

Diabetes typ 2

Vårdhögskolan Väst
2022-04-13

Peter Fors ÖL
Alingsås lasarett

peter.fors@diabeteshandboken.se

diabeteshandboken.se 

Diabetes typ 2

1. Vad är diabetes typ 2, historik, klassifikation och patofysiologi. Insulin
2. Varför behandla? Vad ska vi behandla?
3. Kost och motion
4. **Blodsockersänkande läkemedel typ 2**
5. Fler patientfall

4. Blodsockersänkande läkemedel

Peter Fors

Alingsås Lasarett

peter.fors@diabeteshandboken.se

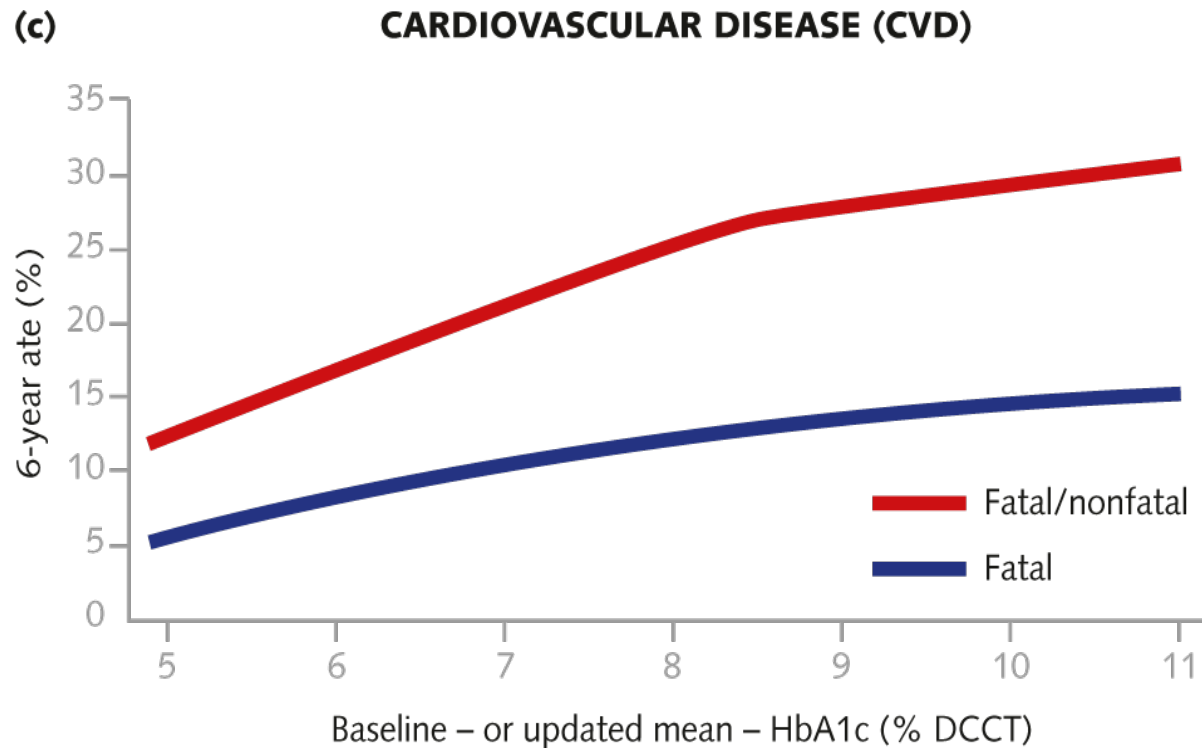
diabeteshandboken.se 

Leif 54 år (en av 400 miljoner)

Diabetes 3 år. Metformin 850 mg x 3, Atorvastatin 20 mg,
Losartan/hydroklortiazid 100/25. Gått ner ett par kg i vikt, **Röker**

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
U-Alb/Krea	18
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,3
HDL	0,8
Kol/HDL	6,6
LDL	3,2
S-TG	2,1

- Läkemedel för hans blodsocker?



Spelar det någon roll HUR man sänker blodsockret?

- Kost och motion eller läkemedel? (Look Ahead?)
- Skiljer det mellan olika läkemedel?

Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Tidig och intensiv behandling är viktig.

Metformin Upptitreras till 1gx2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g/dag
--

- Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom, eller kronisk njursjukdom	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT-2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar.	Olämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c: 4-10 mmol/mol	HbA1c: 8-19 mmol/mol	HbA1c: 5-8 mmol/mol	HbA1c: ca 10 mmol/mol	HbA1c: Ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång	Viktuppgång 2 kg
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15mL/min	Stor försiktighet till äldre
14.- kr/dag	37.- kr/dag	12.- kr/dag	3.- kr/dag	1-4.- kr/dag

Utvärdera och omvärdera efter tre månader. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal (NPH-insulin) Insulin lispro Sanofi (Direktverkande insulin till måltid)
--

Insulin bör användas vid symptomgivande hyperglykemi vid debut, annan akut sjukdom, högdos kortisonbehandling, terapivikt på ovanstående preparat eller tecken på insulinbrist (viktnedgång och höga blodsocker) samt vid uttalad njursvikt.

Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Tidig och intensiv behandling är viktig.

Metformin Upptitreras till 1gx2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g/dag
--

- Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom, eller kronisk njursjukdom	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT-2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar.	Olämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c: 4-10 mmol/mol	HbA1c: 8-19 mmol/mol	HbA1c: 5-8 mmol/mol	HbA1c: ca 10 mmol/mol	HbA1c: Ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång	Viktuppgång 2 kg
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15mL/min	Stor försiktighet till äldre
14.- kr/dag	37.- kr/dag	12.- kr/dag	3.- kr/dag	1-4.- kr/dag

Utvärdera och omvärdera efter tre månader. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal (NPH-insulin) Insulin lispro Sanofi (Direktverkande insulin till måltid)
--

Insulin bör användas vid symptomgivande hyperglykemi vid debut, annan akut sjukdom, högdos kortisonbehandling, terapivikt på ovanstående preparat eller tecken på insulinbrist (viktnedgång och höga blodsocker) samt vid uttalad njursvikt.

Metformin - hur verkar den?

- Ökad icke insulinberoende glukotransport genom membranet i musklerna;
- Ökad uttryck för GLUT 1 och 4
- Minskad kolhydratabsorption i tarmen;
- Reduktion av glukoneogenes (lever);
- Reducerad glykogenolys; (lever)



Lägre Triglyceridvärden
Minskad VLDL/LDL-
kolesterol

Tarmfloran?
Cancer?

UKPDS – 80

Medeltal 8,5 års uppföljning efter studiens slut

Sammanslagna endpoint		1997	2007
Någon diabetesrelaterad endpoint	RRR:	12%	9%
	P:	0,029	0,040
Mikrovaskulär sjukdom	RRR:	25%	24%
	P:	0,009	0,001
Hjärtinfarkt	RRR:	16%	15%
	P:	0,052	0,014
Död total	RRR:	6%	13%
	P:	0,44	0,007

RRR = Relativ Risk Reduktion, P = Log Rank

UKPDS –80 – tidig metformin

(8,8 år efter studiens slut)

Sammanslagna endpoint		1997	2007
Någon diabetesrelaterad endpoint	RRR:	32%	21%
	P:	0,0023	0,013
Mikrovaskulär sjukdom	RRR:	29%	16%
	P:	0,19	0,31
Hjärtinfarkt	RRR:	39%	33%
	P:	0,010	0,005
Död totalt	RRR:	36%	27%
	P:	0,011	0,002

Metformin och njursvikt

- Halveringstid 14 timmar. Linjärt clearance = 2 dos
 - Metformin blockerar återbildande av laktat (mjöksyra) i levern
 - Vid metforminintox kan vi drabbas av livshotande laktat-acidos
 - Metforminintox inträffar vid AKUT njursvikt
- eGFR 45 mL/min = 1g
 - eGFR 30 ml/min = 500 mg
 - eGFR < 30 ml/min sätt ut
- Pausa i samband med arteriell kontrasttillförsel (oavsett eGFR)
 - Pausa i samband med intravenös kontrasttillförsel vid eGFR <45 mL/min

PAUSA VID SAMTIDIG ANNAN AKUT SJUKDOM !!!

Metformin – sammanfattning

- Minskad CV risk (UKPDS 342 överviktiga 1998)
 - Inga känningar
 - Viktneutralt
 - Gaser, lös avföring (dosberoende)
 - Maxdos 2-3 g
 - Tvådos
 - Reducera vid kronisk njursvikt
 - Sätt ut temporärt ut vid risk för AKUT njursvikt
-
- Metformin 2 g/dag = 0,86 kr

Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Tidig och intensiv behandling är viktig.

Forxiga, Jardiance

Metformin

Upptitreras till 1gx2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g/dag

- Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom, eller kronisk njursjukdom	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT-2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar.	Olämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c: 4-10 mmol/mol	HbA1c: 8-19 mmol/mol	HbA1c: 5-8 mmol/mol	HbA1c: ca 10 mmol/mol	HbA1c: Ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång	Viktuppgång 2 kg
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15mL/min	Stor försiktighet till äldre
14.- kr/dag	37.- kr/dag	12.- kr/dag	3.- kr/dag	1-4.- kr/dag

Utvärdera och omvärdera efter tre månader. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal (NPH-insulin)

Insulin lispro Sanofi (Direktverkande insulin till måltid)

Insulin bör användas vid symtomgivande hyperglykemi vid debut, annan akut sjukdom, högdos kortisonbehandling, terapivikt på ovanstående preparat eller tecken på insulinbrist (viktnedgång och höga blodsocker) samt vid uttalad njursvikt.

