

Hjälp Metformin räcker inte till !!!
Vad gör jag nu?

2022-04-28

Peter Fors ÖL
Alingsås lasarett
Ordf terapigrupp diabetes

peter.fors@vgregion.se
peter.fors@diabeteshandboken.se

diabeteshandboken.se 

Reklistan 2022 Västra Götaland

REKlistan 2022
Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

Diabetes typ 2

Rekommenderade läkemedel

I anslutning till debut
metformin

Basinsulin
NPH-insulin (Insuman Basal)

Direktverkande insulin
insulin lispro (Insulin lispro Sanofi)
insulin aspart (Insulin aspart Sanofi)

Se även [RMR Diabetes typ 2](#)

Terapiråd

Livsstil: Rökstopp, kost och motion är alltid grunden för behandling.

Läkemedelsval vid diabetes typ 2
Farmakologisk behandling bör individualiseras utifrån vikt, kost, fysisk aktivitet, risk för hypoglykemi, njurfunktion, hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt, ålder, beräknad livslängd, samsjuklighet samt patientens motivation och kapacitet. Ju yngre patienten är desto viktigare är det med bra kontroll på alla riskfaktorer och intensiv blodsockerbehandling.

REKlistan 2022
Läkemedelskommittén i Västra Götalandsregionen

Behandlingsalgoritm diabetes typ 2

Metformin
Upptitreras till 1 g x 2 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
Ska övervägas vid förekomst av hjärt-kärlsjukdom eller kronisk njursjukdom	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare	Inga kardiovaskulära fördelar	Olämplig 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
Viktneutralt	Viktneutralt	Viktneutralt	Viss viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens	Viktuppgång 2 kg
Sämlig blodsockersänkande effekt vid eGFR <60 mL/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

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.

Diabetes – TYP2 (vuxna)

Fastställd januari 2021 av Läkemiddelskommittén i Västra Götalandsregionen. Giltig till januari 2023.

Huvudbudskap
- Intervention av levnadsvanor utgör grunden för behandlingen - Samtliga riskfaktorer ska behandlas tidigt och intensivt. Ju yngre patient desto viktigare att uppnå behandlingsmål. - Överväg SGLT2-hämmare (Forxiga eller Jardiance) som tillägg till metformin vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, albuminuri och vid hjärtsvikt - Behandlingsmål och läkemedelsval ska individualiseras utifrån ålder, diabetes-duration, vikt, samsjuklighet, risker med hypoglykemier samt patientens motivation och förnöga - Metformin sätts in i anslutning till debut

Behandlingsmål för lipider och blodtryck
Om behandlingsmålen inte kan uppnås genom ändrad kost och motion bör farmakologisk behandling inledas:

Rekommenderade behandlingsmål	
Kolesterol	<4,5 mmol/L
LDL-kolesterol	<2,6 mmol/L
Vid kardiovaskulära riskfaktorer:	<1,8 mmol/L
Blodtryck	Barn: Åldersrelaterat Vuxna: <130/80 mm Hg Avseende individualiserande mål, se Hypertoni

Individuella mål för HbA1c och blodsocker

Patient	HbA1c-mål (P-Glukos)	Kommentar
Nydiagnostiserad patient eller patient med längre duration utan samsjuklighet eller hypoglykemier	42–52 (7–8,4)	HbA1c 42–48 mmol/mol minimerar risken för komplikationer och eftersträvas hos patienter med: - Lång förväntad överlevnad - Avsaknad av manifest hjärt-kärlsjukdom, andra komplicerande faktorer eller samsjuklighet - Behandling som inte innebär allvarlig hypoglykemi
Patient med problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemier	53–69 (8,5–10,9)	- Biologisk ålder över 80 år och samtidig behandling med insulin - Allvarlig hypoglykemi-problematik - Manifest hjärt-kärlsjukdom
Patient med svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad	<80 (8–15)	Behandlingens syfte är bättre nutrition och att undvika symtom på hypo- och hyperglykemier

Behandling vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt (EF <40%) samt vid nefropati med U-Alb/Krea >30

- Vid eGFR >30: Överväg att lägga till en SGLT2-hämmare till metformin oavsett blodsockerläge. Effekten bedöms som icke beroende av blodsockerläget
- Om en SGLT2-hämmare inte kan användas kan en GLP1-analog övervägas

Diagnos
Faste-P-glukos $\geq 7,0$ mmol/L, OGTT (2h)* $\geq 12,2$ mmol/L (kapillärt), OGTT (2h)* $\geq 11,1$ mmol/L (venöst) eller HbA1c ≥ 48 mmol/mol. Det patologiska värdet måste verifieras med ny provtagning av antingen HbA1c, faste-P-glukos eller OGTT för att ställa diabetesdiagnos om inte patienten har högt blodsocker och samtidigt tydliga symtom på högt blodsocker.
*OGTT (2h) = oralt glukostoleranstest (75g) med provtagning efter 2 timmar.

Behandlingsalgoritm diabetes typ 2 (Enligt REKlistan 2021)

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 1 g x 2 eller max tolererbara dos. Kan dosökas till 3 g

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

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPPI4-hämmare	Glitazoner	Insulin-frisättare
Bör övervägas vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt eller njursvikt med albuminuri. HbA1c-sänkning 4–10 mmol/mol. Ingen hypoglykemi-risk. Viktnedgång 2–6 kg. Kan användas vid njursvikt med eGFR ≥ 30 mL/min.	Lämpligt vid hjärt-kärlsjukdom om patienten inte kan använda en SGLT2-hämmare. HbA1c-sänkning 8–19 mmol/mol. Ingen hypoglykemi-risk. Viktnedgång 2–6 kg. Kan användas vid njursvikt med eGFR ≥ 30 mL/min.	Inga kardiovaskulära fördelar. HbA1c-sänkning ca 5 mmol/mol. Ingen hypoglykemi-risk. Vikneutralt. Kan övervägas till äldre, sköra och vid eGFR < 15 mL/min.	Olämplig vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention. HbA1c-sänkning ca 10 mmol/mol. Ingen hypoglykemi-risk. Viktuppgång men god effekt vid central fetma och stor insulinresistens. Kan användas vid njursvikt med eGFR ≥ 30 mL/min.	Inga kardiovaskulära fördelar. HbA1c-sänkning ca. 10 mmol/mol. Viss hypoglykemi-risk. Viktuppgång 2 kg. Stor försiktighet till äldre.
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 insätts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system.				
Insulan Basal (NPH-Insulin) Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart 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 (viktninggång och höga blodsocker) samt vid uttalande njursvikt.				

Behandling av äldre skör patient

- Prioritera nutrition, välbefinnande och säkerhet
- Minimera risk för hypoglykemier och undvik om möjligt hyperglykemier med P-Glukos över 20 mmol/L som kan ge upphov till volymförlust, elektrolyttrubningar, ökad infektionsrisk och malnutrition
- Blodsockermål: 8–15 mmol/L om man har problem med hypoglykemier, inga värden under 5 och helst få över 20
- Undvik metformin (risk för laktatacidosis), SU (risk för långdragna hypoglykemier) och SGLT2-hämmare (ökad risk för volymförlust)
- DPPI4-hämmare är säkert vid njursvikt, viktneutralt och ger inga allvarliga hypoglykemier

Insulinbehandling

- Vid höga fasteglukosvärden, börja med NPH till natten och titrera upp dosen till ett faste värde under 6 om möjligt
- Vid nattliga hypoglykemier och/eller behov av insulin över dagen kan man dela NPH-dosen i två eller byta till insulin glargin (Abasaglar eller Toujeo) i endos
- Insulin degludek (Tresiba) rekommenderas ej generellt vid diabetes typ 2, men kan övervägas vid återkommande allvarliga nattliga hypoglykemier trots dosjustering av andra basalinlinier
- Vid stigande glukosvärden efter måltid, lägg till ett direktverkande insulin till en eller flera måltider

Insulin till äldre

- Undvik att ge insulin till natten pga. risk för hypoglykemier. Om nutrition i första hand eftersträvas ges ett NPH-insulin på morgonen så att patienten får insulin under dagen då han/hon äter.
- Förkorta om möjligt nattfastan.
- Vid behov av mer insulin på kväll och natt (höga faste värden) kan NPH-dosen delas i två eller bytas till Abasaglar eller Toujeo
- Patienter med typ 1-diabetes som sköts i hem-sjukvården ska fortsätta med basinsulin och måltidsinsulin. Hoppa ALDRIG över basinsolen oavsett vad blodsockret visar, för att undvika ketoacidosis.

Insulin vid kortisonbehandling

- Kortison höjer blodsockret som mest 10 timmar efter given dos. Använd i första hand NPH-insulin och ge dosen i anslutning till kortison-dosen
- Utvärdera effekten efter 10 timmar och öka dosen successivt till målvärdet är uppnått

Om det inte fungerar: Fundera över diabetesetyp!

Typ 1 och LADA (10–15%).

Absolut insulinbrist. Klassiska tecken är viktninggång och stigande HbA1c. Typ 1 kan debutera i alla åldrar. Vid misstanke kontrolleras GAD65, IA-2A och stimulerat C-peptid (efter måltid).

Typ 2 (70–80%).

