

## Statusartikel

# Moderne insulinbehandling til type 2-diabetes

Emilie Grønlund<sup>1\*</sup>, Lærke Lund<sup>1\*</sup>, Tina Vilsbøll<sup>1, 2</sup> & Sofie Hædersdal<sup>1</sup>

1) Københavns Universitetshospital – Steno Diabetes Center Copenhagen, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V03240172. doi: 10.61409/V03240172

## HOVEDBUDSKABER

- Langtidsvirkende insulinanaloger er fortsat vigtig tillægsbehandling ved type 2-diabetes.
- Insulin bør prioriteres efter glukagonlignende peptid 1-receptoragonister og sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor pga. deres organbeskyttende effekt.
- Kommende ugentlig insulinbehandling er en effektiv og sikker behandling af type 2-diabetes.

Mere end 320.000 danskere har type 2-diabetes (T2D) [1]. Guidelines for behandling af T2D er baseret på en personcentreret tilgang, der ud over glykæmisk kontrol og komorbiditet sigter mod kardiovaskulær risikooptimering, vægtnkontrol, forebyggelse af komplikationer og øget livskvalitet. Medikamentel behandling inkluderer: metformin, sulfonylurinstoffer (SU), dipeptidylpeptidase 4-hæmmere, glukagonlignende peptid 1-receptoragonister (GLP-1RA), sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2i) samt insulin [2]. GLP-1RA anbefales som første injektionsbehandling pga. klinisk effekt og dokumenteret kardioprotektiv effekt. Insulinbehandling anvendes senere, hvis det glykæmiske behandlingsmål ikke er nået. Siden insulins opfindelse i 1921 er nye insulinpræparater kommet til, og flere insulinanaloger er på vej, herunder nogle, som administreres én gang ugentligt. I denne artikel gives et overblik over nuværende og fremtidig insulinbehandling ved T2D.

## 100-året for insulins oprindelse

Milepæle i udviklingen af insulinpræparater er skitseret i **Figur 1**. Det er mere end 100 år siden, at de canadiske forskere *Banting & Best* isolerede insulin (Figur 1 A). Året efter fik en 14-årig canadisk dreng de første insulininjektioner (Figur 1 B), hvilket medførte en eklatant sænkning af blodsukkeret, ketonstoffer i urinen forsvandt, og almentilstanden blev bedre [3]. Danmark har haft en central rolle i udviklingen af insulinpræparater, siden *August Krogh* skaffede rettighederne til at fremstille insulin i Skandinavien (Figur 1 C). *August Krogh* og læge *H.C. Hagedorn* fremstillede det første insulinpræparat i Skandinavien, Insulin Leo (Figur 1 D). Insulininjektionerne var livreddende, men havde kort virkningstid og var urene, hvilket medførte lipodystrofi, allergiske reaktioner og antistofmedieret insulinresistens [4]. Anvendelsen af human insulin fra 1982 og skiftet fra kanyler til insulinpenne i 1985 (Figur 1 H) forbedrede dagligdagen for personer med diabetes. I 1996 lancerede Eli Lilly den første insulinanalog, og den første langtidsvirkende insulinanalog blev lanceret i år 2000. I dag opdeles insulin stadig efter virkningstid (**Tabel 1**).

**FIGUR 1** Insulins historie – fremtrædende årstal.

Billederne er af fri ophavsret eller gengivet med tilladelse fra: Thomas Fisher Rare Book Library, University of Toronto (A og B), Det Kgl. Biblioteks billedsamling (C), Novo Nordisk (D, F og H), Division of Medicine and Science, National Museum of American History, Smithsonian Institution (E), MRC Laboratory of Molecular Biology (G).



**TABEL 1** Oversigt over markedsført insulin til penbehandling i Danmark opdelt i humaninsuliner og insulinanaloger. Begge grupper er inddelt efter virkningsvarighed og kombinationspræparater.