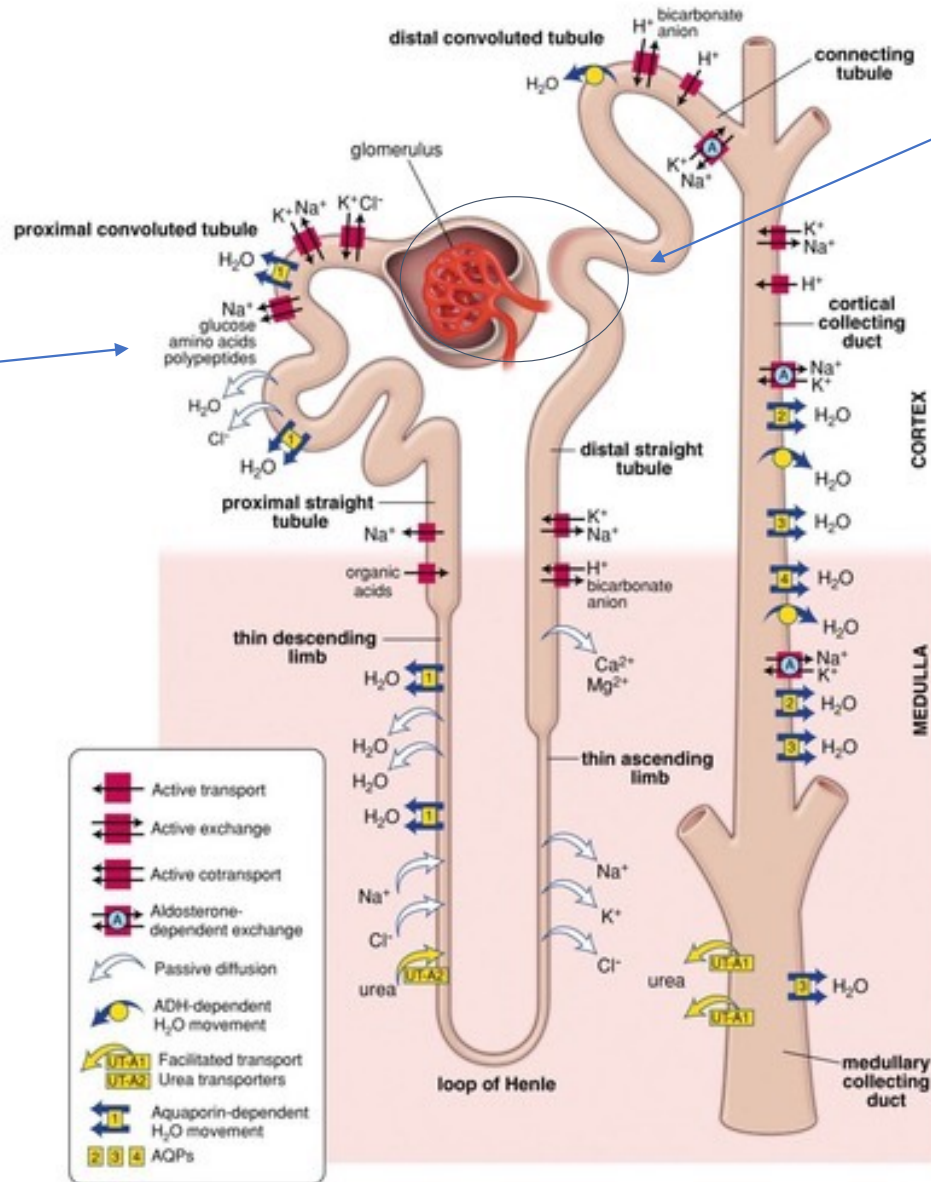
SGLT2-hämmare

Forxiga, Jardiance

(Invokana, Steglatro)

- Man kissar ut 50 – 80 g socker per dag
- Viktnedgång 2-4 kg
- HbA1c 4-10 mmol/mol (eGFR > 45-60)
- Viss diuretisk effekt
- Svampinfektioner i underlivet
- Urinvägsinfektioner (Fourniers gangrän?)
- "Normoglykem ketoacidosis"?
- 14 - 16.- kr/dag (8.- kr?)

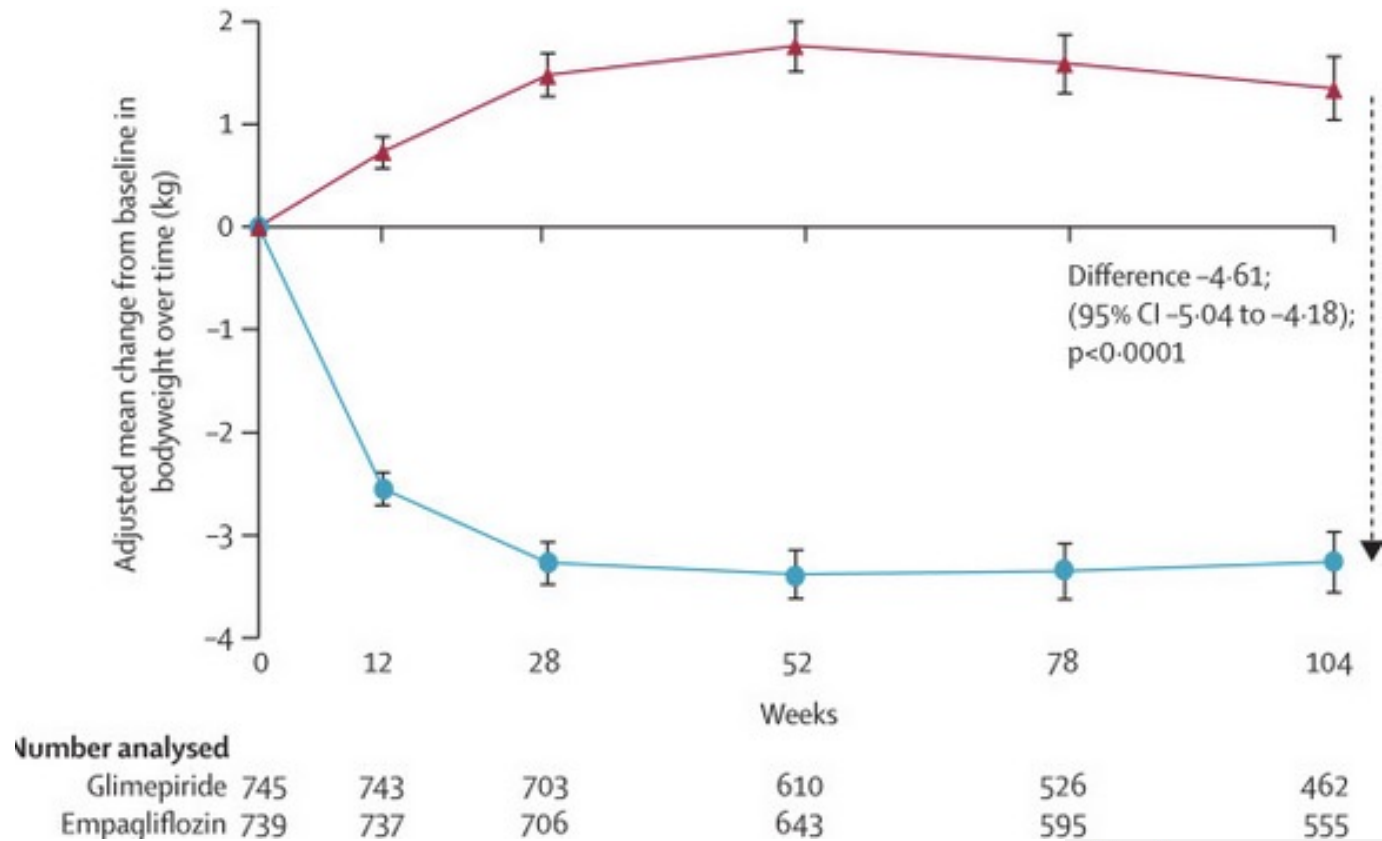
SGLT-2



Macula densa
"Juxtaglomerulära apparaten"

Viktminskning av SGLT2

HbA1c-sänkning på 10 mmol/mol leder till en viktuppgång på 2 kg



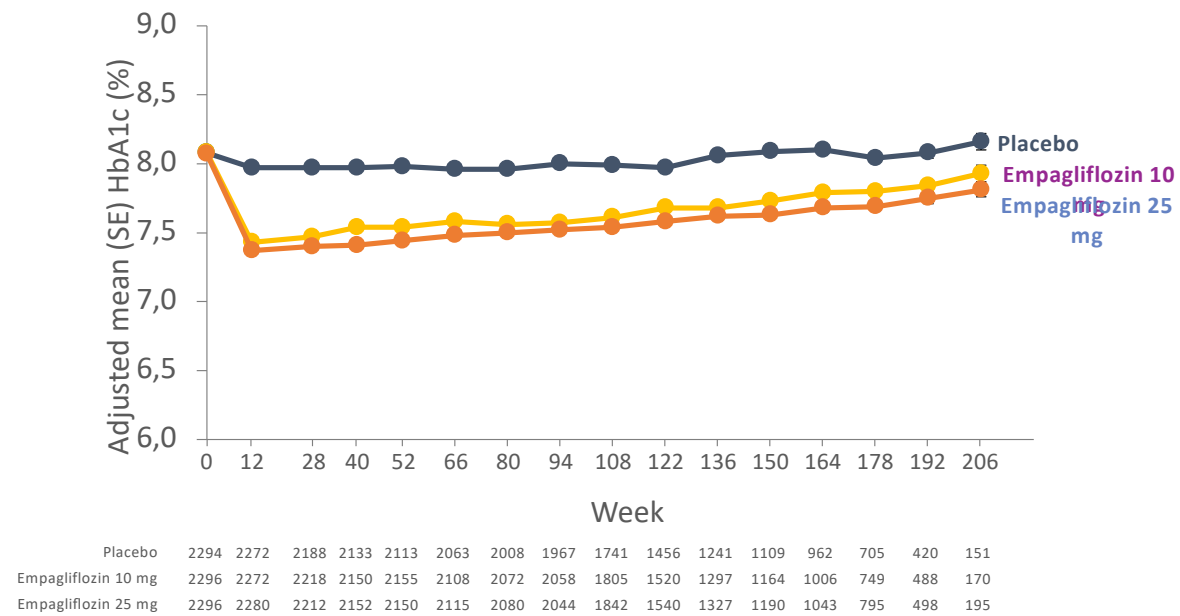


EMPA-REG
OUTCOME®

Bernard Zinman et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes (**EMPA-Reg**).
N Engl J Med 2015;373:2117–2128.