Ofta med stor insulinresistens och övertvikt, men finns även normalviktiga med tidigt insulinberoende och ketosbenägenhet. Ett stimulerat C-peptid $< 0,3$ nmol/L (vid samtidigt P-Glukos över 10) talar starkt för att välja insulin.

Andra specificerade typer (5–10%)

- Monogen diabetes. Se RMR Monogen diabetes

Läkemedel	Dosering	Fördelar/nackdelar
Biguanid:		
Metformin	- Insättning i anslutning till debut - Börja med 500 mg 1x1 - Öka med 1 tablett varannan till var tredje vecka till måldos 2 g (3g) eller högsta tolererbara dos - Reducera dosen till 0,5–1 g vid eGFR 30–45 mL/min - Sätt ut vid eGFR < 30 mL/min - Pausa vid akut sjukdom med risk för uttorkning (oavsett eGFR), i samband med arteriell kontrastförföljelse (oavsett eGFR) och i samband med intravenös kontrastförföljelse vid eGFR < 45 mL/min	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Hjärt-kärlskydd - Ingen risk för hypoglykemier - Viktneutralt - Mag-tarmbiverkningar är dosberoende - Risk för laktatacidosis vid akut njursvikt
SGLT2-hämmare:		
empagliflozin (Jardiance) dapagliflozin (Forxiga)	- Rekommenderad dos 10 mg 1x1 - Sämrre blodsockersänkande effekt vid eGFR < 60 mL/min - Om indikation för behandling endast är blodsockret ska SGLT2-hämmare sättas ut vid eGFR < 45 mL/min - Om indikationen är etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt (EF $< 40\%$) och/eller njursvikt med albuminuri kan behandling sättas in och fortsätta ner till eGFR > 30 - Pausa vid akut sjukdom med risk för uttorkning - Försiktighet till äldre pga. ökad risk för volymförlust - Synjardy är ett kombinationspreparat som innehåller empagliflozin och metformin till ett lägre pris.	- HbA1c $\downarrow$ 5–14 mmol/mol - SGLT2-hämmare har visat minskad risk för kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom, god effekt mot hjärtsvikt och kraftfullt minskad risk för försämring av njursjukdom vid samtidig albuminuri - Ingen risk för hypoglykemier - Viktninggång 2–4 kg (om bevarat eGFR) - Risk för urogenitala infektioner och UVI - Enstaka fall av normoglykemisk ketoacidosis. Undvik att inleda behandling vid höga symptomgivande P-Glukos och samtidig viktninggång (insulinbrist? Typ 1?) - Undvik till patienter med pågående kritisk perifer ischemi (gangrän)
GLP1-analoger:		
dulaglutide (Trulicity)	- Subkutan injektion (1 inj/v) - Startdos = slutdos 1,5 mg - Kan dosökas till 4,5 mg	- HbA1c $\downarrow$ 8–19 mmol/mol - Viktninggång 2–6 kg - Ingen risk för hypoglykemier - Dosberoende illamående - Minskad risk för kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom
liraglutid (Victoza)	- Subkutan injektion - Startdos 0,6 mg x 1 - Dosökas till 1,2 mg x 1 efter tidigast en vecka	- Rybelus har hittills endast visat kardiovaskulär säkerhet - Trulicity även kunnat påvisa positiva kardiovaskulära effekter på patienter med hög risk för men utan etablerad hjärt-kärlsjukdom
semaglutide (Ozempic)	- Subkutan injektion 1 inj/v - Startdos 0,25 mg. Dosöka efter en månad till 0,5 mg och efter ytterligare en månad till måldos 1 mg x 1	
semaglutide (Rybelsus)	- Tablett som måste intas efter 6 timmars fasta: ingen mat eller dryck eller andra läkemedel får därefter intas inom 30 min för garanterad klinisk effekt. - Startdos 3 mg 1x1 som upptitreras via 7 mg till måldos 14 mg 1x1	
DPP4-hämmare:		
linagliptin (Trajenta)	5 mg 1x1 - Behöver ej dosjusteras vid njursvikt	- HbA1c $\downarrow$ 5–8 mmol/mol - Kardiovaskulärt säkert men inga kardiovaskulära fördelar visade jämfört med SU eller insulin
sitagliptin (Januvia)	100 mg 1x1 - Reduceras vid eGFR < 45 (se FASS)	- Ingen risk för hypoglykemier - Viktneutralt - Kan användas vid terminal njursvikt
Glitazon:		
pioglitazon glitazon	- Rekommenderad dos 15 mg 1x1 (OBS max effekt först efter 8 veckor) - Ingen dosreduktion vid njursvikt	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Ingen risk för hypoglykemier - Viktuppgång 2 kg - Försiktighet vid hjärtsvikt pga. vätskeretention - Ökad risk för osteoporosfrakturer
Insulinfrisättare:		
Glimepirid SU	- Börja med 1 mg 1x1 - Öka till 2 mg 1x1 (högre doser ger ökad risk för hypoglykemier) - Undvik vid hög ålder och eGFR < 30 mL/min	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Kardiovaskulära säkerhetsstudier saknas - Risk för långdragna hypoglykemier hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion - Viktuppgång 2 kg
Repaglinid meglitinid	- Börja med 1 mg till måltid - Kan ökas till 2 mg till måltid, dock ökad risk för hypoglykemier	- HbA1c $\downarrow$ 10 mmol/mol - Kardiovaskulära säkerhetsstudier saknas - Viss hypoglykemi - Viss viktuppgång - Kan användas vid terminal njursvikt

inklusive MODY. Metformin verkningslöst men kan ibland behandlas med SU.

- Sjukdomar i pankreas: pankreatiter, tumörer, pankreatektomerade, hemokromatos cystisk fibros m.fl. Oftast insulinberoende.
- Läkemedelsinducerad diabetes (kortison, neuroleptika). Kräver oftast insulin.
- Endokrina sjukdomar; Tyreotoxikos, Cushing, akromegali, feokromocytom. Behandla i första hand grundsjukdomen.

Graviditetsdiabetes (1–2% av alla graviditeter)
Gör alltid graviditetstest vid nupröpt diabetes hos en kvinna i fertil ålder.

FÖR TERAPIGRUPP DIABETES

Peter Fors, ordförande

Blodsockerbehandling typ 2

HbA1c och blodsocker-mål

Patient	HbA1c-mål (P-Glukos)	Kommentar
Nydiagnostiserad eller patient med längre duration och utan samjuklighet eller hypoglykemier	42–52 (7–8,5)	- Lång förväntad överlevnad. - Om behandling inte innebär allvarlig hypoglykemisk
Om problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemier	53–60 (8,5–11)	- Biologisk ålder över 80 år - Allvarlig hypoglykemiproblematik
Vid svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad	<70 (80) (5–20)	Behandlingens syfte är bättre nutrition och att undvika symptom på höga eller låga blodsocker

Behandlingsalgoritm vid diabetes typ 2

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

Metformin
Uppitreras till 1g/2 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.

SGLT-2-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.	Glämplig 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 hypoglykemisk	Ingen hypoglykemisk	Ingen hypoglykemisk	Ingen hypoglykemisk	Viss hypoglykemisk
Viktneidgång 2-4 kg	Viktneidgång 2-6 kg	Viktneutralt	Viss viktuppgång	Viktuppgång 2 kg
Sämr blodsockersänkande effekt vid eGFR <60	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/min	Kan användas till äldre, sköra och vid eGFR <15	Kan användas vid njursvikt med eGFR ner till 15 mL/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 SGLT-2-hämmare som insatts på indikation hjärt-kärlsjukdom eller njursvikt. Samtliga läkemedel kan kombineras förutom DPP4-hämmare och GLP1-analoger som verkar på samma system

Insulin 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 (viktneidgång och höga blodsocker) samt vid uttald njursvikt.

Vid svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad

- Prioritera nutrition, välbefinnande och säkerhet.
- Minimera risk för hypoglykemi och undvik om möjligt hyperglykemier med P-Glukos över 20 mmol/l som kan ge upphov till voymförlost, elektrolytbristningar, ökad infektionsrisk och malnutrition
- Blodsockermål: 8-15 mmol/l, om man har problem med hypoglykemier, inga värden under 5 och helst få över 20
- Undvik metformin (risk för laktatacidos), SU (risk för långdragna hypoglykemier) och SGLT-2-hämmare (ökad risk för voymförlost)
- DPP4-hämmare är säkert vid njursvikt, vätskeutralt och ger inga allvarliga hypoglykemier
- Ge insulin framt dagtid (se nästa stycke)