Præparatnavn (indholdsstof)	Tidsforløb for indtrædelse af		Varighed af virkning, t.	Subkutan administration	Tilskudsstatus*	Pris/DDD <sup>b</sup> , DKK <sup>c</sup>
	virkning	maks. virkning				
<i>Humaninsuliner</i>						
Hurtigt virkende:						
Actrapid Penfill (human insulin)	30 min	2-3 t.	7-8	Kort før måltid	Rød	6,8
Insuman Rapid Solostar (human insulin)	30 min	2-3 t.	7-8	Kort før måltid	Rød	9,9
Intermediært virkende:						
Humulin NPH Kwikpen (human isophaninsulin)	0,5-2 t.	4-8 t.	18-36	Basalinsulin, ofte 1-2 x dgl.	Gul	6,4
Insulatard (human isophaninsulin)	1,5 t.	4-12 t.	24	Basalinsulin, ofte 1-2 x dgl.	Gul	6,5
Kombination af hurtigt og intermediært virkende:						
Mixtard 30 (human insulin + human isophaninsulin)	30 min	2-8 t.	24	Blandingsinsulin, adm. 1-2 x dgl. Indtag et måltid inden for 30 min efter administration	Grøn	8,9
<i>Insulinanaloger</i>						
Hurtigt virkende:						
Apidra (insulin glulisin)	15 min	0,5-3 t.	2-5	Kort før måltid	Rød	9,5
Fiasp (insulin aspart)	10 min	30-40 min	3-5	Lige før eller kort efter måltid <sup>d</sup>	Gul	9,8
Humalog (insulin lispro)	15 min	0,5-3 t.	2-5	Helst kort før måltid, men kan også tages lige efter	Rød	4,5
Insulin aspart »Sanofi« (insulin aspart)	15 min	0,5-3 t.	2-5	Helst kort før måltid, men kan også tages lige efter	Grøn	6,4
NovoRapid (insulin aspart)	15 min	0,5-3 t.	2-5	Helst kort før måltid, men kan også tages lige efter	Grøn	6,3
Kombination af hurtigt og intermediært virkende:						
Humalog Mix25 KwikPen (insulin lispro + insulin lispro protamin)	15 min	1 t.	18-36	Helst kort før måltid, men kan også tages lige efter	Rød	12,3
NovoMix (insulin aspart + insulin aspart protamin)	15 min	1-4 t.	24	Helst kort før måltid, men kan også tages lige efter	Grøn	11,2
Langtidsvirkende:						
Lantus (insulin glargin)*	4 t.	6-12 t.	24	1 x dgl.	Grøn	9,6
Semglee (insulin glargin)*	4 t.	6-12 t.	24	1 x dgl.	Grøn	8,4
Absaglar KwikPen (insulin glargin)	4 t.	6-12 t.	24	1 x dgl.	Rød	12,0
Levemir (insulin detemir)	3-4 t.	6-12 t.	24	1-2 x dgl.	Gul	9,6
Toujeo (insulin glargin)	4 t.	6-12 t.	< 36	1 x dgl.	Gul	10,0
Tresiba (insulin degludec)	15 min	Jævn fordelt over 24 t.	Virkningsstid ved inj. > 42	1 x dgl.	Gul	11,7
Kombination af hurtigtvirkende og langtidsvirkende:						
Ryzodeg (insulin aspart + insulin degludec)	15 min	Jævn fordelt over 24 t.	Virkningsstid ved inj. > 42 t.	1-2 x dgl. Tages sammen med et hovedmåltid	Rød	24,1

DDD = defineret døgndosis.

a) For insulin pr. 19.9.2022. Lægemiddelstyrelsen: grøn = generelt tilskud, gul = generelt klausuleret tilskud, rød = hverken generelt eller generelt klausuleret tilskud.

b) Statisk måleenhed, der bruges til at sammenligne forbruget af forskellige lægemidler, for insulin er DDD fastsat til at være 40 IE.

c) Priserne er opdateret 5.3.2024.

d) 0-2 min før start af måltid eller senest 20 min efter måltidets start.

e) Anbefalet 1.-valg af basalinsulin til personer med type 2-diabetes.