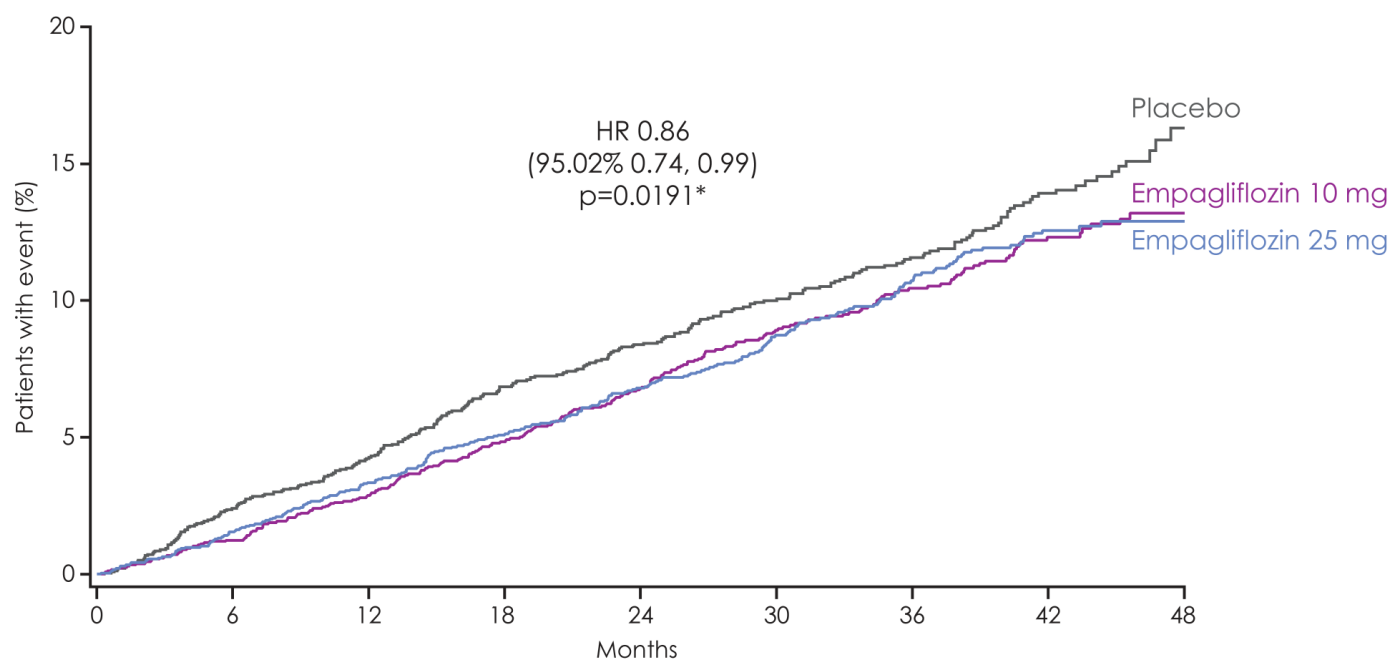
diabeteshandboken.se 

HbA1c



3-point MACE

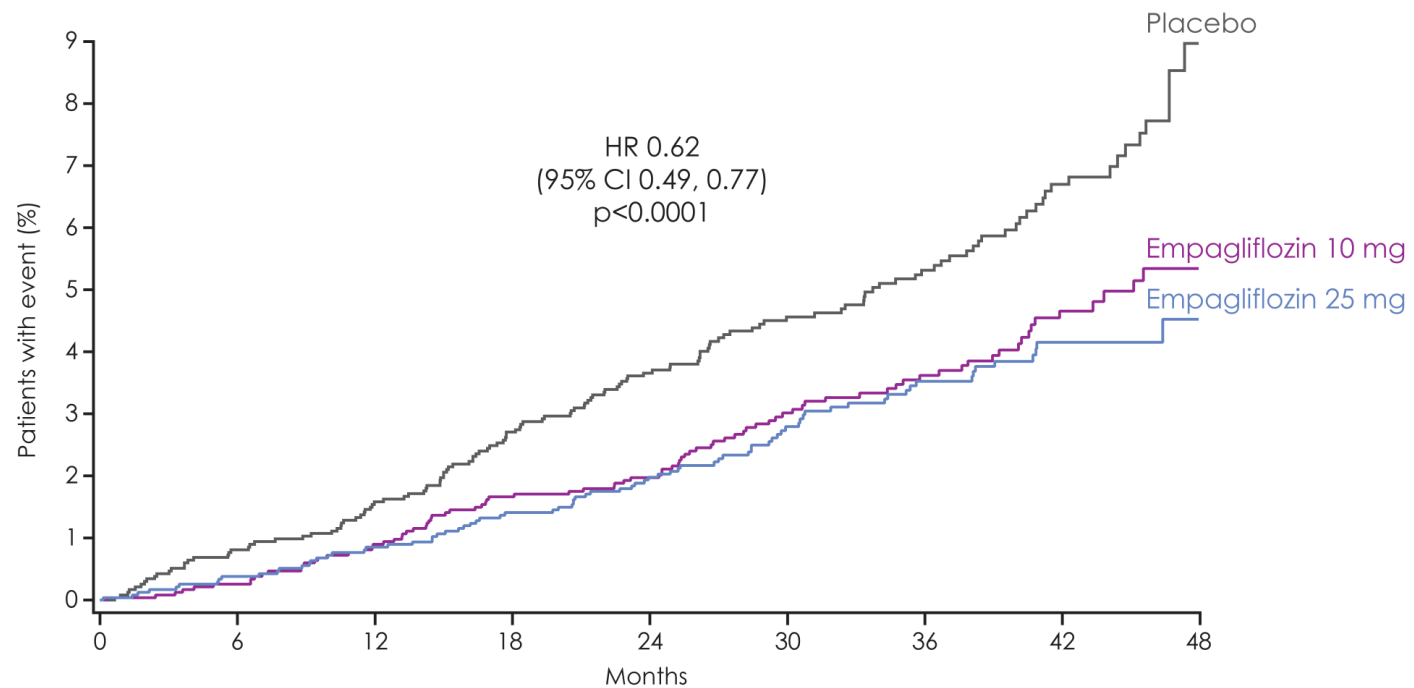
Stroke, Hjärtinfarkt eller kardiovask död



No. of patients

Empagliflozin 10 mg	2345	2292	2233	2167	1918	1415	1177	753	178
Empagliflozin 25 mg	2342	2288	2222	2161	1933	1406	1182	781	192
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

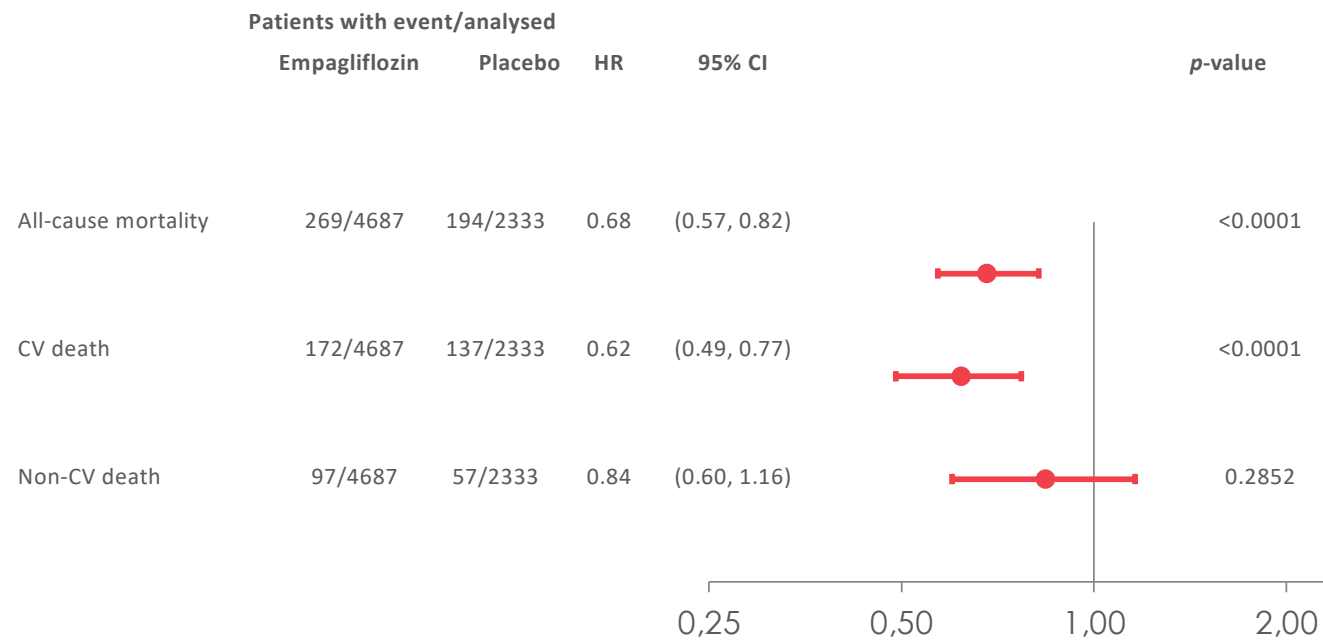
Kardiovaskulär död



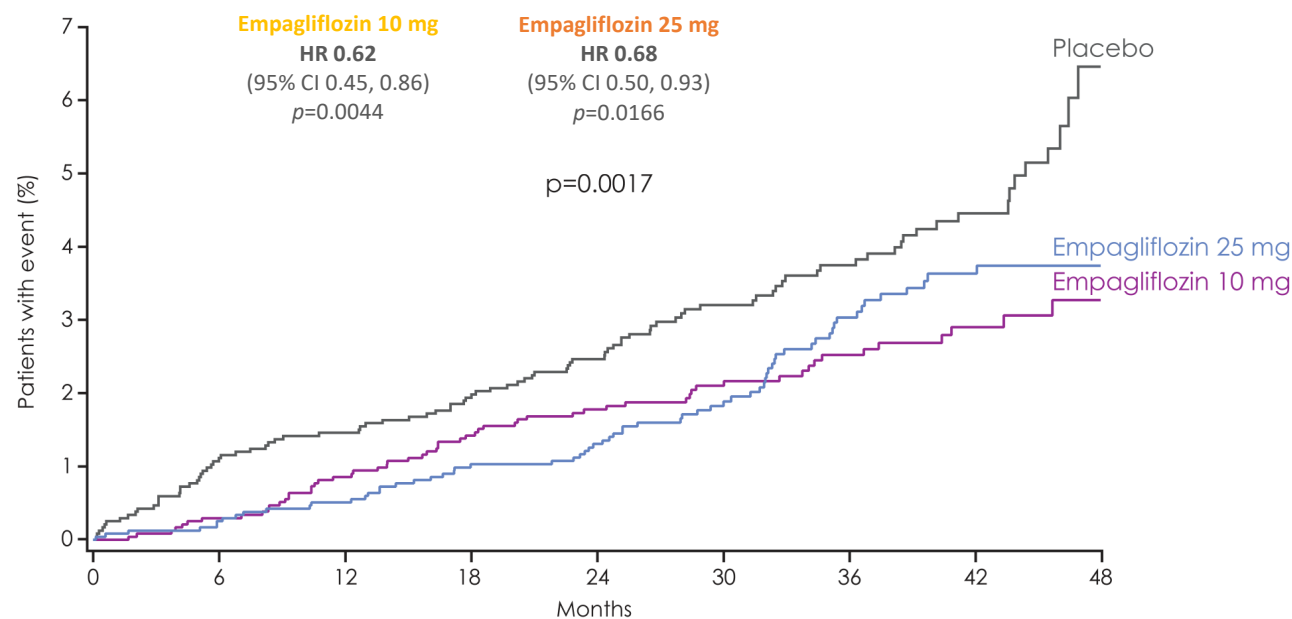
No. of patients									
Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Totalmortaliet
AR 3,6% = NNT 38 (3 år)