Läkemedel	Dosering	Fördelar/nackdelar
Biguanid: Metformin	1 kr/dag - Insättning i anslutning till diagnos - Börja med 500 mg 1x1 - Öka med 1 tablett varannan till var tredje vecka till måldos 2 g (2g) eller högsta tolererbara dos - Reducera dosen till 0,5-1 g vid eGFR 30-45 mL/min - Sätt ut vid eGFR <30 mL/min - Pausa vid akut sjukdom med risk för uttorkning (oavsett eGFR), i samband med arteriell kontrasttillförsel (oavsett eGFR) och i samband med intravenös kontrasttillförsel vid eGFR <45 mL/min	- HbA1c 10 mmol/mol - Hjärt-kärlprotektiv - Ingen risk för hypoglykemier - Viktneutralt - Mag-tarmbiverkningar är dosberoende - Risk för laktatacidos vid akut njursvikt
SGLT-2-hämmare: Jardiance Föräga	14 kr/dag - Rekommenderad dos 10 mg 1x1 - Sämr blodsockersänkande effekt vid eGFR <60 mL/min. - Om indikation för behandling endast är blodsockret ska SGLT-2-hämmare sättas ut vid eGFR <45 mL/min - Om indikationen är etablerad hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt och/eller njursvikt med albuminuri kan behandling sättas in och fortsätta ner till eGFR >25 - Pausa vid akut sjukdom - Försiktighet till multijska gamla pga. ökad risk för voymförlost - Synjerdy är ett kombinationspreparat som innehåller empagliflozin och meformin	- HbA1c 4-10 mmol/mol - SGLT-2-hämmare har visat minskad risk för kardiovaskulär sjukdom och död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom, god effekt mot hjärtsvikt och kraftfullt minskad risk för försämring av njursjukdom vid njursvikt, oavsett blodsockersänkning - Ingen risk för hypoglykemier - Viktneidgång 2-4 kg (om bevarat eGFR) - Risk för urogenitala infektioner och UVI - Enstaka fall av normoglykemisk ketoacidos. - Undvika att inleda behandling vid höga symptom givande P-Glukos och samtidig viktneidgång (insulinbrist? Typ 2?) samt vid strikt LCHF.
GLP1-analoger: Ozempic	37 kr/dag - Subkutan injektion 1 in/v - Startdos 0,25 mg/v. Dosöka efter en månad till 0,5 mg och efter ytterligare en månad till måldos 1 mg. mg x 1	- HbA1c 8-19 mmol/mol. - Viktneidgång 2-4 kg. - Ingen risk för hypoglykemier. - Dosberoende illamående.
Rybelsus	- Tablett som måste intas efter 6 timmars fasta; ingen mat eller dryck eller andra läkemedel får därefter intas inom 30 min för garanterad klinisk effekt. - Startdos 3 mg 1x1 som upptreras via 7 mg till måldos 14 mg 1x1	- Minskad risk för kardiovaskulär sjukdom och/eller död hos patienter med etablerad hjärt-kärlsjukdom. - Trulicity även kunnat påvisa positiva kardiovaskulära effekter på patienter med hög kardiovaskulär risk.
Trulicity	- Subkutan injektion (1 in/v) - Startdos 1,5 mg - Kan ökas till 3 och 4,5 mg	
DPP-4-hämmare: Trajenta	12 kr/dag - Rekommenderad dos 5 mg 1x1 - Behöver ej dosjusteras vid njursvikt	- HbA1c 5-8 mmol/mol - Kardiovaskulärt säkert men inga kardiovaskulära fördelar visade jämfört med SU eller insulin. - Ingen risk för hypoglykemi - Viktneutralt - Kan användas vid terminal njursvikt
Januvia	100 mg. 1x1 - Reduceras vid nedsatt njurfunktion (se nedan)	
Glitazon: Pioglitazon	3 kr/dag - Rekommenderad dos 15-30 mg 1x1 (105 max effekt först efter 8 veckor) - Ingen dosreduktion vid njursvikt	- HbA1c 10 mmol/mol - Ingen risk för hypoglykemier • Viktuppgång 2 kg - Försiktighet vid hjärtsvikt och njursvikt pga. vätskeretention - Ökad risk för osteoporosfrakturer
Insulinfrisättare: Glimepirid	1-4 kr/dag - Börja med 1 mg 1x1 - Öka till 2 mg 1x1 - Höga doser ger ökad risk för hypoglykemier - Undvik vid hög ålder och eGFR <30 mL/min	- HbA1c 6-10 mmol/mol - Kardiovaskulära säkerhetsstudier saknas - Risk för långdragna hypoglykemier hos äldre patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion - Viktuppgång 2 kg
Repaglinid	- Börja med 1 mg till måltid - Kan ökas till 2 mg till måltid, dock ökad risk för hypoglykemier	- HbA1c 6-10 mmol/mol - Kardiovaskulära säkerhetsstudier saknas - Viss hypoglykemisk - Viss viktuppgång - Kan användas vid terminal njursvikt

(max)Dosering vid nedsatt njurfunktion

Läkemedel	Substans	>60 CKD I-II	45-60 CKD IIIa	30-45 CKD IIIb	CKD IV 15-30	CKD IV 0-15
Biguanid	Metformin	3 g/dag	2 g/dag	0,5-1g/dag		
SU	Glimepiride	4 mg x 1	4 mg x 1	4 mg x 1	*	
Glinider	Repaglinide	16 mg/dag	16 mg/dag	16 mg/dag	16 mg/dag	?
DPP4	Januvia	100 mg x 1	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x1
	Trajenta	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
GLP-1	Ozempic	1 mg/v	1 mg/v	1 mg/v	1 mg/v	?
	Rybelsus	14 mg x 1	14 mg x 1	14 mg x 1	14 mg x 1	?
	Trulicity	4,5 mg/v	4,5 mg/v	4,5 mg/v	4,5 mg/v	?
	Victoza	1,8 mg x 1	1,8 mg x 1	1,8 mg x 1	1,8 mg x 1	?
SGLT-2-	Föräga	10 mg x 1	10 mg x 1	**	?	
	Jardiance	10 mg x 1	10 mg x 1	**	?	
Glitazoner	Pioglitazon	30 mg x 1	30 mg x 1	30 mg x 1	***	
Insulin	Alla	Dosering?	Dosering?	Dosering?	Dosering?	Dosering?

*Försiktighet vid hög ålder och nedsatt leverfunktion
**Om indikation är hjärtsvikt eller njursvikt kan SGLT-2-hämmare användas ner till e GFR 25 mL/min men har då begränsad effekt på blodsocker och vikt.

*** Kan användas vid njursvikt men olämpligt vid vätskeretention

Insulin

- 1-2 kg viktuppgång vid sänkning av HbA1c 10 mmol/mol
- Risk för hypoglykemier
- Öka 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
Insulin Basal: 6-12 E före frukost	Dagtid under 10 (8)	Öka var tredje dag
Om höga värden före natten och på morgon Lagg 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

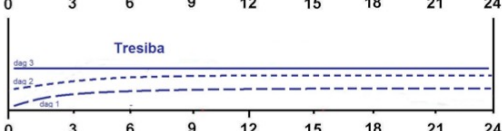
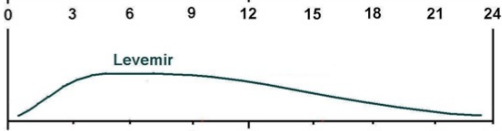
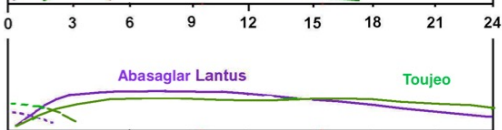
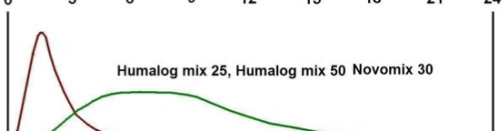
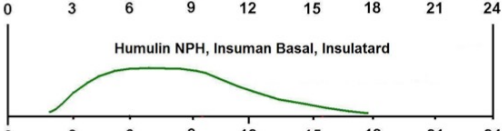
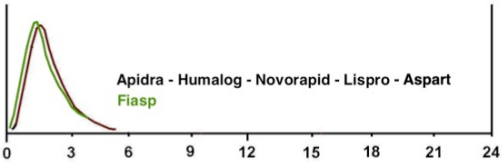
- Öka med minst 2-4 E var 3.e dag.
- Vid höga symptomgivande P-Glu-värden (>20) och/eller kortisonbehandling kan behövas en dosökning på 10-15 E var tredje dag för att komma ner till rimliga blodsocker. Ofta kan insulin doserna sedan sänkas och ibland helt sättas ut.
- Mät blodsocker Före frukost, före 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 sockerstressingen.

