med måltiderne.

Fordele: Stort erfaringsgrundlag, hurtig effekt på hyperglykæmien, billig behandling. Ingen risiko for hypoglykæmi.

Ulemper: Kan ikke anvendes ved nedsat nyrefunktion: Kreatinin hos den normohydrerede patient >25% over øverste normalgrænser eller eGFR <30 ml/min.

Op til 10-15 % får harmløse gastrointestinale bivirkninger. Langsom optitrering af dosis er oftest afgørende for at undgå disse. Hvis gastrointestinale bivirkninger udebliver efter 5-7 dage, øges dosis fra 500 mg x 1 til 500 mg x 2 eller 850 mg x 1. Ved gastrointestinale bivirkninger forsøges dosis-reduktion. Doser over 850 mg x 2 (maksimalt 1 g x 3 efter minimum 3 måneders observation) kan give en beskedent øget behandlingseffekt, men bivirkninger vil ofte være begrænsende.

Alder, hjertesygdom (inklusive behandlet hjerteinsufficiens) er ikke kontraindikation.

2. valg:

Tåles metformin ikke og er behandlingsmålet ikke opfyldt anvendes 2. valg.

Metformin suppleres med 2. valg (Figur 1) hvis:

- HbA1c >75 mmol/mol 2 mdr. efter debut og start på livsstilsintervention og metformin eller
- HbA1c >5 mmol/mol over det individuelt fastsatte behandlingsmål efter 3-6 måneder

Der er som anført ovenfor ingen entydig evidensbaseret præference for 2. valg, men som det fremgår af algoritmen (Figur 1), skal faktorer hos patienten samt lægemidlets egenskaber og pris (Tabel 2) være bestemmende for valget.

Om *insulinbehandling* igangsættes i almen praksis eller i hospitalsregi, afhænger af kompetencer i den enkelte praksis og lokale forhold.

Behandlingen med *pioglitazon* bør være en specialisstopgave.

DPP-4-hæmmere

Sitagliptin (Januvia®) (100 mg x 1), Vildagliptin (Galvus®) (50 mg x 2), saxagliptin (Onglyza®) (5 mg x 1), linagliptin (Trajenta®) (5 mg x 1), alogliptin (Vipidia®) (25 mg x 1). Ved behandlingssvigt (HbA1c faldet <5 mmol/mol (0,5 %) inden for 6 måneder), bør behandlingen seponeres. Ved nedsat nyrefunktion bør dosis halveres, dog kan linagliptin gives til patienter med svært nedsat nyrefunktion i fuld dosis.

Kombinationspræparater: Sitagliptin/metformin (Janumet®), vildagliptin/metformin (Eucreas®), saxagliptin/metformin (Komboglyze®), linagliptin/metformin (Jentadueto®), alogliptin/metformin (Vipdomet®), alogliptin/pioglitazon (Incrsync®).

Fordele: Vægtneutral, få bivirkninger, fald i blodtryk, ingen risiko for hypoglykæmi.

Ulemper: Begrænset erfaringsgrundlag især ved langtidsbehandling, lidt mindre effekt på glukoseniveau sammenlignet med øvrige, det/den kardiovaskulære potentiale/risiko er uafklaret, men mulig øget risiko for hjerteinsufficiens.

Tilskud: Generelt

Sulfonylurinsstof (SU) – Repaglinid (NovoNorm®)

Gliclazid (30-90 mg fordelt på 1-2 doser) eller Glimepirid (0,5-6 mg fordelt på 1-2 doser) anbefales. Indtages før måltid. Repaglinid (0,5-4 mg x 1-4 før måltid).

Fordele: Stort erfaringsgrundlag (dog mindre ved repaglinid), hurtig effekt på hyperglykæmien, billig behandling.

Ulemper: Hurtigt aftagende effekt, risiko for hypoglykæmi, vægtøgning, usikkerheder om kardiovaskulær og cancer risiko. De ældre præparater med stor risiko for hypoglykæmi (glibenclamid) eller mange interaktioner (tolbutamid) rekommanderes ikke.

Tilskud: generelt, undtagen for glibenclamid og tolbutamid (intet tilskud)

SGLT-2-hæmmere

Dapagliflozin (Forxiga®) (10 mg x 1). Canagliflozin (Invokana®) (100 mg x 1 evt. stigende til 300 mg x 1) og empagliflozin (Jardiance®) godkendt af det europæiske medicin agentur, men endnu ikke markedsført i Danmark (juni 2014).

Kombinationspræparater: Dapagliflozin/metformin (Xigduo®) (5 mg/500-850 mg)

Fordele: vægttab, natriuretisk effekt (juster evt. diuretika), blodtryksfald, ingen hypoglykæmi.

Ulemper: 3-4 gange øget risiko for genital infektion (8-10 % absolut risiko, højst hos ældre kvinder), 30 % øget risiko (4-8% i de foreliggende studier) for urinvejsinfektion (bør derfor undgås ved recidiverende urinvejsinfektioner) (Zhang M 2014), beskedent erfaringsgrundlag.