## Guidelines for insulinbehandling af type 2-diabetes

Den beskyttende kardiorenale effekt, som er relateret til moderne glukosesænkende lægemidler, har rykket insulin ned i behandlingsalgoritmen for T2D. Insulin er fortsat central som glukosesænkende behandling og tillægges, hvis det glykæmiske mål for behandlingen ikke er opnået. Insulin bør dog overvejes ved diabetesdebut ved dysregulation (hæmoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) > 86 mmol/mol), signifikante symptomer på hyperglykæmi og ved kontraindikationer mod anden behandling. Fokus på at undgå behandlingsinerti er vigtig. Hvis HbA<sub>1c</sub>-behandlingsmålet ikke er nået efter 3-6 måneder, bør medicinadhærens, kost og motionsvaner gennemgås. Insulinbehandling bør dog startes, hvis det er bedste valg. Multidisciplinære team med uddelegering af ordinationsret til ikke-lægelige sundhedspersoner reducerer behandlingsinerti [5]. Insulinbehandling kræver tæt samarbejde mellem behandlerteam og personen med diabetes eller pårørende. Patientuddannelse er essentiel, herunder oplæring i daglig måling af fasteplasmaglukose (FPG), ved interkurrent sygdom og ved symptomer på hypoglykæmi. En udbygget diskussion om insulinbehandling af personen med T2D kan findes i Dansk Endokrinologisk Selskabs behandlingsvejledning [6].

## Opstart og titrering af insulinbehandling

Ved opstart af insulinbehandling til personer med T2D anbefales langtidsvirkende insulin (basalinsulin) én gang dagligt. Insulinanalogen glargin 100 IE/ml er førstevalg (Tabel 1), og den daglige startdosis er typisk 10 IE eller 0,1-0,2 IE/kg. Ved svær dysregulation kan der startes med 0,2 IE/kg dagligt [6]. Efter start af basalinsulinbehandling titreres dosis ud fra FPG efter princippet »fix fasting first«, hvilket gøres 1-2 gange ugentlig afhængigt af insulinanalogen. Patienten oplæres om muligt i egen justering af insulindosis efter et skema (Tabel 2), som tilpasses behandlingsmål, skrøbelighed og risiko for hypoglykæmi. Hvis målet for FPG er nået, men HbA<sub>1c</sub> fortsat ikke er i mål, bør anden supplerende behandling overvejes før opstart af måltidsinsulinbehandling [7].

**TABEL 2** Justering af basalinsulin baseret på fasteplasmaglukose. En vejledende oversigt over, hvordan basal insulindosis skal justeres efter gennemsnittet af de sidste tre dages fasteplasmaglukose. Dosis af basalinsulin justeres ca. hver tredje dag for insulin glargin, mens justering af insulin med længere virkningsvarighed, f.eks. degludec, gøres én gang ugentligt. Skemaet skal individuelt tilpasses efter HbA<sub>1c</sub>-behandlingsmål, skrøbelighed og risiko for hypoglykæmi.

Daglig insulin, foreslået startdosis: 10 IE		Icodec ugentlig insulin, foreslået startdosis: 70 <sup>a</sup> IE	
fasteplasmaglukose, mmol/l	ændring i insulindosis, IE	fasteplasmaglukose, mmol/l	ændring i insulindosis, IE
< 4	-2	< 4,4	-20
4-8	Ingen ændring	4,4-7,2	Ingen ændring
8-10	+2-4	> 7,2	+20
10-12	+4-6	-	-
> 12	+8	-	-

a) Eller vanlig daglig insulindosis × 7, alle doser afrundes til nærmeste 10 IE, 1. uge kan gives forventet dosis × 1,5.