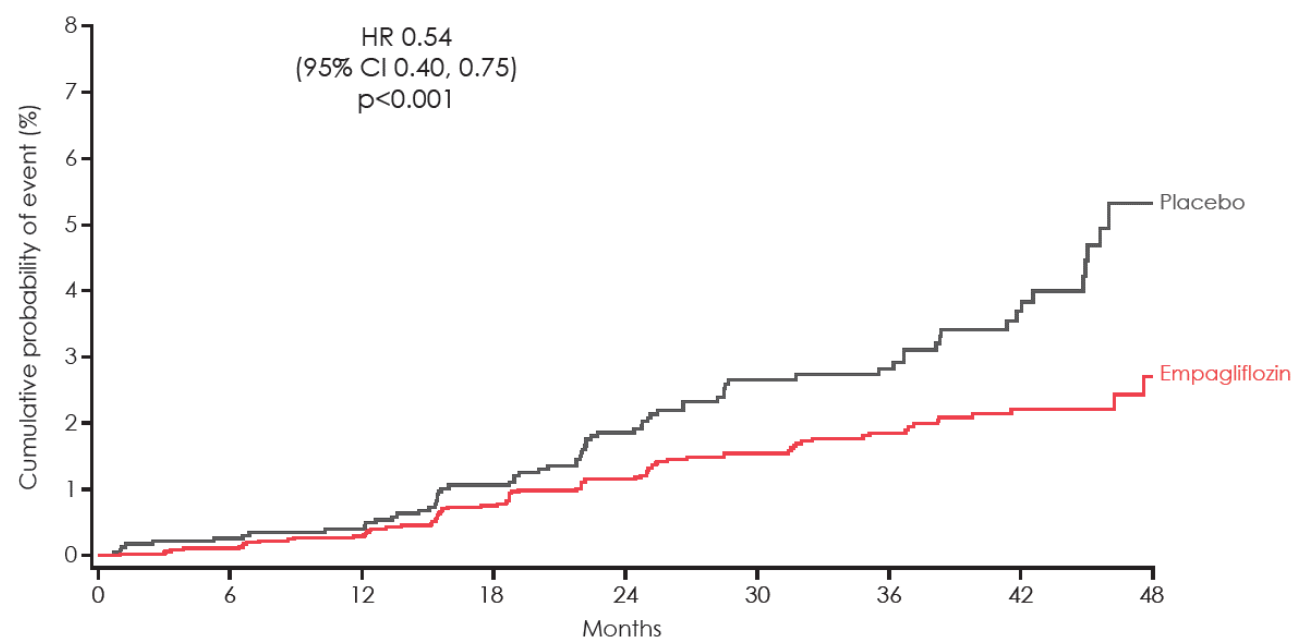
Inläggning på sjukhus för hjärtsvikt



No. of patients								
Empagliflozin 10 mg	2345	2306	2256	2204	1981	1473	1240	804
Empagliflozin 25 mg	2342	2308	2267	2223	2007	1477	1247	830
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Dubblering av S-Kreatinin, Dialys eller Njurdöd



No. of patients									
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

Kaplan-Meier estimates in patients treated with ≥ 1 dose of study drug. Hazard ratios are based on Cox regression analyses.

Post-hoc analyses.

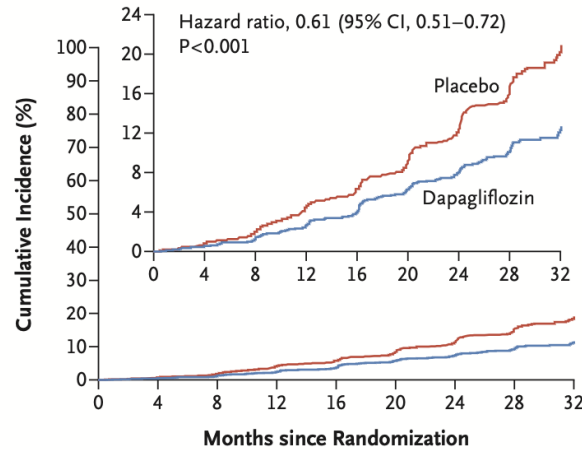
Studier på SGLT-2-hämmare:

- J.J.V. McMurray et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction (**DAPA HF**). N Engl J Med 2019; 381:1995-2008
- M. Packer et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (**EMPEROR**). N Engl J Med 2020; 383:1413-1424
- Hiddo J.L. et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease (**DAPA-CKD**). N Engl J Med 2020; 383:1436-1446.
- Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes (**CANVAS**). N Engl J Med 2017; 377:644-657
- V. Perkovic et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy (**CREDENCE**). N Engl J Med 2019; 380:2295-2306

Njursvikt: DAPA CKD

- 4304 pat i 2,4 år.
- 67% diabetes
- eGFR 25-75 ml/min och albuminuri.
- Forxiga 10 mg mot placebo.
- Primär endpoint:
 - 50% reduktion av eGFR
 - Terminal njursvikt
 - Död av njursjukdom eller kardiovaskulär sjd.

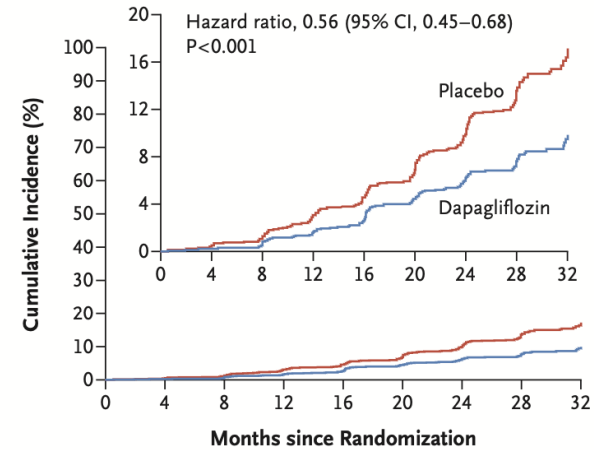
A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

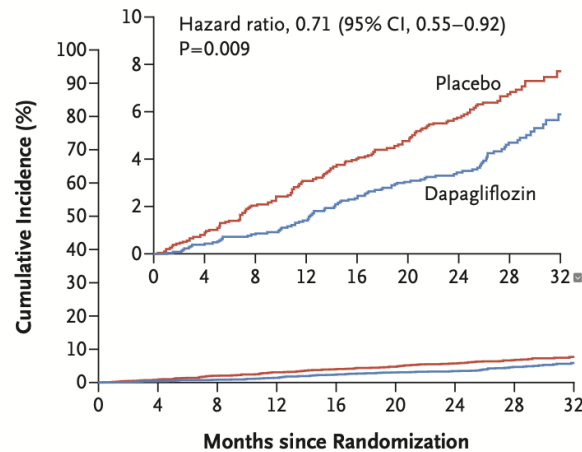
B Renal-Specific Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

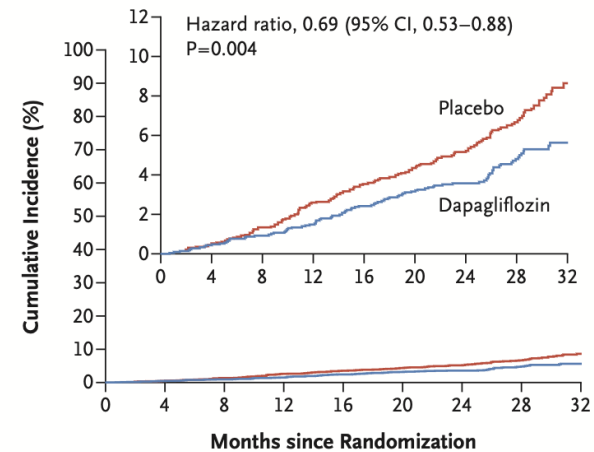
C Composite of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	2152	2023	1989	1957	1927	1853	1451	976	360
Dapagliflozin	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