Tilskud: Generelt

GLP-1-analog

Exenatid (Byetta®) 5-10 µg x 2 s.c. præprandielt, exenatid (Bydureon®) 2 mg s.c. ugentlig, liraglutid (Victoza®) 0,6-1,8 mg x 1 s.c., lixisenatid (Lyxumia®) 10 µg x 1 efter 14 dage stigende 20 µg x 1 s.c. Ved behandlingssvigt (HbA1c faldet <5 mmol/mol (0,5 %) indenfor 6 måneder) og/eller manglende vægttab, bør behandlingen seponeres.

Fordele: Hurtig effekt, vægttab, fald i blodtryk, ingen risiko for hypoglykæmi (kun induceret af evt. igangværende SU, repaglinid eller insulin).

Ulemper: Skal tages subkutant, kvalme og opkastninger især i starten, begrænset erfaringsgrundlag især ved langtidsbehandling, det/den kardiovaskulære potentiale/risiko er uafklaret, dyr behandling. En mistanke om en øget risiko for pancreatitis og pancreascancer har ikke kunnet bekræftes.

Tilskud: Klausuleret

Insulin

Eventuel metformin forsættes i uændret dosis. Vedrørende insulinbehandlingen henvises til separat artikel.

Intensiveret behandling:

Er HbA1c niveauet vedvarende utilfredsstillende er det naturlige valg at skifte til insulinbehandling og fortsætte med metformin (hvis det tåles). Vedrørende insulinbehandlingen henvises til den efterfølgende artikel.

En anden intensiveringsmulighed er at skifte 2. valgs lægemiddel med et for den pågældende patient potentielt mere effektivt eller mere velegnet middel. Det kan f.eks. dreje sig om at erstatte en DPP-4- hæmmer med en GLP-1-analog.

Ellers kan der suppleres med et 3. lægemiddel. Det vælges typisk til patienter, hvor insulinbehandling søges undgået, se 'faktorer hos patienten'. I den forbindelse bør der tages hensyn til lægemidternes forskellige virkningsmekanismer, og herunder kan behandling med acarbose komme på tale.

Der har været gode kliniske erfaringer med kombinationen af insulin og GLP-1-analog til den svært overvægtige patient med vedvarende utilfredsstillende HbA1c.

De kliniske erfaringer med SGLT-2-hæmmere er fortsat beskedne.

Andre lægemidler:

Glitazoner

Pioglitazon (Actos®) 15-30 mg x 1 kan anvendes i udvalgte tilfælde ved svær insulinresistens. Pioglitazon har desuden effekt på nonalkoholisk steatohepatitis (NASH), men det er foreløbig uklart om det forebygger udvikling af levercirrose (Yki-Jävinen, 2009).

Kombinationspræparater: alogliptin/pioglitazon (Inclesync®).

Fordele: Effekten på hyperglykæmien holder længere end ved metformin og SU, effekt på abdominal fedme.

Ulemper: Vægtstigning, væskeretention med øget risiko for forværring af hjerteinsufficiens, usikkerhed om kardiovaskulære potentiale/risiko, fordoblet risiko for frakturer.

Tilskud: Intet

Alfa-glucosidasehæmmer

Acarbose (Glucobay®) (50-100 mg x1-3).

Anvendes kun i begrænset omfang i Danmark.

Fordele: Kan kombineres med alle de øvrige lægemidler, vægttab, gunstig effekt på blodtryk og lipider, muligvis ledsaget af reduceret kardiovaskulær risiko (fra undersøgelse af personer med nedsat glukosetolerance).

Ulemper: Hyppige (men harmløse) abdominale symptomer, bør undgås ved tarmlidelser, mindre effekt på glukoseniveau sammenlignet med øvrige.

Tilskud: Intet

Mulige kombinationsbehandlinger:

Metformin kan kombineres med alle de øvrige lægemidler.

SU kan kombineres med de øvrige, men på grund af risikoen for hypoglyæmi kun med insulin i særlige tilfælde og aldrig med repaglinid (NovoNorm®). Hvis GLP-1 tillægges SU-behandling, bør SU dosis halveres indtil man har overblik over effekten og hvis HbA1c er <70 mmol/mol (8,5%).

GLP-1-analog kan kombineres med alle de øvrige lægemidler fraset DPP-4-hæmmer.

DPP-4-hæmmer kan kombineres alle de øvrige fraset GLP-1, se ovenfor.

SGLT-2-hæmmere kan kombineres med alle de øvrige lægemidler.

Acarbose kan kombineres med alle de øvrige.

Glitazoner og insulin i kombination bruges flere steder i udlandet, i Europa er denne kombination ikke godkendt.

Interessekonflikter:

Arbejdet med og udgivelsen af disse guidelines er sponsoreret af Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin, der har dækket omkostninger ved møder og publikation. Ingen af forfatterne har modtaget honorar.

Forfatternes tilknytning til medicinal industrien de sidste 36 måneder forud for og under arbejdet med guidelines er følgende:

BL, JKK og PSL har ikke haft nogen tilknytning

OS, TBD, LB, JEH, STK, HHL, PR og TL har modtaget honorarer for foredrag og undervisning af speciallæger, sygeplejersker og praktiserende læger om type 2 diabetes. Dette har omfattet behandling med lægemidler, men har ikke været produktrelateret.