## Kombination med andre glukosesænkende midler

Behandling med nyere insulinanaloger én gang dagligt er simpelt og forbundet med lille risiko for alvorlig hypoglykæmi [8]. Behandling med andre glukosesænkende midler bør fortsætte, da det vil medføre lavere insulinbehov samt mindre risiko for hypoglykæmi og vægtøgning. SU-præparater bør altid seponeres ved start af insulinbehandling pga. risiko for hypoglykæmi. Kombinationspræparater med insulin og GLP-1RA medfører en større glukosesænkende effekt, mindre vægtøgning og lavere risiko for hypoglykæmi samt færre gastrointestinale gener, formentlig pga. langsommere optitrering af GLP-1RA i kombinationspræparatet sammenlignet med hurtigere optitrering af GLP-1RA alene [7, 9, 10].

## Skift mellem basalinsuliner

Kliniske incitament for skift af basalinsulin er risiko for natlig hypoglykæmi, fleksibilitet i administration og koncentration af præparatet (mindre volumen ved store insulindoser) [11]. HbA<sub>1c</sub> og risikoen for natlig hypoglykæmi er lavere ved brug af basale insulinanaloger end ved brug af neutral protamin hagedorn-insulin [12]. Insulin glargin 300 IE og degludec medfører lavere risiko for natlig hypoglykæmi end glargin 100 IE [13, 14]. Skift mellem basalinsuliner kan gøres vha. en praktisk guide fra Rationel Farmakoterapi [11].

## Måltids- og blandingsinsulin

Måltidsinsulin anvendes sjældent i behandlingen af T2D pga. risiko for hypoglykæmi, øget kompleksitet og vægtøgning. Måltidsinsulin eller blandingsinsulin kan dog anvendes i udvalgte tilfælde ved vedvarende dysregulation f.eks. ved lille egenproduktion af insulin, manglende effekt af eller intolerans for moderne glukosesænkende behandling.

### **Praktisk anvendelse af C-peptid**

C-peptid dannes i betaceller i pancreas ud fra spaltning af proinsulin til insulin og C-peptid. C-peptid er et mål for egenproduktion af insulin og korrelerer med diabetestype, diabetesvarighed og alder ved debut [15]. C-peptid bør altid måles sammen med plasmaglukose (PG). Prøven bør gentages, hvis C-peptidkoncentration < 600 pmol/l og PG-koncentration < 4 mmol/l [16]. C-peptidkoncentration > 600 pmol/l tyder på T2D med bevaret betacellefunktion [16]. C-peptidkoncentration < 600 pmol/l kan skyldes insulinbehandling (suppression af endogen C-peptid) eller svær dysregulation (glukotoksicitet af betaceller) [17]. C-peptid måles mange steder årligt som supplement til den kliniske vurdering. Måltidsstimuleret C-peptidkoncentration < 200 pmol/l (fastende < 80 pmol/l) tyder på insulinmangel og indikerer, at insulinbehandling er nødvendig [18].

### **Ultralangtidsvirkende insulin**

Det er kendt fra GLP-1RA, at kompleksiteten med daglige injektioner nedsætter effekten af behandling, hvilket har ændret sig med introduktion af præparater, som administreres ugentligt [19, 20]. I tråd hermed er der udviklet to ultralangtidsvirkende insuliner: icodec (afsluttet fase III) og efsitora alfa (igangværende fase III; forventes præsenteret i 2024) (Tabel 3).



**TABEL 3** Oversigt over de afsluttede icodec fase 3- (ONWARDS) og efsitora alfa fase 2-studier samt kommende efsitora alfa fase 3-studier (QWINT).