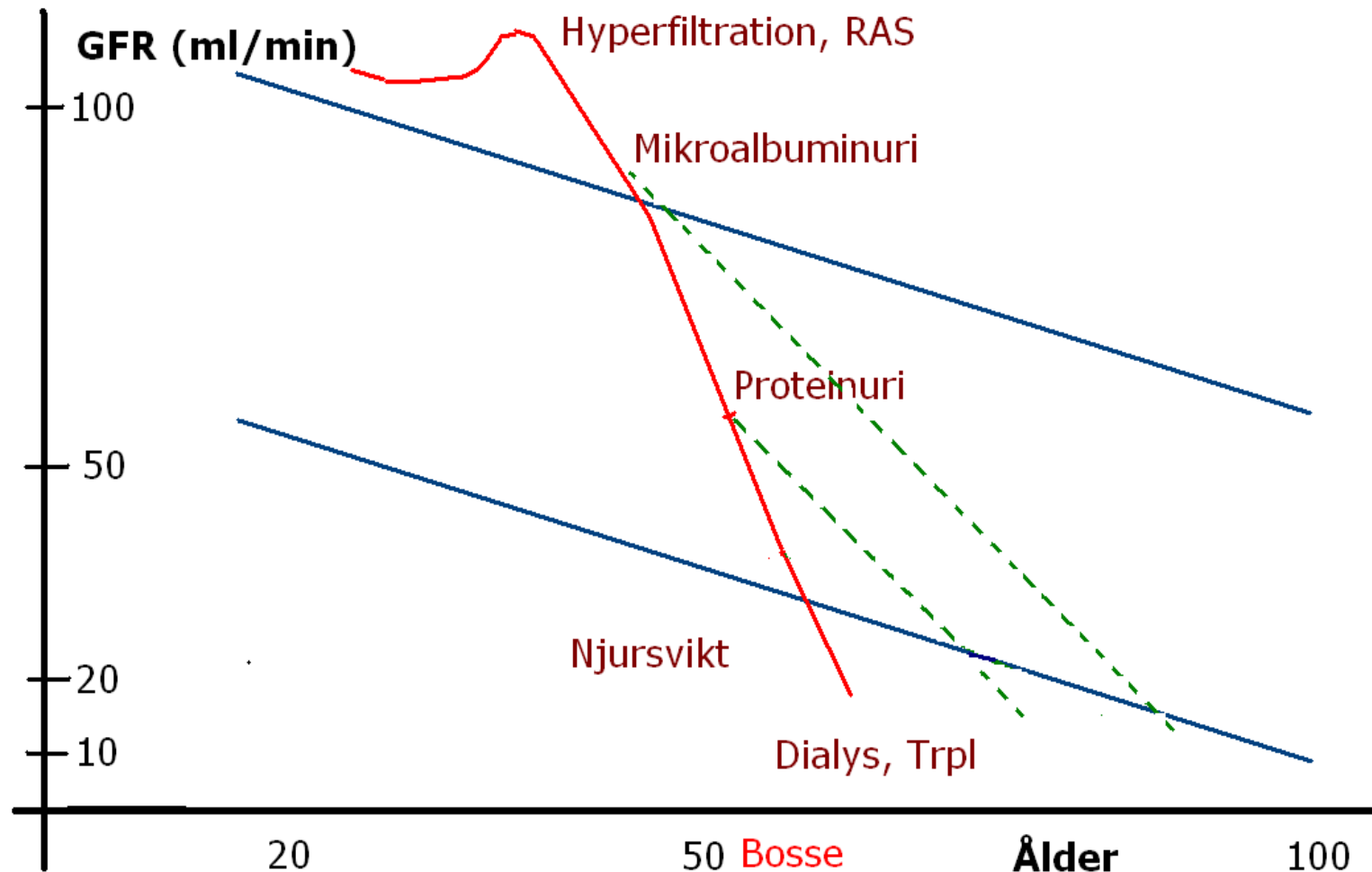
D Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	2152	2035	2018	1993	1972	1902	1502	1009	379
Dapagliflozin	2152	2039	2029	2017	1998	1925	1531	1028	398

Intervention vid mikroalbuminuri



Tidig intervention vid måttlig albuminuri (mikroalbuminuri) som första tecknet till njursvikt

- Rökslut
- HbA1c 52
- Blodtryck 130/80
- ACE-/ARB i fulldos om möjligt
- Lipidbehandling
- SGLT-2 hämmare (nytt)

Indikationer för SGLT-2 vid diabetes

1. Blodsockerbehandling med eGFR över 45-60
 - Vid etablerad hjärt- kärlsjukdom
2. Vid njursvikt (oavsett diabetes)
 - U-Alb/Krea > 3 och/eller
 - eGFR 25-60 ml/min
3. Hjärtsvikt (oavsett diabetes)

Marcus 48 år

- På 2 år Bantat ner sig från 150 till 120 kg med hjälp av LCHF. Trots detta insjuknat i diabetes för 3 år sedan och insatt på Metformin i fulldos. Vill gå ner i vikt och tillämpar LCHF vilket gör att han går ytterligare ner i vikt 20 kg på två år. Alkohol i stora mängder men endast på helgerna.
- Nu efter 2 år: 100 kg. Trött och har höga P-Glukos. HbA1c 97.
- Vad göra? Vill absolut inte ha insulin!

Marcus 48 år

(Akuten 1 vecka senare)

- Insatt på Jardiance 10 mg 1x1
- Kissat mycket och fått balanit.
- Söker nu för Dyspné, frossa, illamående och kräkningar. Trott han varit låg och fått i sig lite vingummi.

Marcus 48 år (Triage)

- P-glukos 12
- Krea 114
- Bltr 168/102, puls 102
- Temp 35,5 (perifert kall och "blå-marmomerad")
- AF 20

Definition ketoacidosis

pH < 7,3

B-ketoner > 3 mmol/l

P-Glukos > 11 mmol/l

Marcus 48 år (STATUS, lab)

- pH 6,79
- BE -29,
- Laktat neg
- Ketoner 8 mmol/l

Diagnos ?

Marcus 48 år (Uppföljning efter 4 v)

- Börjar med insulin
- GAD och IA-2a > 1000
- Efter 2 månader: P-glukos stabilt mellan 4-8. Har inte mått så bra på flera år. Börjat träna på gym och upplever att han fått ökad muskelmassa. + 10 kg

Marcus 48 år

- TYP 1 ?
- Insulinbrist
- Hypovolemi
- + Kolhydratsvält (LCHF plus Jardiance)

Hur vanligt är Normoglykem ketoacidosis ?

1/2000-4000 pat/år

Studie	Aktiv beh	Kontroll
EMPA-Reg	0,1% (4)	< 0,1% (1)
Canvas p=0,14	0,06% / år	0,03% / år
Declare p=0,02	0,3%	0,1%
Registerstudie	0,12% / år	0,06% / år

Hur undvika risker med SGLT-2

Orsaker till ketonbildning

- Kolhydratsvält (Malnutrition)
- Insulinbrist (typ 1? Pankreasvikt)
- Akut stress (glukagon, adrenalinpåslag)

Hur undvika risker med SGLT-2

Normoglykem KETOACIDOS!

- Undvik att inleda behandling vid misstanke om insulinbrist (höga symtomgivande blodsocker och ofrivillig viktnedgång).
- Säkra att patienten får i sig tillräcklig mängd med kolhydrat. Får ej kombineras med strikt LCHF (Low Carb High Fat Diet).
- Bör sättas ut tillfälligt i samband med akut sjukdom.
- Försiktighet till sköra äldre?
- Ej vid graviditet!

Leif 54 år SGLT-2-hämmare?

Diabetes 3 år. Metformin 850 mg x 3, Atorvastatin 20 mg,
Losartan/hydroklortiazid 100/25. Gått ner ett par kg i vikt, **Röker**

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
U-Alb/Krea	18
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,3
HDL	0,8
Kol/HDL	6,6
LDL	3,2
S-TG	2,1

Har varit hos diabetessjuksköterska och pratat kost, motion och mat men HbA1c snarare stiger.

- Läkemedel för hans blodsocker?

Kostnad SGLT-2-hämmare

- Ca 30% av våra patienter har en etablerad hjärt kärlsjukdom. Om alla dessa får en SGLT-2-hämmare innebär det en kostnad för
 - Hela VGR: ca 110 miljoner per år.
 - För Normalstor vct (ca 150 pat) = 5000.- kr per år = 750 000.- kr/år
 - Om indikationen hjärtsvikt ???

Ozempic, Victoza Trulicity (Rybelsus?)

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

GLP-1 och GIP (m fl "inkretiner")

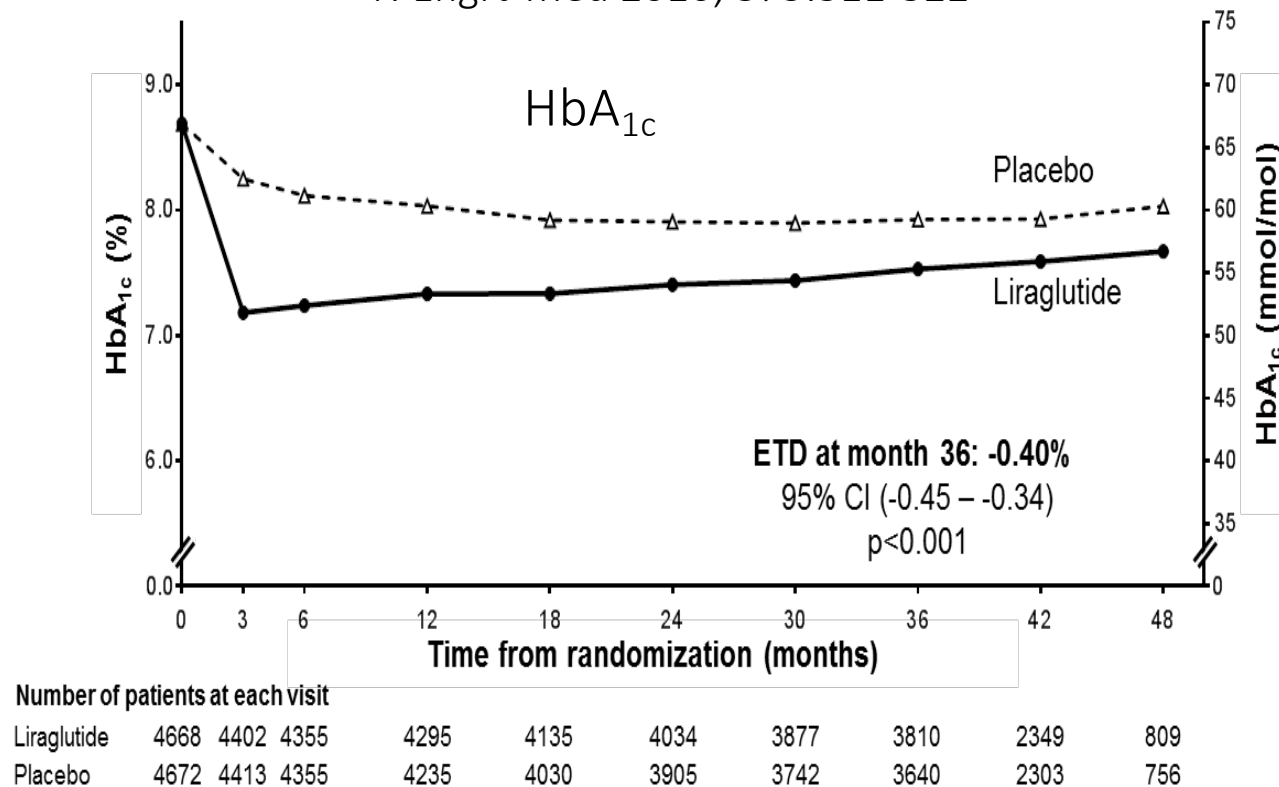
- "Inkretiner" är kroppsegna hormon (peptider)
- Stimulerar insulinfrisättning vid matintag
- Hämmar glukagonfrisättning
- Viktregulation
- Förlångsammare magsäckstömning
- Påverkar CNS (mättnadskänsla)
- Mycket kort halveringstid (1-2 min)
- Bryts ner av enzymet DPP4