OS, JSC, STK, LB, JEH, HHL, TL og PR har fået støtte til forskning, enten som fondsmidler til konkrete forskningsaktiviteter eller som båndlagte honorarer for investigator opgaver i lægemiddelafprøvninger.

LB, STK, JEH, HHL og PR har i perioden haft medlemskab af advisory boards vedrørende lægemidler for type 2 diabetes.

PR og TL er indehaver af aktier i firmaer, der producerer lægemidler for type 2 diabetes.

PR er ansat ved Steno Diabetescenter, som er ejet af Novo Nordisk A/S og behandler patienter efter aftale med Region Hovedstaden.

Detaljer fremgår af link til ICMJE- formularer.

Trods denne tilknytning er det Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin's opfattelse, at forfattergruppen har tilstræbt den højeste mulige faglige objektivitet i arbejdet.

Referencer

- Snorgaard O, Drivsholm TO, Breum L et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes – mål og algoritmer. 2011. <http://www.dsam.dk/files/11/diabetesbehandling.pdf>
- Lassen B, Christiansen JS, Lauritzen T et al. Insulinbehandling af patienter med type 2-diabetes. 2011. <http://www.dsam.dk/files/11/diabetesbehandling.pdf>
- International Diabetes Federation (IDF) Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 104:1-52.

- Inzucchi SE, Nauck M, Bergenstal RM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35:1364-79.
- The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *NEJM* 2013; 369:145-54.
- Type 2-diabetes. Medicinsk Teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen 2003; 5(1)
- Gæde P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93
- Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91
- Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 2013; doi:10.1093/eurheart/ehs108
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281-1357.
- UKPDS 33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- UKPDS 34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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* 1998; 352: 854-65.
- UKPDS 35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- UKPDS 80. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-89.
- ACCORD Study Group. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:2545-59.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
- Ray KK, Seshasai SRK, Wiljesuriya S et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373:1765-72.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909
- Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics (ACCORD). *Diabetes Care* 2010; 33:721-7.
- Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ et al. Epidemiologic relationship between A1c and all-cause mortality during a median 3,4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33:983-90.
- Olivarius NF, Beck-Nielsen H, Andreasen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001; 323: 970-75
- Hansen LJ, Siersma V, Beck-Nielsen et al. Structured personal care of type 2 diabetes: a 19 year followup of the study Diabetes Care in General Practice (DCGP). *Diabetologia* 2013, 56(6):1243-53
- ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:2560-72

- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcome in type 2 diabetes: a analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010; 376:419-30.
- The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010, 363(3):233-44
- Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes melleitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bavasian random-effects meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2011; 123(24):2799-810.
- UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317:703-13.
- ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010, 362(17):1575-85
- Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmer J, Neal B et al. 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* 2007, 370(9590):829-40
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998, 351(9118):1755-62
- Kooy A, de Jager J, Lehert P et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2009; 169:616-25.
- Selvin E, Bolen S, Yeh HC et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetic medications. A systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168:2070-80.
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339:b4731 doi:10.1136/bmj.b4731.
- Roussel R, Travert F, Pasquet B et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:1892-9
- Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS et al. Sulfonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.:CD009008. Doi:10.1002/14651858.CD009008.pub2.
- Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS et at. Sulfonylurea monotherapy versus metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *CMAJopen* (in press).
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(3):221-8.
- Horsdal HT, Johnsen SP, Sondergaard F et al. Sulfonylurea and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25:515-22.
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy. a retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010; 33:1224-9.
- Jørgensen CH, Gislason GH, Anderson C et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention - a nationwide Study. *Cardiovascular diabetology* 2010, 9:54

- Jørgensen CH, Gislason GH, Bretler D et al. Glybutide increase risk in patients with diabetes mellitus after emergent percutaneous intervention for myocardial infarction - a nationwide Study. *Int J Cardiol* 2010; 152(3):327-31
- Kahn SE, Steven CB, Haffner M et al Glycemic durability og rosiglitazone, metformin or glyburide monoterapy *N Eng J Med* 2006; 355:2427-43.
- Hong J, Zhang Y, Lai S, Lv A et al; SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizid on cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013, 36(5):1304-11
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 2013; 369:1317-26.
- White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2013; 369:1327-35.
- Pantalone KM, Kattan MW, Yu C et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patints receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sufonylreas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009; 46:145-54.
- Kommajda M, McMurray JJV, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure with rosiglitazone in type 2 diabetes. Data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31:824-31
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366:1279-89.
- Bolen S et al. 2007. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147:386-99.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycaemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010; 303:1410-8.
- Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:2270-78.
- Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. 2013. Abstract 62-LB, 73rd scientific sessions ADA.
- Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas – a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:241-56.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:299
- Zhang M, Zhang L, Wu B, et al. Dapagliflozin treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:204-21.
- Herrington WG, Levy JB. Metformin: effective and safe in renal disease? *Int Urol Nephrol* 2008; 40:411-7.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Library* 2010, issue 4.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones and the liver in humans. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20:477-8