Studie	Komparator	Varighed, uger	Studiepopulation		Endepunkter		hypoglykæmiske episoder <sup>a</sup> , n/personår
			n diabetestype behandling	BMI, kg/m <sup>2</sup>	HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	ændring af HbA <sub>1c</sub> , mmol/mol	
<i>Icodec</i>							
Fase 3-studier:							
ONWARDS 1 [21]	Icodec vs. glargin	78	984 T2D Orale antidiabetika <sup>b</sup>	30,0 vs. 30,1	69 vs. 68	-17,3 vs. -15,4 <sup>a</sup>	0,29 vs. 0,15 <sup>c</sup>
ONWARDS 2 [22]	Icodec vs. degludec	26	526 T2D Basalinsulin ± orale antidiabetika <sup>b</sup>	29,5 vs. 29,2	66 vs. 65	-10,6 vs. -7,4 <sup>a</sup>	0,73 vs. 0,27 <sup>a</sup>
ONWARDS 3 [23]	Icodec vs. degludec	26	588 T2D Orale antidiabetika <sup>b</sup>	29,9 vs. 29,2	70 vs. 69	-17,5 vs. -14,2 <sup>a</sup>	0,35 vs. 0,12 <sup>a</sup>
ONWARDS 4 [27]	Icodec vs. glargin	26	582 T2D Basalinsulin ± orale antidiabetika <sup>b</sup>	30,5 vs. 30,0	67 vs. 67	-12,6 vs. -13,0 <sup>c</sup>	5,64 vs. 5,62 <sup>a</sup>
ONWARDS 5 [24]	Icodec vs. degludec/ glargin	52	1.085 T2D Orale antidiabetika <sup>b</sup>	32,6 vs. 33	74 vs. 74	-18,8 vs. -13,9 <sup>a</sup>	0,19 vs. 0,14 <sup>b</sup>
ONWARDS 6 <sup>f</sup>	Icodec vs. degludec	52	582 T1D Basalbolusinsulin	26,8 vs. 26,2	60 vs. 60	-4,1 vs. -5,9 <sup>a</sup>	19,93 vs. 10,37 <sup>a</sup>
<i>Efsitora alfa</i>							
Fase 2-studier:							
T2D Basal Switch [25]	Efsitora alfa vs. degludec	32	398 T2D Basalinsulin + ≤ 3 orale antidiabetika <sup>a</sup>	32,5 vs. 31,8	65 vs. 65	-6,2 vs. -7,2 <sup>c</sup>	2,2-2,4 vs. 3,0 <sup>a</sup>
T2D Insulin Naive [26]	Efsitora alfa vs. degludec	26	278 T2D Orale antidiabetika <sup>d</sup>	32,2 vs. 31,6	65 vs. 63	-13,8 vs. -13,3 <sup>c</sup>	0,22 vs. 0,15 <sup>a</sup>
T1D MDI Therapy <sup>f</sup>	Efsitora alfa vs. degludec	26	275 T1D Basalbolusinsulin	27,5 vs. 27,2	59 vs. 58	-0,3 vs. -1,3 <sup>c</sup>	4,67 vs. 7,19 <sup>a</sup>
Igangværende fase 3-studier:							
QWINT 1 (NCT05662332)	Efsitora alfa vs. glargin	52	796 T2D Ikkeinsulinbehandlede	-	53-86	-	-
QWINT 2 (NCT05362058)	Efsitora alfa vs. degludec	52	986 T2D Ikkeinsulinbehandlede	≤ 45	53-91	-	-
QWINT 3 (NCT05275400)	Efsitora alfa vs. degludec	78	912 T2D 10-100 IE basalinsulin/dag	≤ 45	48-80	-	-
QWINT 4 (NCT05462756)	Efsitora alfa vs. glargin	26	730 T2D ≥ 10 IE basalinsulin dgl. + ≥ 2 × måltidsinsulin/dag, ≤ 2 IE/kg/dag	≤ 45	53-80	-	-
QWINT 5 (NCT05463744)	Efsitora alfa vs. degludec	52	692 T1D Basalbolus	≤ 35	53-80	-	-

HbA<sub>1c</sub> = hæmoglobin A<sub>1c</sub>; DPP-4 = dipeptidylpeptidase 4; SGLT-2i = sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; T2D = type 2-diabetes.

a) Kombinerede grad 2 og grad 3 hypoglykæmiske events.