Syntetiska GLP1 –analoger med längre halveringstid

- HbA1c 8-19 mmol/mol
- Viktminskning 2-6 kg
- Illamående
- Indikation typ 2 i tillägg till tabletter eller insulin
- Inga känningar.
- Kan användas vid terminal njursvikt

Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2016; 375:311-322

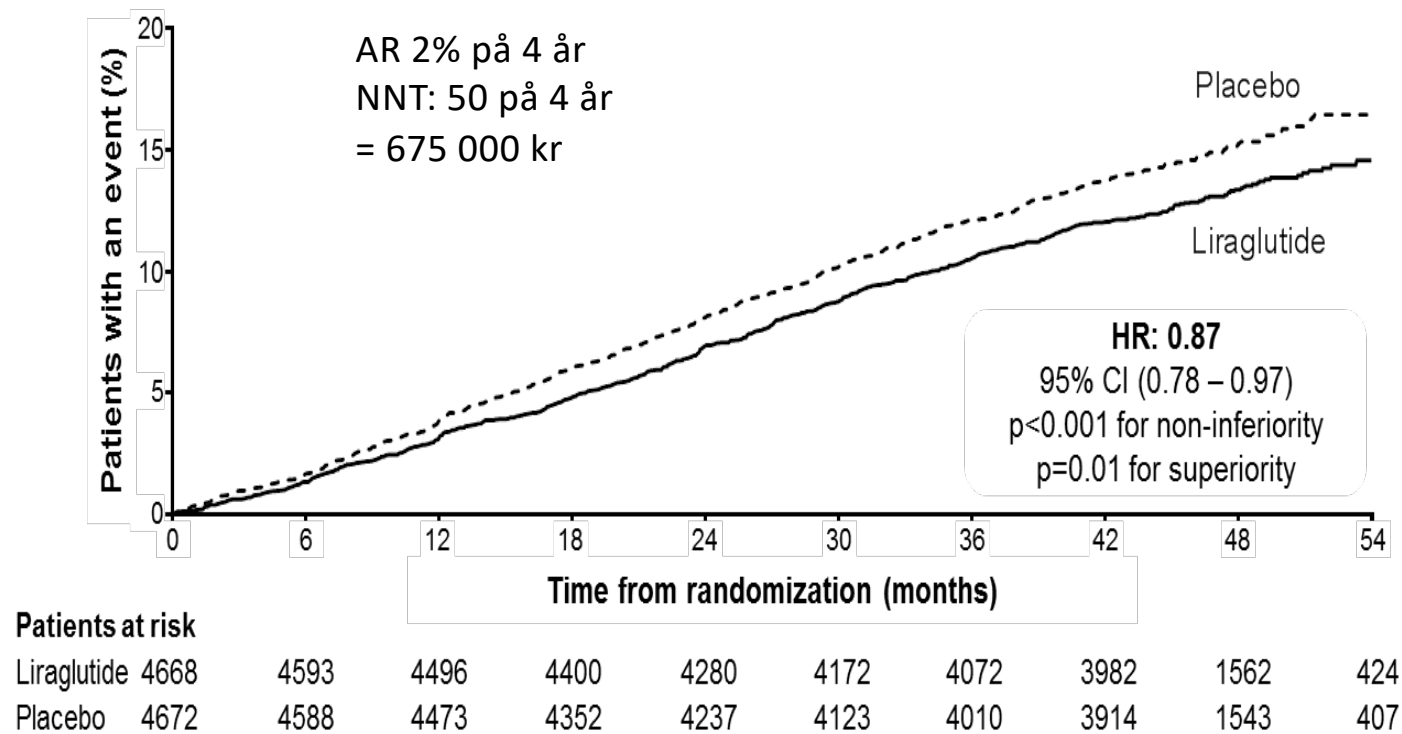


Data are estimated mean values from randomization to month 48.
 CI: confidence interval; ETD: estimated treatment difference; HbA_{1c}: glycated hemoglobin.

Presented at the American Diabetes Association 76th Scientific Sessions, Session 3-CT-SY24. June 13 2016, New Orleans, LA, USA.

Primary outcome

CV death, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke



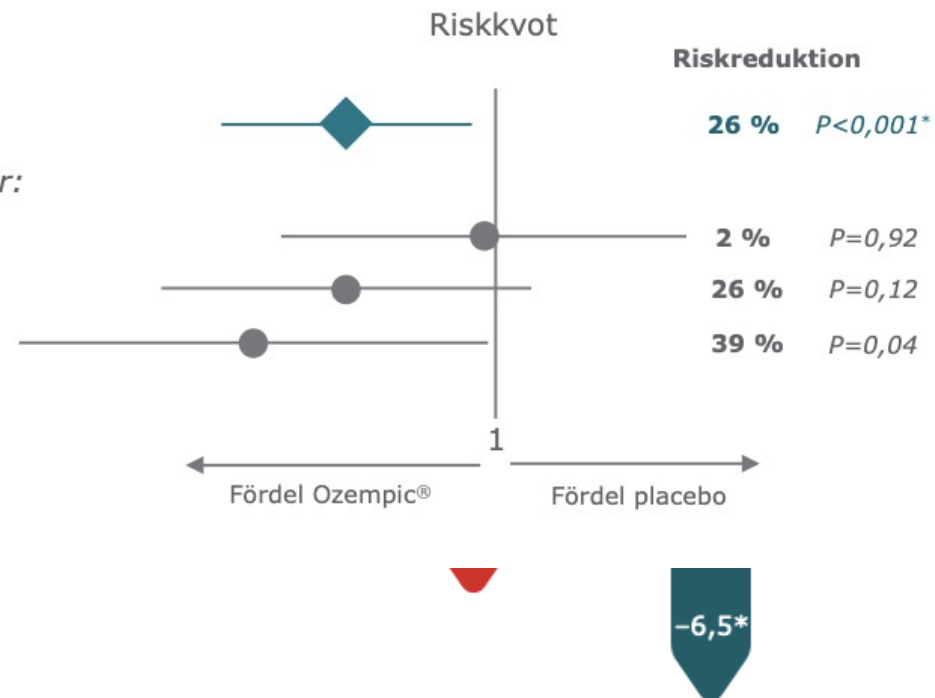
The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; CV: cardiovascular; HR: hazard ratio.

SUSTAIN 6 (Ozempic 0,5-1,0 mg)

Primärt resultatmått

Det primära resultatmåttets komponenter:

- Kardiovaskulär död
- Icke-dödlig hjärtinfarkt
- Icke-dödlig stroke



Rewind Trulicity

- 5 år
- 10 000 patienter
- Endast 1/3 hjärt kärlsjuka
- Superiority for MACE (AR: 1,4%)
- Publicerad 2019

Rybelsus (semaglutide=Ozempic) i peroral beredning

- Tas upp direkt genom magsäckens slemhinna. Påkopplat molekyl som höjer pH lokalt
- 1% biotilgänglighet
- Måste intas efter 6 timmars fasta
- Ingen mat eller dryck eller andra läkemedel får därefter intas inom 30 min för garanterad klinisk effekt.
- Klinisk erfarenhet saknas. Endast kardiovaskulära säkerhetsstudier

Rybelsus (semaglutide=Ozempic) i peroral beredning

Erfarenhet i klinisk praxis saknas

- En gång per dag efter minst 6 timmars fasta samt 30 minuter före intag av mat, större mängder vätska eller andra läkemedel.
- Om inte dessa rekommendationer följs blir effekten signifikant sämre.

I Pipeline: Tirzepatide

EASD sep 2021

- Kombinerad GIP/GLP-1-molekyl
- 5/1
- Veckoinjektion
- HbA1c 25 mmol/mol
- Vikt -12 kg ("reversibelt")

En GLP1-analog (Ozempic, Trulicity, Victoza) kan övervägas till:

- Patienter med behov av kraftfull blodsockersänkande behandling och samtidigt behov av viktnedgång:
 - GLP1-analoger sänker HbA1c 8-19 mmol/mol och leder till en viktnedgång på mellan 2-6 kg. Indikation för fortsatt behandling med en GLP1-analog efter 6 månader är uppnådd HbA1c-sänkning på ≥ 10 mmol/mol. Indikation stärks ytterligare vid viktreduktion motsvarande 5%.
 - Patienter med etablerad hjärt- kärlsjukdom om SGLT2-hämmare inte kan användas

Preparat	Dos	Pris/dag
Victoza (inj)	1,2 mg/dag	32.- kr
	1,8 mg/dag	37.- kr
Ozempic (inj)	1 mg/vecka	37.- kr
	2 mg/vecka	?
Trulicity (inj)	1,5 mg/vecka	37.- kr
	3 mg/vecka	37.- kr
	4,5 mg/vecka	37.- kr
Rybelsus (inj)	14 mg/dag	37.- kr

Kostnad att förhindra 1 hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulärt dödsfall (Rewind)

- 5 år
- Absolut riskreduktion: 1,4%
- Numbers Needed to Treat (NNT 5 år): 72 pat.
- $72 \text{ pat} \times 37 \text{ kr/dag} \times 365 \text{ dgr} \times 5 \text{ år} = ???$

5 miljoner kronor

Leif 54 år GLP-1-analog?

Diabetes 3 år. Metformin 850 mg x 3, Atorvastatin 20 mg,
Losartan/hydroklortiazid 100/25. Gått ner ett par kg i vikt, **Röker**

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
U-Alb/Krea	18
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,3
HDL	0,8
Kol/HDL	6,6
LDL	3,2
S-TG	2,1

Har varit hos diabetessjuksköterska och pratat kost, motion och mat men HbA1c snarare stiger.

- Läkemedel för hans blodsocker?

GLP-analoger

Preparat	Dos	Pris/dag
Victoza (inj)	1,2 mg/dag	32.- kr
	1,8 mg/dag	37.- kr
Ozempic (inj)	1 mg/vecka	37.- kr
Trulicity (inj)	1,5 mg/vecka	37.- kr
	3 mg/vecka	37.- kr
	4,5 mg/vecka	37.- kr
Rybelsus (inj)	14 mg/dag	37.- kr

Kostnad GLP-1 RA enligt rekommendation ???