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.



diabeteshandboken.se
Bilaga till kap 7

diabeteshandboken.se



Huvudbudskap

- ▶ Intervention av levnadsvanor utgör grunden för behandlingen
- ▶ Samtliga riskfaktorer ska behandlas tidigt och intensivt. Ju yngre patient desto viktigare att uppnå behandlingsmål.
- ▶ Överväg SGLT2-hämmare (Forxiga eller Jardiance) som tillägg till metformin vid etablerad hjärt-kärlsjukdom, albuminuri och vid hjärtsvikt
- ▶ Behandlingsmål och läkemedelsval ska individualiseras utifrån ålder, diabetes-duration, vikt, samsjuklighet, risker med hypoglykemier samt patientens motivation och förmåga
- ▶ Metformin sätts in i anslutning till debut

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
--------------	-----------	----------------------

S-Kol	5,5
-------	-----

TG	3,2
----	-----

HDL	0,93
-----	------

LDL	3,2
------------	------------

S-Na	132
------	-----

S-K	5,4
------------	------------

S-Krea	145
---------------	------------

eGFR	45
-------------	-----------

U-alb/krea	43
-------------------	-----------

Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

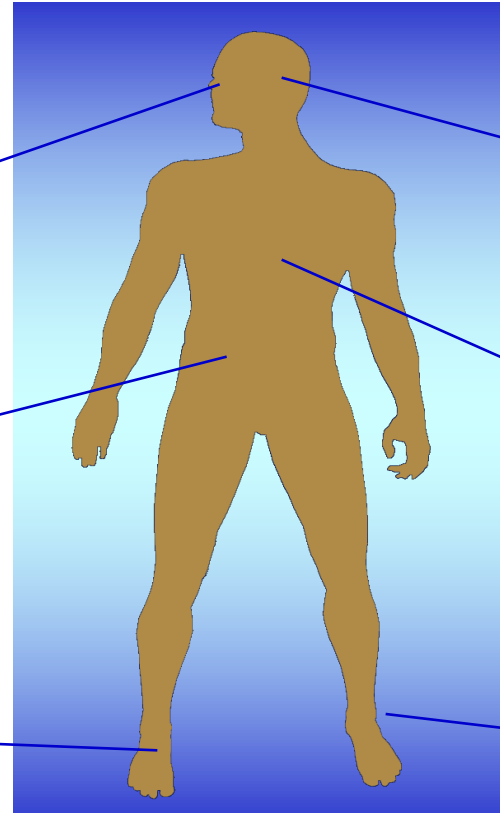
MAKROVASKULÄRA

CVL

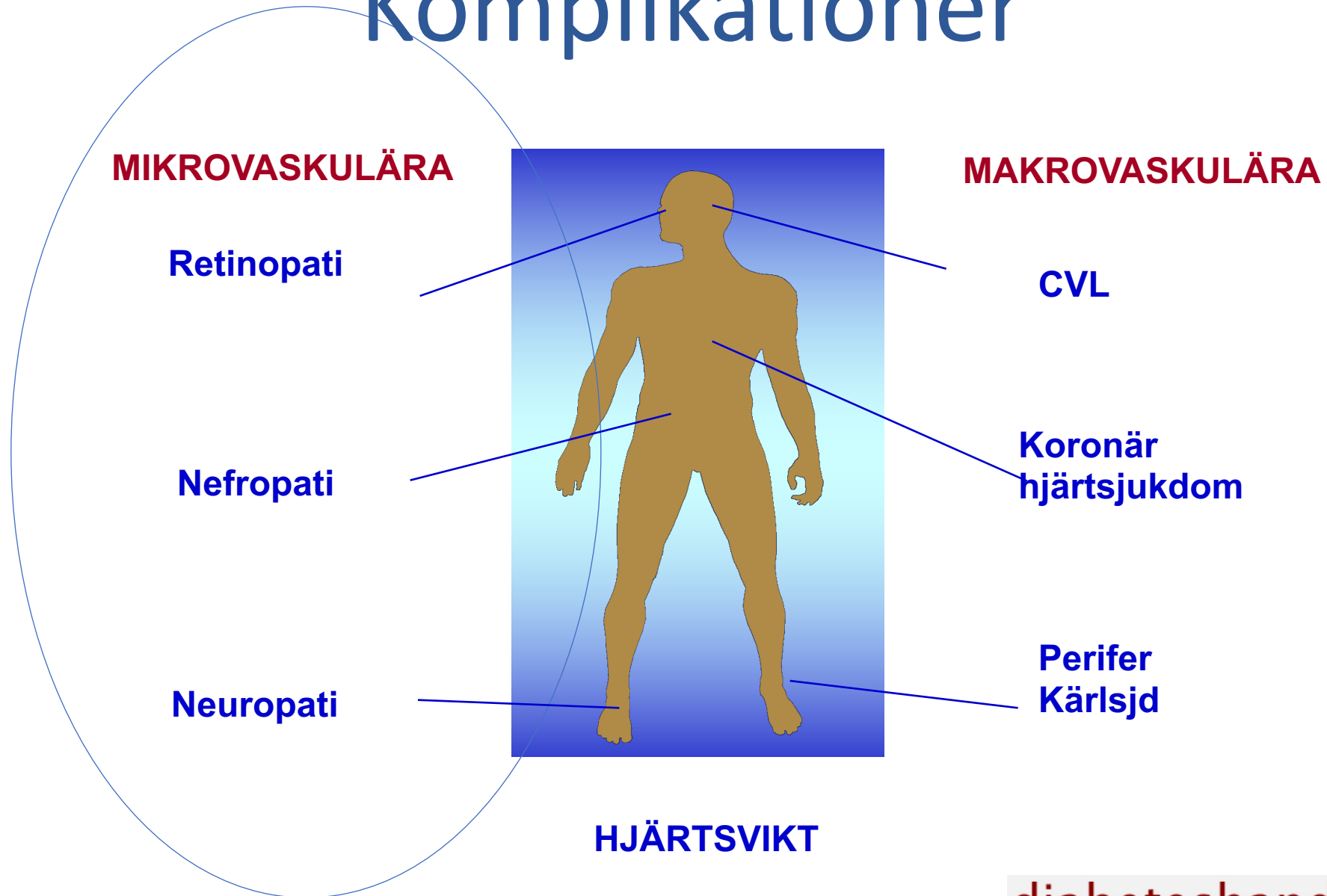