b) Accepterede baselinebehandlinger: metformin, sulfonylurinstoffer, DPP-4-hæmmere, SGLT-2i, glukagonlignende peptid 1-receptoragonister, thiazolidinedioner, alfa-glukosidasehæmmere og glinider.

c) Accepterede baselinebehandlinger: DPP-4 hæmmere, SGLT-2i, biguanider, alfa-glukosidasehæmmere, sulfonylurinstoffer.

d) Metformin ± DPP-4 hæmmere eller SGLT-2i.

e) Signifikant forskel mellem ugentlig og daglig insulin.

f) Kontakt forfatterne for bibliografiske oplysninger.

g) Ikke signifikant forskel mellem ugentlig og daglig insulin.

h) p > 0,05.

## Icodec

Icodec er en insulinanalog med en halveringstid på ca. en uge, hvilket gør ugentlig administration mulig [21]. ONWARDS-programmet (icodec fase III) består af seks separate studier med primært fokus på personer med T2D (Tabel 3). Studierne viste, at icodec havde samme effekt på HbA<sub>1c</sub>, som degludec eller glargin havde. ONWARDS 1, 2, 3 og 5 viste endda bedre effekt af icodec på HbA<sub>1c</sub> end daglig insulin [21-24]. Der var flere grad 1-hypoglykæmiske episoder (PG-koncentration 3,0-3,9 mmol/l), hvorimod der var lavere risiko for natlig hypoglykæmi, grad 2-hypoglykæmiske episoder (PG-koncentration < 3 mmol/l) og grad 3-hypoglykæmiske episoder (hypoglykæmi med alvorlig kognitiv påvirkning, der kræver ekstern hjælp). Studierne viser større

tilfredshed blandt personer i icodecbehandling i ONWARDS 2 og 5 samt bedre kompliance i ONWARDS 5 [22, 24]. Ved start af behandling med icodec gives 70 IE om ugen svarende til 10 IE daglig basalinsulin. Ved skift fra daglig basalinsulin til icodec skal daglig dosis ganges med syv. Ved første injektion tillægges 50% for at undgå hyperglykæmi, da steady state først opnås efter 3-4 uger. Titration gøres ugentligt baseret på gennemsnittet af tre dages FPG (Tabel 2).

## *Efsitora alfa*

Efsitora alfa kan doseres ugentligt pga. en halveringstid på 17 dage [25]. Fase II-programmet bestod af tre studier, hvoraf to af dem fokuserede på personer med T2D: »basal switch« (insulinbehandlede) og »naive« (insulinnaive) (Tabel 3) [25, 26]. Studierne viste, at efsitora alfa havde samme effekt på HbA<sub>1c</sub> som degludec uden forskel i glykæmisk variabilitet. Grad 1-hypoglykæmi forekom hyppigere ved behandling med degludec end ved behandling med efsitora alfa, mens der lige hyppigt forekom grad 2-hypoglykæmi, og den natlige rate af hypoglykæmi var lavere for efsitora alfa. Der var ingen grad 3-hypoglykæmiske events. Bivirkninger (ikkebehandlingskrævende leverpåvirkning, retinopati og øvre luftvejsinfektioner) var sammenlignelige for efsitora alfa og degludec, mens der rapporteredes flere allergiske reaktioner ved injektionsstedet med efsitora alfa, hvilket der vil blive fokuseret på i QWINT-studierne (efsitora alfa fase III) (Tabel 3).

## Diskussion

I guidelines for behandling af T2D fremhæves individualiseret tilgang, fælles beslutningstagning samt uddannelse for at øge adhærens til behandling og livsstilsintervention. Trods fokus på behandling med organbeskyttende effekt, er langtidsvirkende insulinanaloger centrale i behandlingen af T2D. Valg af insulin baseres på effekt, bivirkninger, pris og individuelle behov. Insulin bør kombineres med andre glukosesænkende lægemidler (fraset SU), og det er særligt vigtigt at fortsætte behandling med organbeskyttende glukosesænkende lægemidler, når insulinbehandling initieres.