- Behandling kostar 37.– kr/dag
- 47% av våra patienter har ett BMI över 30 (gränsvärde för fetma) och skulle teoretiskt vara av värde att behandlas med en GLP-1.analog. En del med etablerad hjärt kärlsjukdom som inte tål en SGLT-2 tillkommer. Räknar vi lågt med att 30% av patienterna får en GLP-1RA blir kostnaden för:
 - Hela VGR: ca **350 miljoner per år.**
 - För normalstor vct: **2,5 milj kronor per år.**

Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Tidig och intensiv behandling är viktig.

Metformin Upptitreras till 1gx2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g/dag
--

- Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

Januvia, Trajenta

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom, eller kronisk njursjukdom	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT-2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar.	Olämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c: 4-10 mmol/mol	HbA1c: 8-19 mmol/mol	HbA1c: 5-8 mmol/mol	HbA1c: ca 10 mmol/mol	HbA1c: Ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Ingen hypoglykemirisk	Viss hypoglykemirisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång	Viktuppgång 2 kg
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15mL/min	Stor försiktighet till äldre
14.- kr/dag	37.- kr/dag	12.- kr/dag	3.- kr/dag	1-4.- kr/dag

Utvärdera och omvärdera efter tre månader. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal (NPH-insulin) Insulin lispro Sanofi (Direktverkande insulin till måltid)
--

Insulin bör användas vid symtomgivande hyperglykemi vid debut, annan akut sjukdom, högdos kortisonbehandling, terapivikt på ovanstående preparat eller tecken på insulinbrist (viktnedgång och höga blodsocker) samt vid uttalad njursvikt.

DPP4-hämmare

(Januvia, Trajenta)

- DPP4 är enzymet som bryter ned GLP1 och GIP (m fl peptider)
- HbA1c-sänkning ca 5-8 mmol/mol
- Viktneutralt
- Tabletter
- Inga känningar
- Ca 12,00 kr/dag

DPP4-hämmare (Trajenta, Januvia):

- DPP4-hämmare har inte kunnat visa på några kardiovaskulära fördelar jämfört med SU-preparat, pioglitazon eller insulin *
- DPP4-hämmare har en begränsad effekt på HbA1c och har ett högt pris
- Enda fördelen är en minskad risk för hypoglykemier och att de inte leder till någon viktuppgång
- DPP4-hämmare kan övervägas vid hög ålder och vid terminal njursvikt men används idag i för stor utsträckning till yngre och friskare patientgrupper där mer effektiva (SGLT2-hämmare) och billigare preparat (SU, pioglitazon) kan övervägas istället
- Januvia blir generika 2022?

vgregion.se/lakemedel/diabetes

* Julio Rosenstock et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes The CAROLINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(12):1155-1166

Leif 54 år DPP4-hämare ?

Diabetes 3 år. Metformin 850 mg x 3, Atorvastatin 20 mg,
Losartan/hydroklortiazid 100/25. Gått ner ett par kg i vikt, **Röker**

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
U-Alb/Krea	18
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,3
HDL	0,8
Kol/HDL	6,6
LDL	3,2
S-TG	2,1

Har varit hos diabetessjuksköterska och pratat kost, motion och mat men HbA1c snarare stiger.

- Läkemedel för hans blodsocker?

Pioglitazone

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Glimepiride, Repaglinide

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Ingen hypoglykemi	Viss hypoglykemi
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämlre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insuman Basal

Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Repaglinid – SU ?

- Ökar insulinfrisättningen icke glukosberoende
- Risk för hypoglykemier?
- Viktuppgång. Ca 2 kg
- Glimepiride och insulin är i praktiken "placebo" och referenssubstans (?) vid säkerhetsstudier.
- CAROLINA 2019 (mot Trajenta). Ingen skillnad i vikt, HbA1c eller kardiovaskulär risk. Fler känningar

Glimepiride 2 mg = 0,71 kr

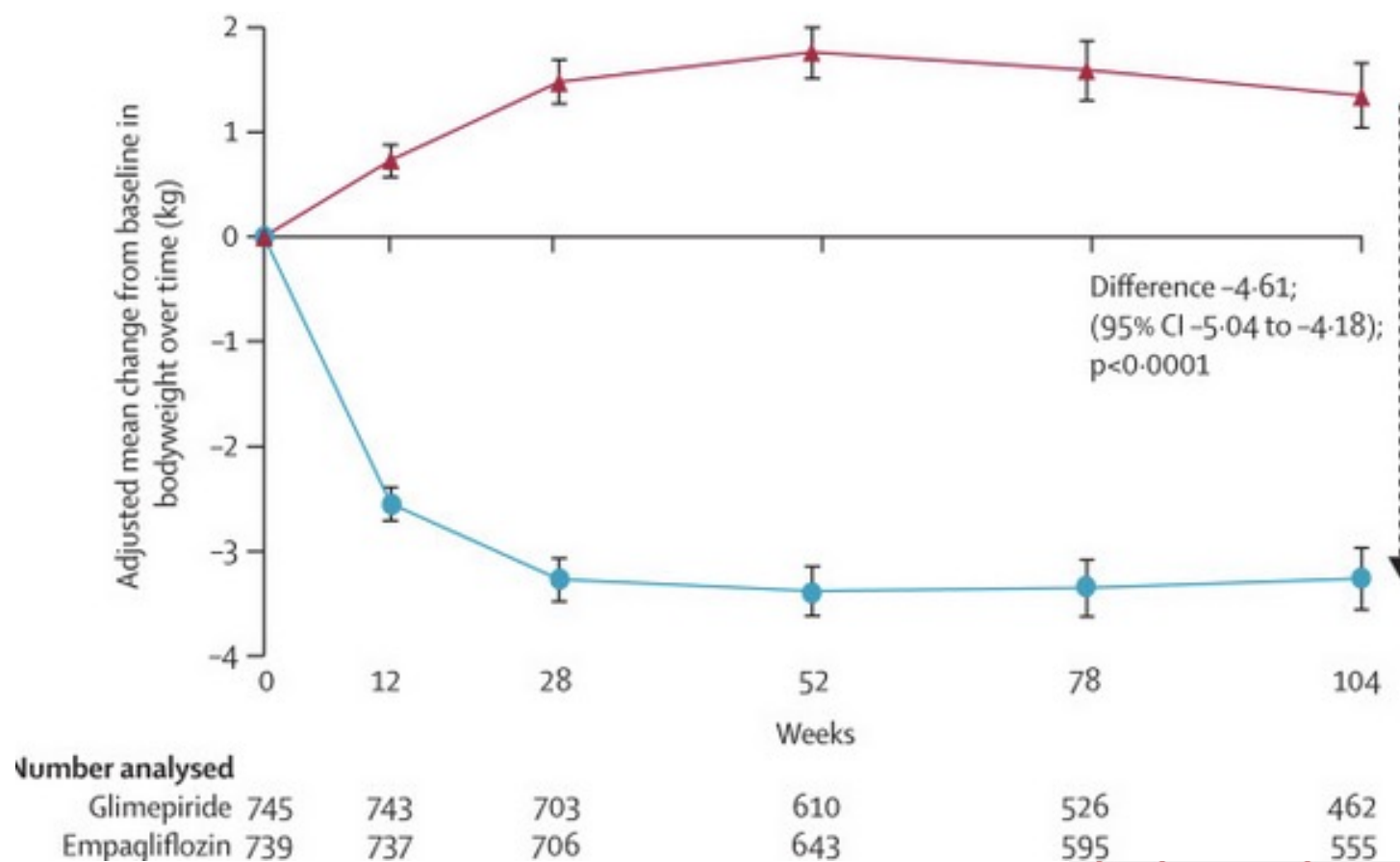
Glimepiride 4 mg/dag = 1,22 kr

Repaglinide 6 mg/dag = 2,13 kr

Repaglinide 12 mg/dag = 4,26 kr

Viktuppgång av SU/insulin

HbA1c-sänkning på 10 mmol/mol leder till en viktuppgång på 2 kg



Leif 54 år Glimepiride, repaglinide ?

Diabetes 3 år. Metformin 850 mg x 3, Atorvastatin 20 mg,
Losartan/hydroklortiazid 100/25. Gått ner ett par kg i vikt, **Röker**

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
U-Alb/Krea	18
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,3
HDL	0,8
Kol/HDL	6,6
LDL	3,2
S-TG	2,1

Har varit hos diabetessjuksköterska och pratat kost, motion och mat men HbA1c snarare stiger.

- Läkemedel för hans blodsocker?

Kan vi sluta med insulin?

Metformin

Upptitreras till 1g x2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

Om patientens målvärde ej uppnåtts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkning/kontraindikation, lägg till eller ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Bör övervägas vid förekomst av etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämpligt vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention	Inga kardiovaskulära fördelar
HbA1c-sänkning 4-10 mmol/mol	HbA1c-sänkning 8-19 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol	HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol
Ingen hypoglykemisk	Ingen hypoglykemisk	Ingen hypoglykemisk	Ingen hypoglykemisk	Viss hypoglykemisk
Viktnedgång 2-4 kg	Viktnedgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Stor försiktighet till äldre
Sämre blodsockersänkande effekt vid eGFR <60mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR <15 mL/min	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min om ej vätskeretention	Stor försiktighet till äldre
ca 14 kr/dag	ca 37 kr/dag	ca 12 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

Utvärdera och omvärdera var tredje månad. HbA1c-sänkning på 5 mmol/mol bör uppnås för att betrakta ett preparat som effektivt. Gäller ej SGLT2-hämmare som insatts på indikation hjärta-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1analoger som verkar på samma system

Insuman Basal
Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

Klassifikation WHO 1999, rev 2019

1. Typ 1 (10-15%)

Definition: Destraktion av de insulinproducerande betacellerna och samtidigt bevarad god insulinkänslighet. En form som ibland brukar benämnas LADA som är en sent debuterande insulinberoende diabetes med långsamt insjuknande.

2. Typ 2 (70-80%)

Definition: Nedsatt känslighet för insulin, med eller utan defekt insulinproduktion och/eller frisättning. Finns även typ 2 med ketosbenägenhet utan absolut insulinbrist.

3. Andra specificerade typer (5-10%)

Monogenetiska rubbningar av insulinsekretionen och insulinfunktion (inklusive MODY 1-3)

Sjukdomar i pankreas Pankreatiter, tumörer, postoperativa, Cystisk fibros, Hemokromatos m.fl.