Koronär
hjärtsjukdom

Perifer
Kärlsjd

HJÄRTSVIKT

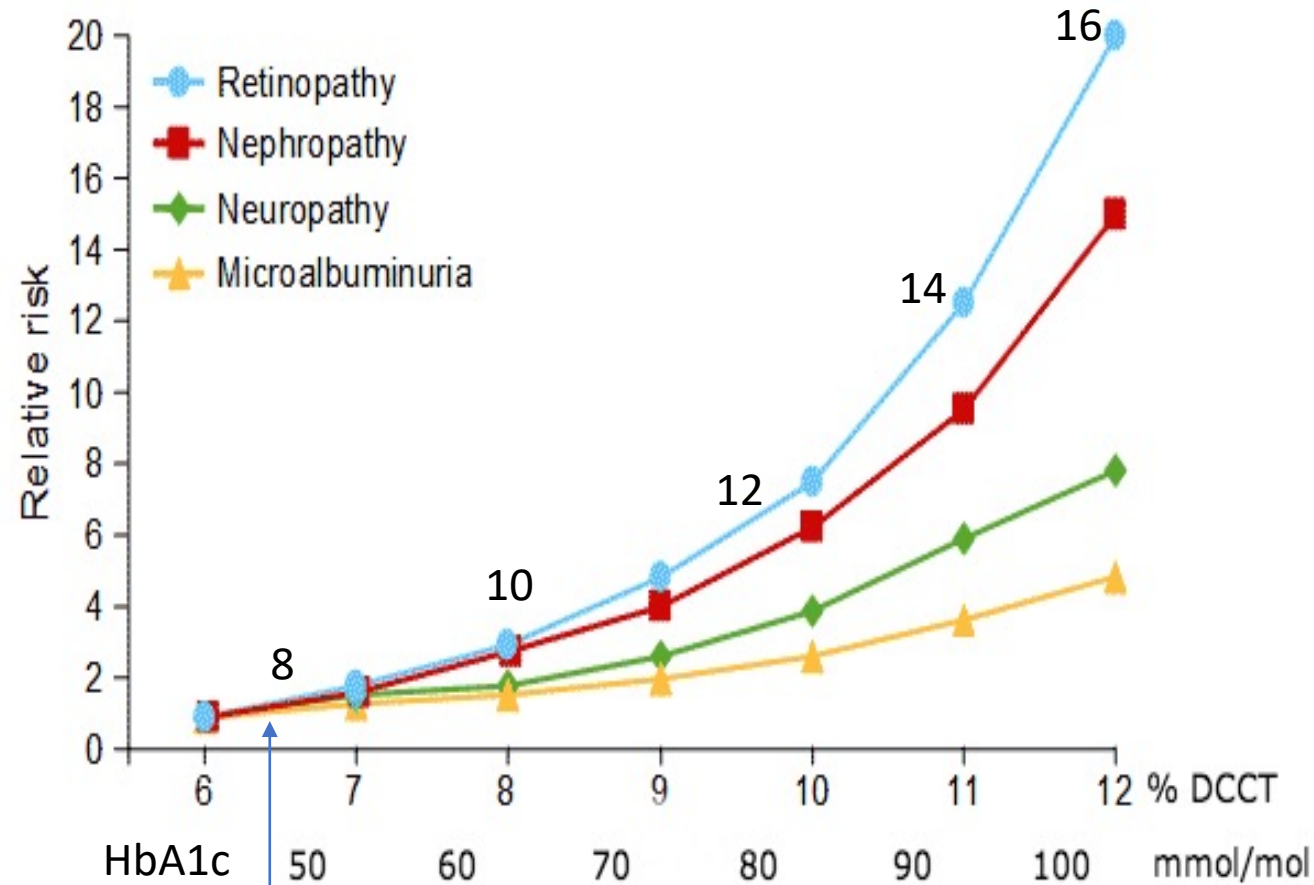


Komplikationer



Evidensläget P-Glukos Njurar och Ögon

Ca 30% RR (8 år) för HbA1c-sänkning 10 mmol/mol



Diagnos

Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

MAKROVASKULÄRA

CVL

Koronär
hjärtsjukdom

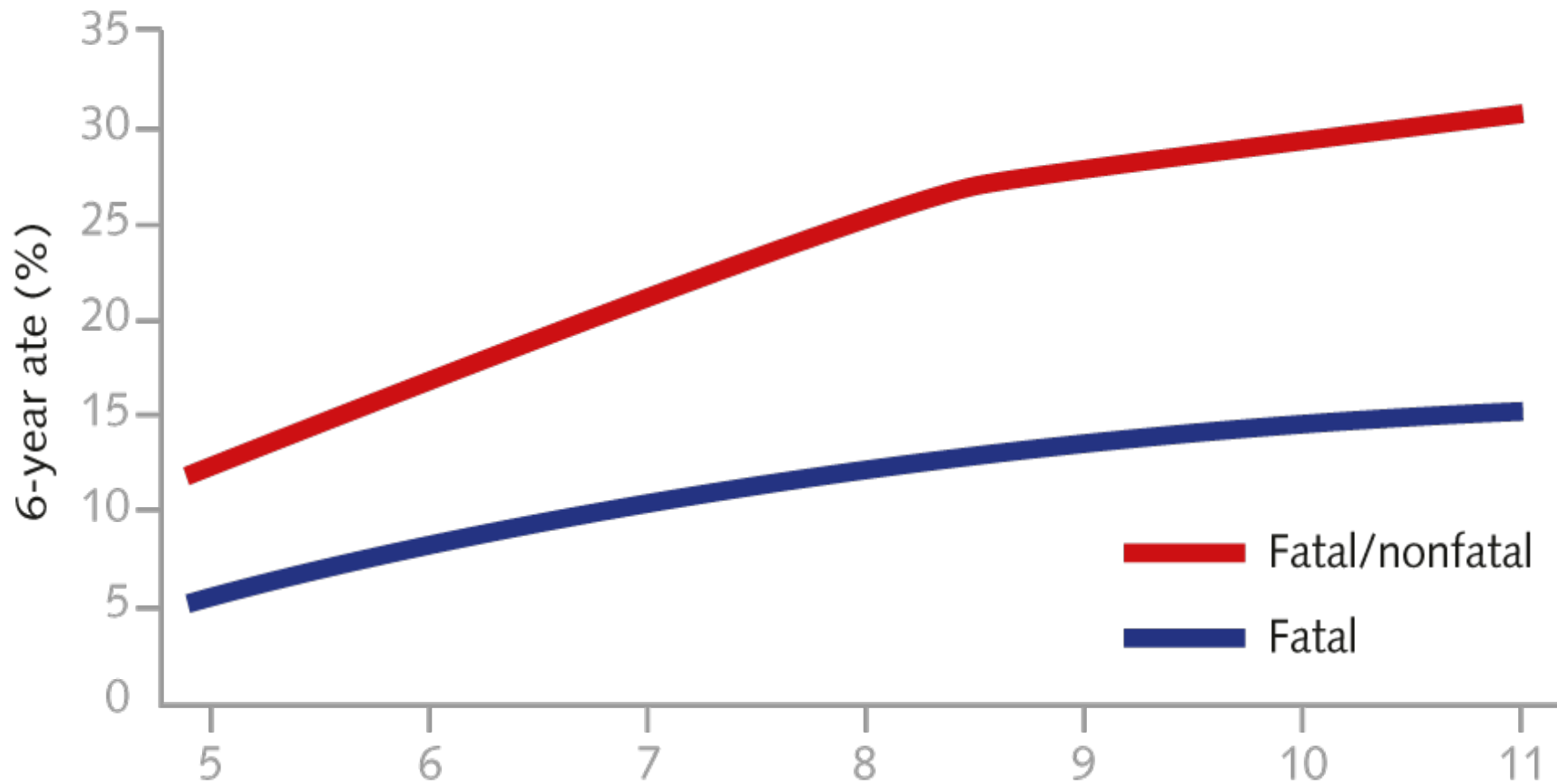
Perifer
Kärlsjd

HJÄRTSVIKT



(c)

CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD)



New aspects of HbA1c as a riskfactor for cardiovascular disease in typ 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register: J Intern Med. 2010;268:471-82

Baseline – or updated mean – HbA1c (% DCCT)

42

48

60

70

80

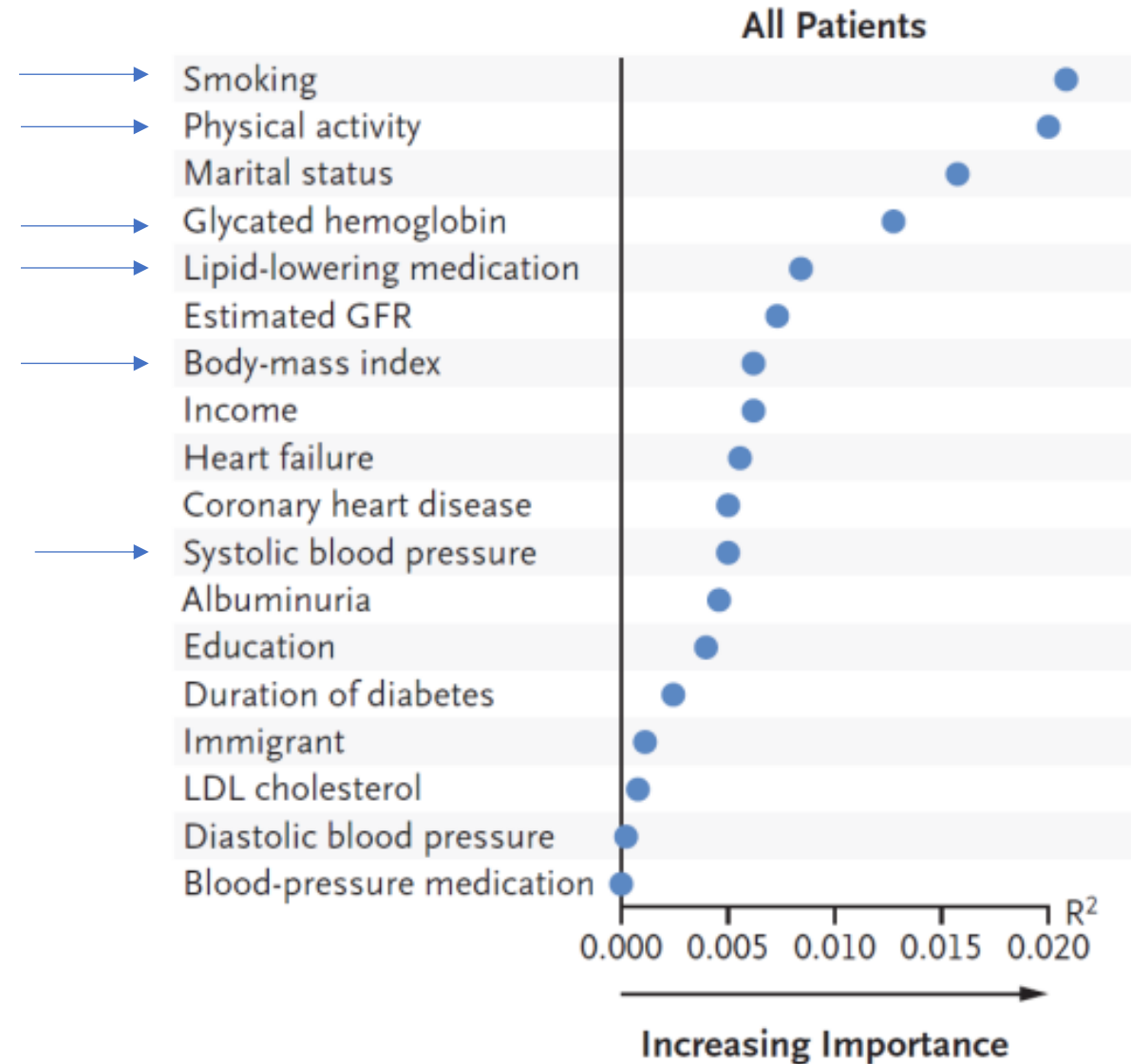
90

Diagnos

”Multifaktoriell Riskfaktorintervention”

Riskfaktor	Mål?
1.Rökning	0
2.Fysiska aktivitet	Minska stillasittande: > 7000 steg per dag Fysisk träning 75-150 min/v Styrketräning
3 Övervikt:	BMI: < 25 (27) ??? Midjemått: Kvinnor: 80 cm, Män 94 cm. ("halva längden")
4. Lipidbehandling	Behandla riskgrupper 1,8 mmol/l vid etablerad kärlsjuka 2,5 mmol/l för alla med typ 2 ???
5. Blodtryck	$\leq 130/80$ Individualisera vid högre åldrar
6. HbA1c	< 52 mmol/mol (48?) Individualisera