En metaanalyse har vist bedre effekt på HbA<sub>1c</sub> og glykæmisk variabilitet ved ugentlig end ved daglig insulinadministration hos personer med T2D [19]. Der fandtes flere lette hypoglykæmier, færre natlige og svære hypoglykæmier, større compliance og tilfredshed ved ugentlig end ved daglig insulin. Ulempen ved ugentlig insulin er den lange halveringstid (7-17 dage), hvorfor effekten først aftager 1-2 uger efter pausering, hvilket kan give udfordringer hos skrøbelige patienter samt under interkurrent sygdom, hvor patienterne spiser mindre. Derudover gav insulin icodec en lille, men signifikant større vægtøgning end dagligt indtag af insulin.

Fremtidige muligheder for kombinationsbehandlinger er mange. COMBINE 3 med icosema (ugentlig icodec og semaglutid) viser non-inferior reduktion af HbA<sub>1c</sub> fra baseline med samtidig reduktion af grad 2-hypoglykæmi samt vægttab på 3,6 kg med icosema sammenlignet med 3,2 kg vægtøgning med insulin glargin og insulin aspart [28]. Icosema fremstår som en interessant kommende behandlingsmulighed ved T2D, hvilket det kommende fase III-program vil afklare. En anden nyere behandlingsmulighed med kombination af GLP-1RA og glucose-dependent insulinotropic polypeptide er også fundet bedre til reduktion af HbA<sub>1c</sub> og kropsvægt end regime med basal- og bolusinsulin [29].

Fremtidig mulighed for »smart insulin« med forskellige mekanismer for glucose-responsive insulin, som vil kunne frigives ved høje blodsukkerkoncentrationer over en grænseværdi, søger at optimere behandlingen yderligere. Udviklingen af disse behandlingstyper kræver dog yderligere studier og der vil formentlig gå 5-10 år, før disse når personer med diabetes [30].

## Konklusion

Insulinbehandling til T2D bør anvendes som tillæg til andre glukosesænkende præparater med organbeskyttende effekt. Nye behandlingsmuligheder baseret på tarmhormoner forventes at reducere tidspunktet for opstart og døgnbehovet af insulin. Hurtigtvirkende insulin bør ved T2D forbeholdes til interkurrent sygdom og lav egenproduktion af insulin. Lancering af behandling med ugentlig insulin forventes at kunne nedsætte klinisk inertitet og optimere glykæmisk kontrol hos udvalgte patienter.

**Korrespondance** *Sofie Hædersdal*. E-mail: [sofiehaedersdal@regionh.dk](mailto:sofiehaedersdal@regionh.dk)

\*) Delt førsteforfatterskab.

**Antaget** 24. april 2024

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 8. juli 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](http://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V03240172.

doi [10.61409/V03240172](https://doi.org/10.61409/V03240172)

**Open Access** under Creative Commons License CC BY-NC-ND 4.0

## SUMMARY

### Modern insulin treatment for type 2 diabetes

This review summarises the current and possible future insulin treatment of type 2 diabetes. The type 2 diabetes treatment guidelines prioritise a person-centred approach with various options before insulin addressing cardiorenal protection. Long-acting daily insulin injections are warranted in severe hyperglycaemia or when glycaemic targets are not met. Insulin, when possible, should be combined with other agents to lower insulin dosage, weight gain and hypoglycaemia. Once-weekly insulin offers a promising treatment, reducing injection burden, enhancing treatment satisfaction, and lowering the risk of severe hypoglycaemia, potentially improving type 2 diabetes management.

## REFERENCER

1. Diabetesforeningen. Diabetes i tal, 2023
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. *Diabetes Care*. 2022;45:2753-2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
3. Banting FG, Best CH, Collip JB et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J*. 1922;12(3):141-6
4. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev*. 2020;41(5):733-755. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa015>
5. Tabesh M, Magliano DJ, Koye DN, Shaw JE. The effect of nurse prescribers on glycaemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2018;78:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2017.08.018>
6. Hansen KB, Kristensen JK, Balasubramaniam K et al. Type 2 diabetes, 2022. <https://endocrinology.dk/nbv/diabetes-mellitus/behandling-og-kontrol-af-type-2-diabetes/> (13. maj 2024)
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>
8. Khunti K, Alsifri S, Aronson R et al. 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.* 2016;18(9):907-915.