Läkemedels inducerad Kortison, Neuroleptika

Endokrina sjukdomar Cushing, Akromegali, Tyreotoxikos, Feokromocytom

Genetiska syndrom Down's syndrom, Turner, Klinefelter mfl. PCOS (?)

Infektioner: Cocksackie, CMV, kongenital rubella.

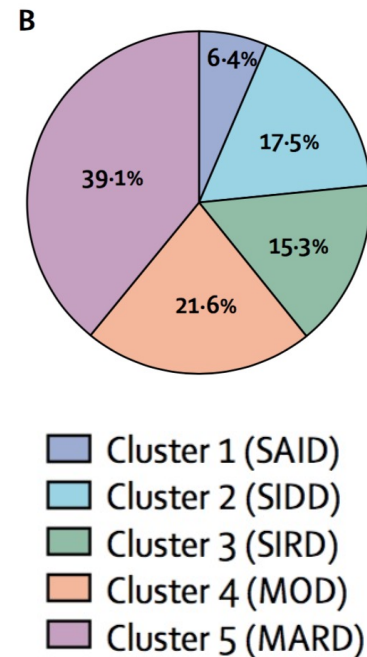
4. Graviditetsdiabetes (1-2% av alla graviditeter)

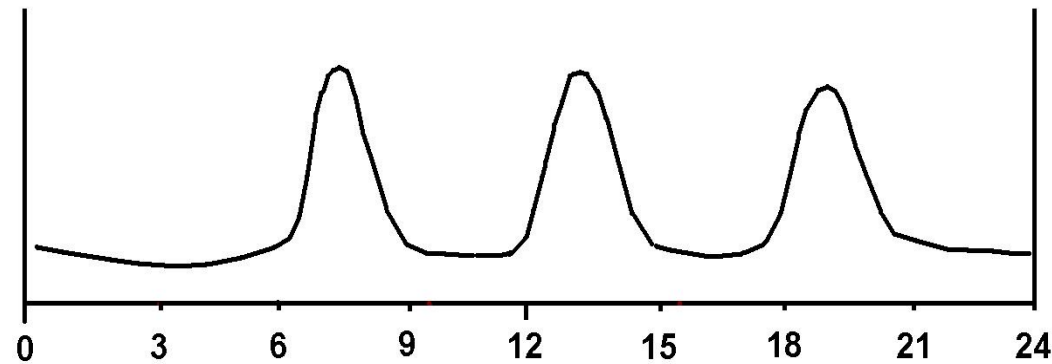
Definition: Debut (eller upptäckt) av diabetes eller nedsatt glukostolerans under graviditet.

Nydiagnostiserade vuxna (utan uppenbar sekundär diabetes)

6 Variabler (vid debut):

- Ålder
- GAD
- BMI
- HbA1c
- HOMA2-B (betacellsfunktion)
- HOMA2-IR (insulinresistens)
- Retinopati, Nefropati
- Risk för CVD
- Läkemedelsbehandling
- Måluppfyllelse HbA1c





1. Nattlig insulinresistens (bukfetma) leder till höga fastevärden ???
2. Dålig insulinkänslighet i lever och muskelceller leder till höga postprandiella värden eftersom det finns en gräns för hur mycket extra insulin som kan frisättas från pankreas
3. Betacellerna har en nedsatt funktion att frisätta insulin vid stegrat blodsocker vilket leder till höga värden efter kolhydratrik måltid.
4. Insulinproduktionen avtar med åren vilket leder till absolut insulinbrist med både höga fastevärden och postprandiella värden.

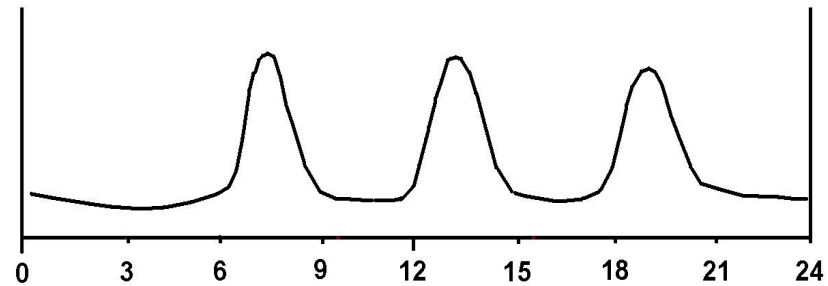
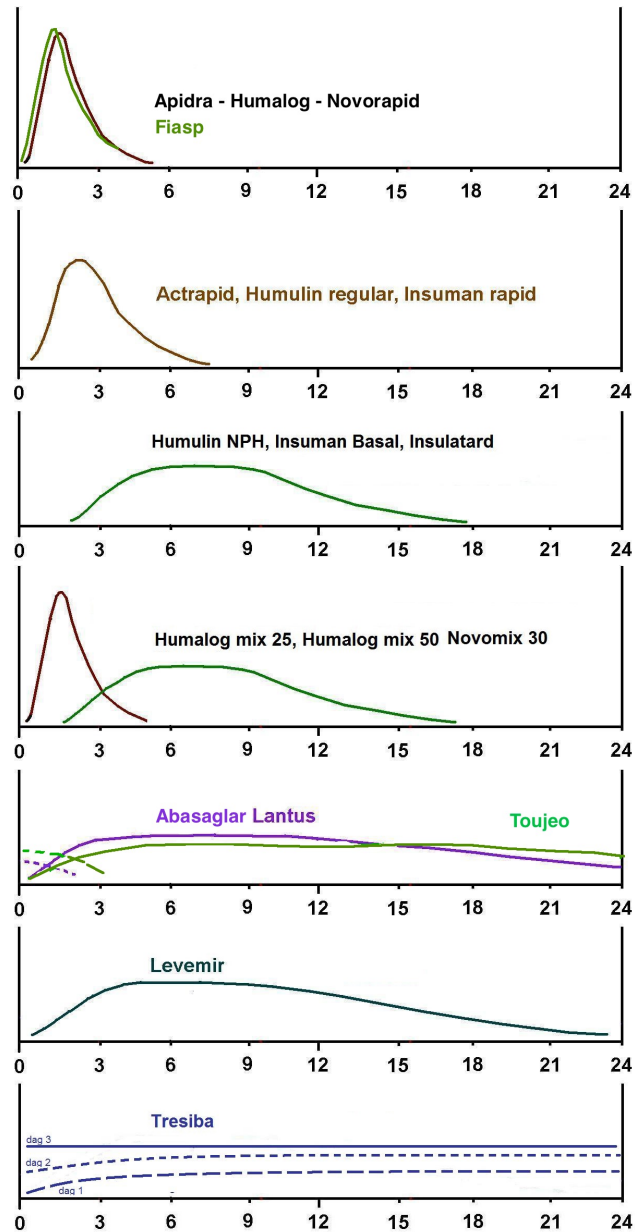
Leif 54 år

C-peptid 1,1, TSH ua

Promenader ibland på helgerna med hustrun

FRUKOST	Fika	LUNCH	Fika	MIDDAG	Kväll	NATT
Kaffe juice 2 smörgåsar		Lagad mat Wichyvatten	Kaffebrö d ibland	Lagad mat Lättöl	Macka	
10	14	8-10	10	12	13	10

Insulinerna



1 E = 1 E

Insulin

- 1–2 kg viktuppgång vid sänkning av HbA1c 10 mmol/mol
- Risk för hypoglykemier
- 40 E insulin 7–10 kr/dag

Basinsulin i 1-2 dos

Ofta klarar sig patienter med typ 2 med enbart basinsulin. De har en egen kvarstående insulinproduktion som ofta räcker till för måltiderna om man tillför en tillräcklig basdos.

Preparat och dos	Mål (individuellt)	Dosändring
Insuman Basal: 6-12 E före frukost	Dagtid under 10 (8)	Öka var tredje dag
Om höga värden före natten och på morgon Lägg till: 6-8 E till kvällsmålet, om höga värden sen kväll och nästa morgon	Kvällsvärden under 10 (8) Fastevärden under 10 (6)	Öka var tredje dag

- Öka med minst 2-4 E var 3:e dag.
- Vid höga symtomgivande P-Glu-värden (>20) och/eller kortisonbehandling kan behövas en dosökning på 10-15 E var tredje dag för att komma ner till rimliga blodsocker. Ofta kan insulindoserna sedan sänkas och ibland helt sättas ut.
- Mät blodsocker Före frukost, före middag, före kvällsmat och inför natten.
- Om man tvingats ta NPH-dos 2 ggr per dag kan Abasaglar/Toujeo övervägas som endos på morgonen.

Måltidsinsulin

Vid stigande värden efter måltid. Kan bero på relativ insulinbrist eller att betacellerna har svårt att svara på sockerstegringen.

Preparat och dos	Mål (individuellt)	Dosändring
Direktverkande 2-4 E till måltid	Stegring efter måltid med högst ca 0-3 mmol/l	Öka var tredje dag vid stegring efter måltid

- Mät blodsocker före och efter varje måltid samt till natten eller kontinuerlig mätning med Freestyle Libre.
- Utvärdera med värdet efter måltiden som helst ska vara samma som innan måltiden.
- Om stegring efter en måltid bör man ta reda på vad patienten ätit (främst avseende kolhydratinnehållet)
- Överväg sedan att öka måltidsdosen vid denna måltid.

Problem med insulin

- Vid intensiv insulinbehandlad diabetes (och SU) ökar vikten med 2 kg för varje 10 mmol/mol som HbA1c sänks !
- Insulinkänningar försvårar att komma till målvärde?
- Kräver dositering (skötersketid)
- Priset
- Teststickor (1.50 kr)
- Inga fördelar ur kardiell synpunkt
- Teoretiskt risker vid hjärt kärlsjukdom

Budskap

- Om hjärt- kärlsjukdom, albuminuri eller hjärtsvikt = SGLT-2 (Jardiance eller Forxiga)
- Om högt HbA1c och kraftig övervikt = GLP-1RA? (Ozempic, Trulicity).
- Om högt HbA1c och ej viktproblem SU (Glimepiride, Repaglinide)
- I bakfickan om ej hjärtsvikt (Pioglitazone)
- Om otillräckligt effekt eller katabol = Insulin
- (Gamla sköra med terminal njursvikt = DPP4-hämmare)
- Allt går att kombinera utom GLP-1 och DPP4-hämmare
- Glöm inte att patienten kan ha typ 1 eller utveckla tidigt insulinberoende