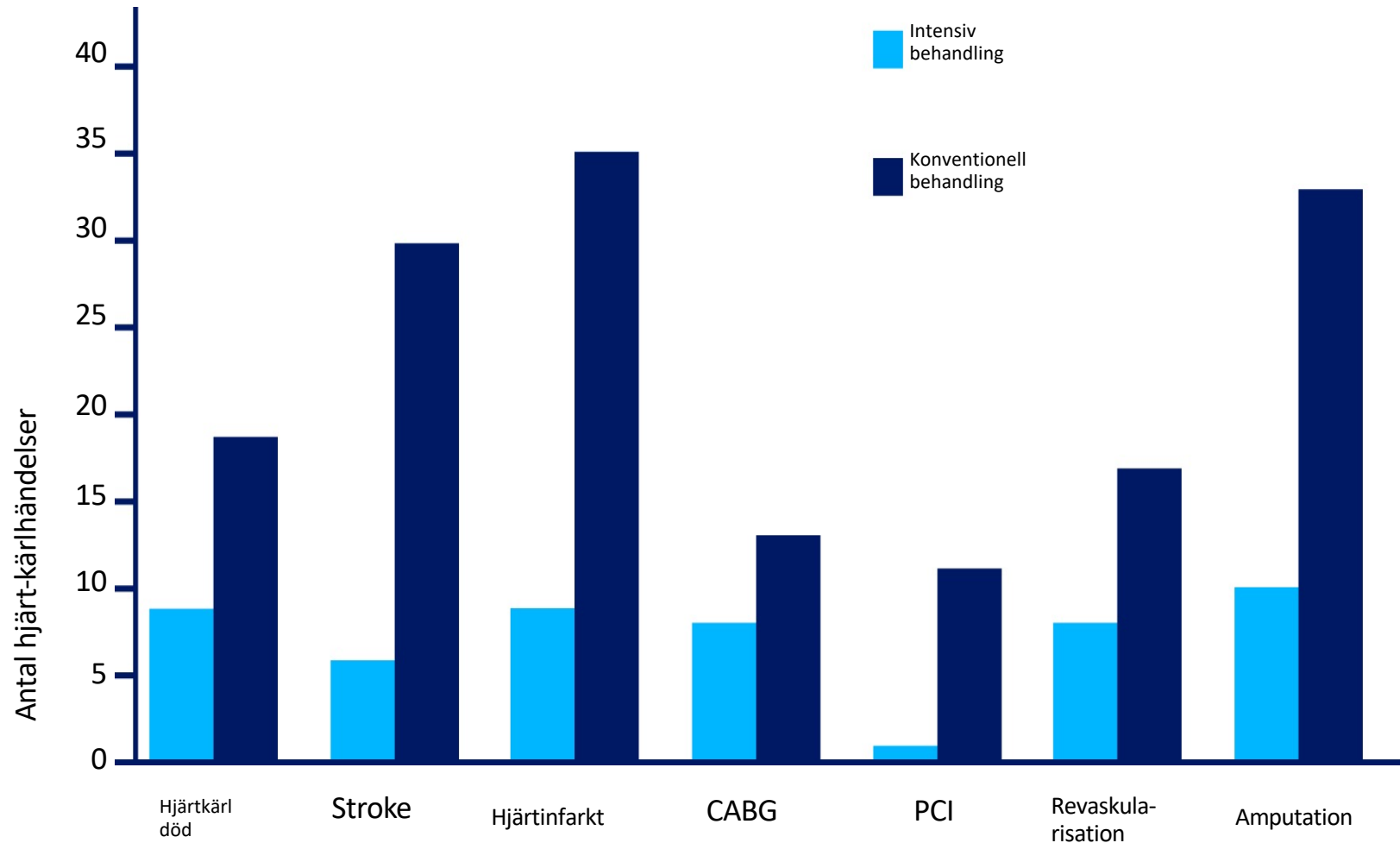
A Death from Any Cause



August 16, 2018

N Engl J Med 2018; 379:633-644

Steno-2 – multifaktoriell behandling lönar sig



Ref: Gaede et al. N Engl J Med 2008;358:580-91.

5-ÅRSRISK för hjärtinfarkt - NDRs riskmotor

Riskberäkning

Diabetestyp

Diabetes Typ 2

Diabetes typ 1 och 2

Ålder

53

Diabetesduration (antal år)

12

HbA1c (mmol/mol)

80

Systoliskt blodtryck

150

Total Kolesterol

5,5

HDL

0,93

Rökning

☐ Ja ☒ Nej

Tidigare kardiovaskulär sjukdom

☐ Ja ☒ Nej

Makroalbuminuri

☒ Ja ☐ Nej

Endast för diabetes typ 2

[Beräkna BMI](#)

BMI

30

Kön

☒ Man ☐ Kvinna

Nollställ formulär

Beräkna risk

Resultat

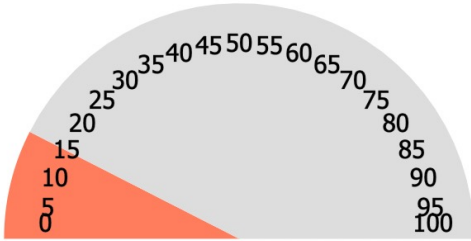
Total absolut 5-årsrisk för kardiovaskulär sjukdom vid denna mätning av riskfaktorena: **14,6%**

5-årsrisk för hjärtkärlsjukdom om normalvärden hade förelegat **5,5%** för de modifierbara riskfaktorena:

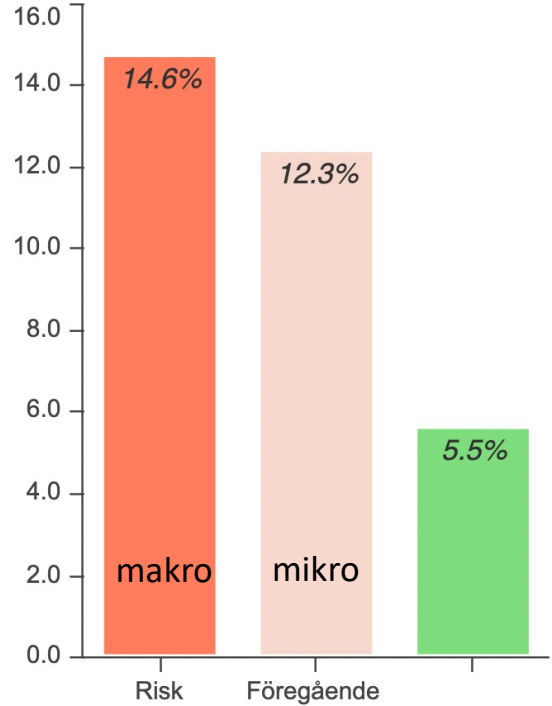
Modifierbar andel av 5-årsrisken (totala risken - risken vid normalvärden): **9,1%**

Ökad risk (modifierbar andel / risken vid normalvärden): **1,7 ggr högre risk**

Absolut risk



Relativ riskökning

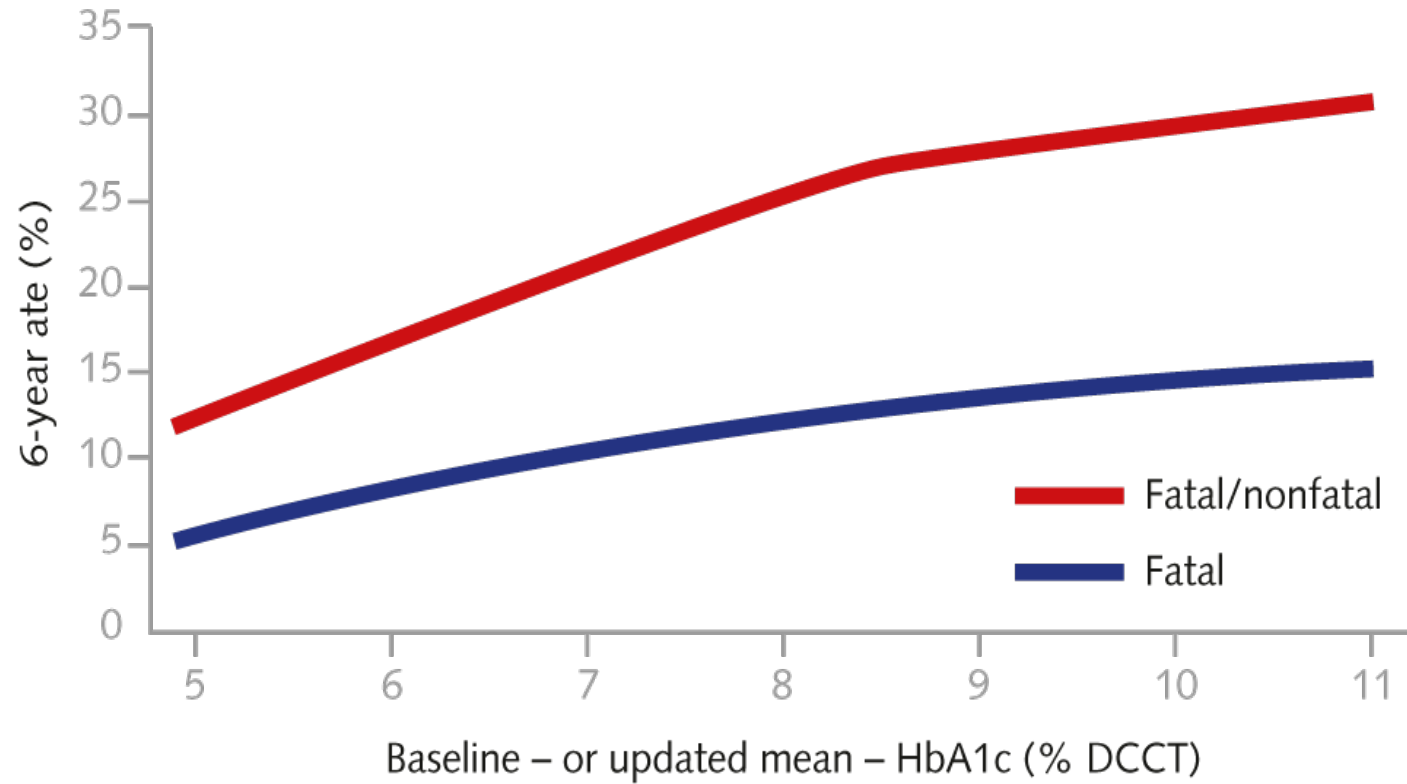


Kategori	Riskökning (%)
Risk	14.6%
Föregående	12.3%
Risk	5.5%

ken.se 

(c)

CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD)



Spelar det någon roll HUR man sänker blodsockret?