<https://doi.org/10.1111/dom.12689>

9. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G et al. Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2309-2313. <https://doi.org/10.1111/dom.13343>
10. Aroda VR, Arulandu JR, Cannon AJ. Insulin/glucagon-like peptide-1 receptor agonist combination therapy for the treatment of type 2 diabetes: are two agents better than one? *Clin Diabetes.* 2018;36(2):138-147. <https://doi.org/10.2337/cd17-0065>
11. Christensen MB, Hansen KB, Kristensen JK et al. Skift mellem basalinsuliner – en praktisk guide. *Rationel Farmakoterapi* 3, 2023. Sundhedsstyrelsen, 2023
12. Mannucci E, Caiulo C, Lara Naletto et al. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2020;74(3):508-517. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02889-6>
13. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):45-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
14. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M et al. 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.* 2014;37(12):3235-3243. <https://doi.org/10.2337/dc14-0990>
15. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Therapy* 2017;8(3):475-487. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>
16. Holt RIG, Devries JH, Hess-Fischl A et al. The management of type 1 diabetes in adults. *Diabetologia.* 2021;64(12):2609-2652. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
17. Davis AK, DuBose SN, Haller MJ et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(3):476-481. <https://doi.org/10.2337/dc14-1952>
18. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine* 2013;30(7):803-817. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
19. Karakasis P, Patoulias D, Pamporis K et al. Efficacy and safety of once-weekly versus once-daily basal insulin analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(12):3648-3661. <https://doi.org/10.1111/dom.15259>
20. Steenkamp D, Eby EL, Gulati N, Liao B. Adherence and persistence to insulin therapy in people with diabetes: impact of connected insulin pen delivery ecosystem. *J Diabetes Sci Technol* 2022;16(4):995-1002. <https://doi.org/10.1177/1932296821997923>
21. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A et al. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med.* 2023;389:297-308. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303208>
22. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(6):414-425. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00093-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00093-1)
23. Lingvay I, Asong M, Desouza C et al. Once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin degludec in adults with insulin-naive type 2 diabetes: the ONWARDS 3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(3):228-237. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11313>
24. Bajaj HS, Aberle J, Davies M et al. Once-weekly insulin icodec with dosing guide app versus once-daily basal insulin analogues in insulin-naive type 2 diabetes (ONWARDS 5) a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2023;176(11):1476-1485. <https://doi.org/10.7326/M23-1288>
25. Frias J, Chien J, Zhang Q et al. Safety and efficacy of once-weekly basal insulin Fc in people with type 2 diabetes previously treated with basal insulin: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(22):158-168. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00388-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00388-6)
26. Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C et al. Once-weekly basal insulin fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a phase 2 randomized control trial. *Diabetes Care.* 2023;46(5):1060-1067. <https://doi.org/10.2337/dc22-2396>

27. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401(10392):1929-1940. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00520-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00520-2)
28. Novo Nordisk. COMBINE 3 phase 3a trial successfully completed with once-weekly IcoSema demonstrating non-inferior reduction in HbA 1c versus daily basal-bolus treatment (insulin glargine U100 and insulin aspart) in people with type 2 diabetes. Company announcement, Novo Nordisk, 2024.
29. Rosenstock J, Frías JP, Rodbard HW et al. Tirzepatide vs insulin lispro added to basal insulin in type 2 diabetes. *JAMA*. 2023;330(17):1631-1640. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.20294>
30. Jarosinski MA, Dhayalan B, Rege N et al. 'Smart' insulin-delivery technologies and intrinsic glucose-responsive insulin analogues. *Diabetologia*. 2021;64(5):1016-1029. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05422-6>