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

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 hypoglykemerisk	Ingen hypoglykemerisk	Ingen hypoglykemerisk	Ingen hypoglykemerisk	Viss hypoglykemerisk
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

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

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
S-Kol	5,5	
TG	3,2	
HDL	0,93	
LDL	3,2	

S-Na	132
S-K	5,4
S-Krea	145
eGFR	45
U-alb/krea	43

Ska vi sätta ut metformin pga njursvikt ?

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 - slutsats

- Fortfarande förstahandspreparat
- Sätt in tidigt (i anslutning till debut)
- Pausa metformin och ACE/ARB vid akut sjukdom som kan leda till njursvikt (prerenal)
- **Sätt inte ut förrän eGFR är under 30 !!!**

Diabetesläkemedel vid njursvikt

Version 34– 2021-10-01

(max)Dosering vid nedsatt njurfunktion

Läkemedel		Filtrationshastighet eGFR (ml/min)				
Klass	Substans	>60 CKD I-II	45-60 CKD IIIa	30-45 CKD IIIb	CKD IV 15-30	CKD IV 0-15
Biguanid	Metformin	3 g/dag	2 g/dag	0,5-1g/dag		
SU	Glimepiride	4 mg x 1	4 mg x 1	4 mg x 1	*	
Glinider	Repaglinide	16 mg/dag	16 mg/dag	16 mg/dag	16 mg/dag	?
DPP4-	Januvia	100 mg x 1	100 mg x 1	50 mg x 1	25 mg x 1	25 mg x1
	Trajenta	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1	5 mg x 1
GLP-1	Ozempic	1 mg/v	1 mg/v	1 mg/v	1 mg/v	?
	Rybelsus	14 mg x 1	14 mg x 1	14 mg x 1	14 mg x 1	?
	Trulicity	4,5 mg/v	4,5 mg/v	4,5 mg/v	4,5 mg/v	?
	Victoza	1,8 mg x 1	1,8 mg x 1	1,8 mg x 1	1,8 mg x 1	?
SGLT-2-	Forxiga	10 mg x 1	10 mg x 1	**	?	
	Jardiance	10 mg x 1	10 mg x 1	**	?	
Glitazoner	Pioglitazon	30 mg x 1	30 mg x 1	30 mg x 1	***	
Insulin	Alla	Dosering?	Dosering?	Dosering?	Dosering?	Dosering?

*Försiktighet vid hög ålder och nedsatt leverfunktion

** Om indikation är hjärtsvikt eller njursvikt kan SGLT-2-hämmare användas ner till e GFR 25 ml/min men har då begränsad effekt på blodsocker och vikt.

*** Kan användas vid njursvikt men olämpligt vid vätskeretention

Forxiga, Jardiance

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 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
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 omyvärdera 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

SGLT2-hämmare

Forxiga, Jardiance

(Invokana, Steglatro)

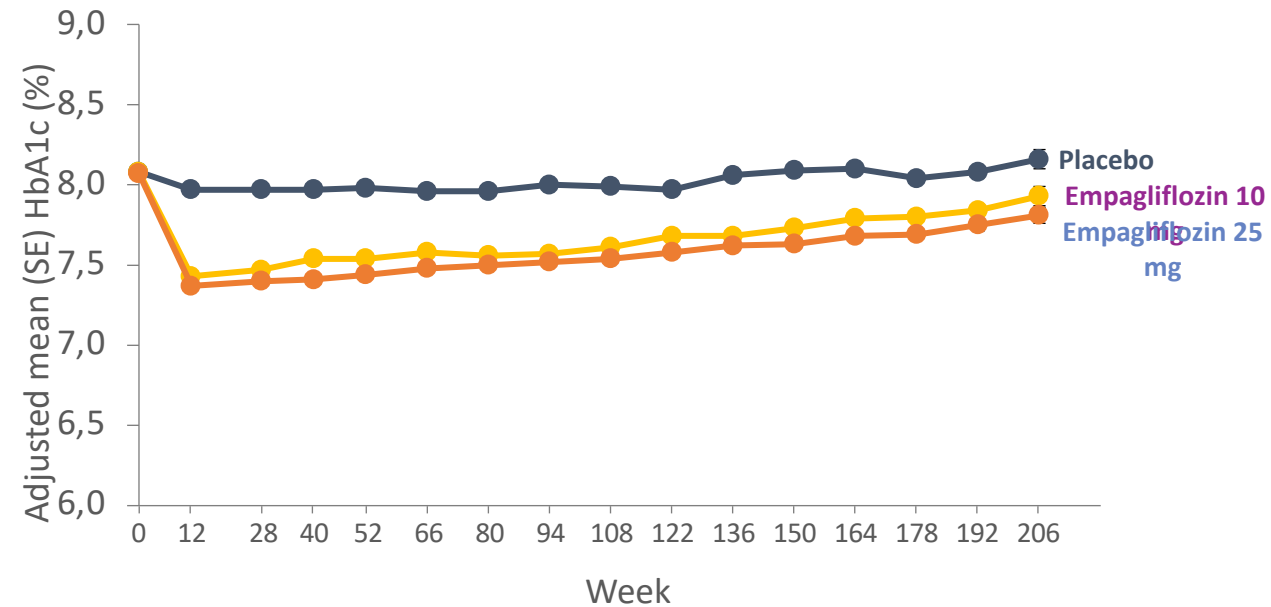
- Man kissar ut 50 – 80 g socker per dag
- Viktnedgång 2-4 kg
- HbA1c 4-10 mmol/mol (**eGFR > 60**)
- Viss diuretisk effekt
- Svampinfektioner i underlivet
- Urinvägsinfektioner (Fourniers gangrän?)
- "Normoglykem ketoacidosis"?
- 14 - 16.- kr/dag (8.- kr?)



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.

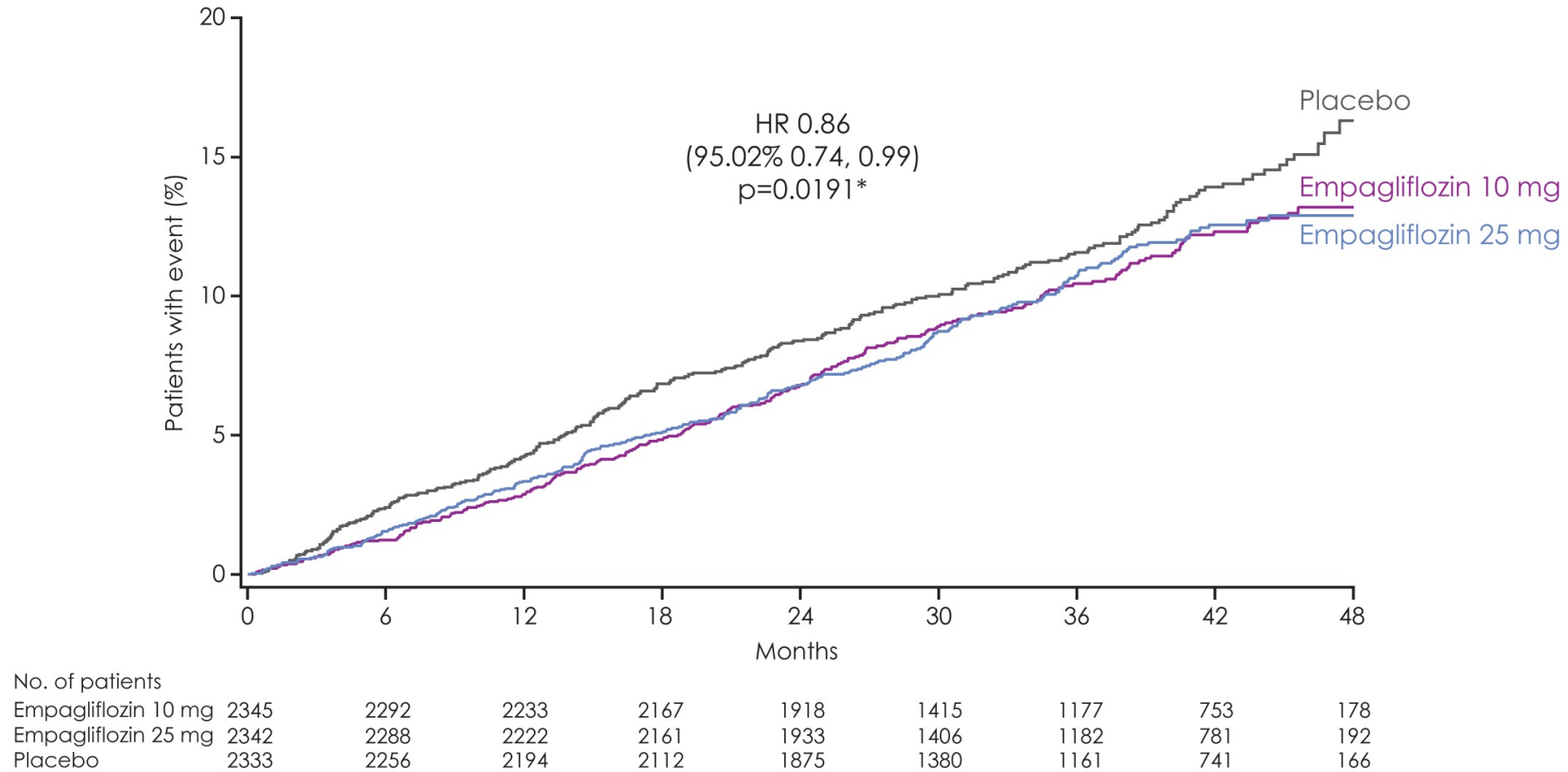
HbA1c



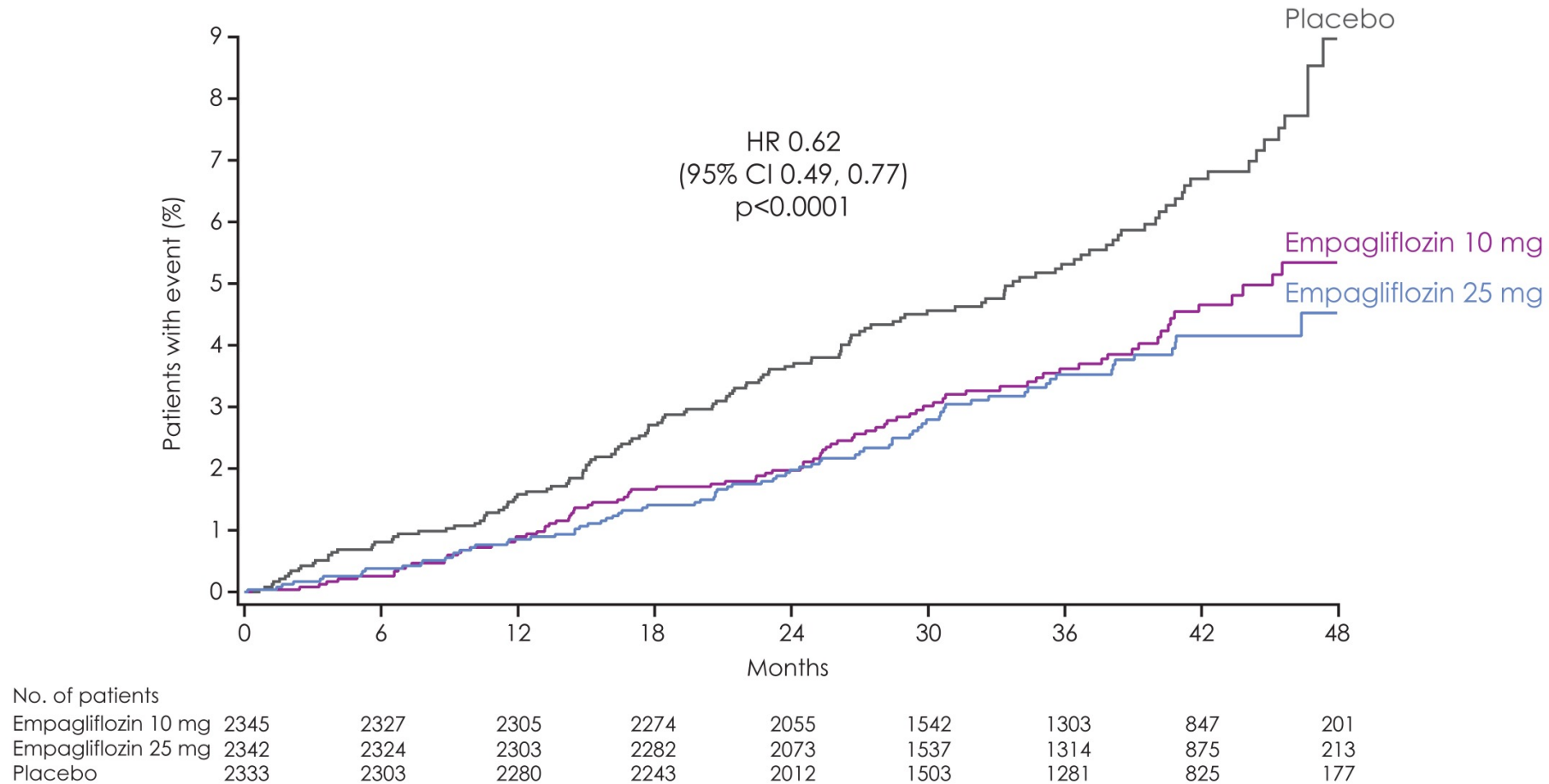
Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	151
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2155	2108	2072	2058	1805	1520	1297	1164	1006	749	488	170
Empagliflozin 25 mg	2296	2280	2212	2152	2150	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	195

3-point MACE

Stroke, Hjärtinfarkt eller kardiovask död



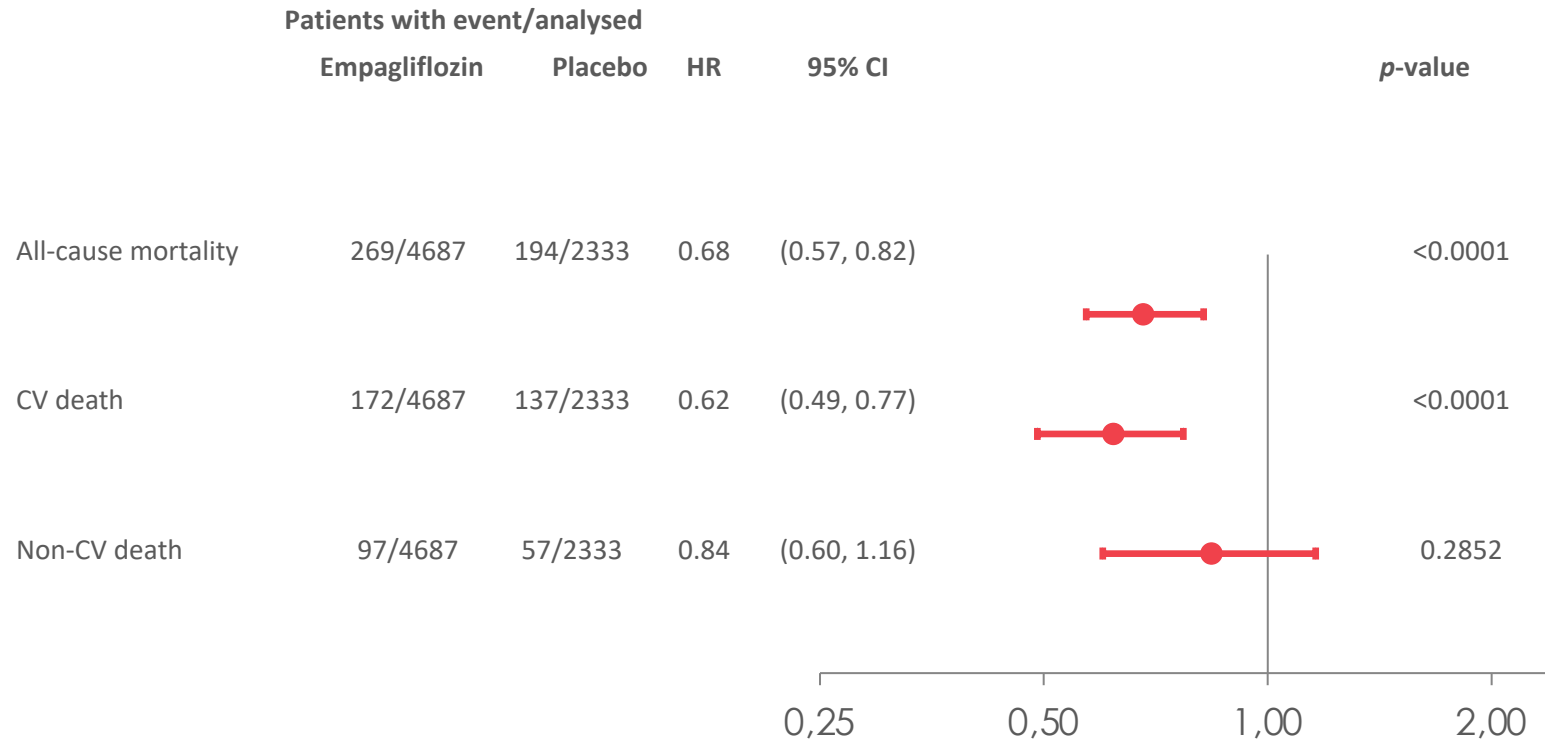
Kardiovaskulär död



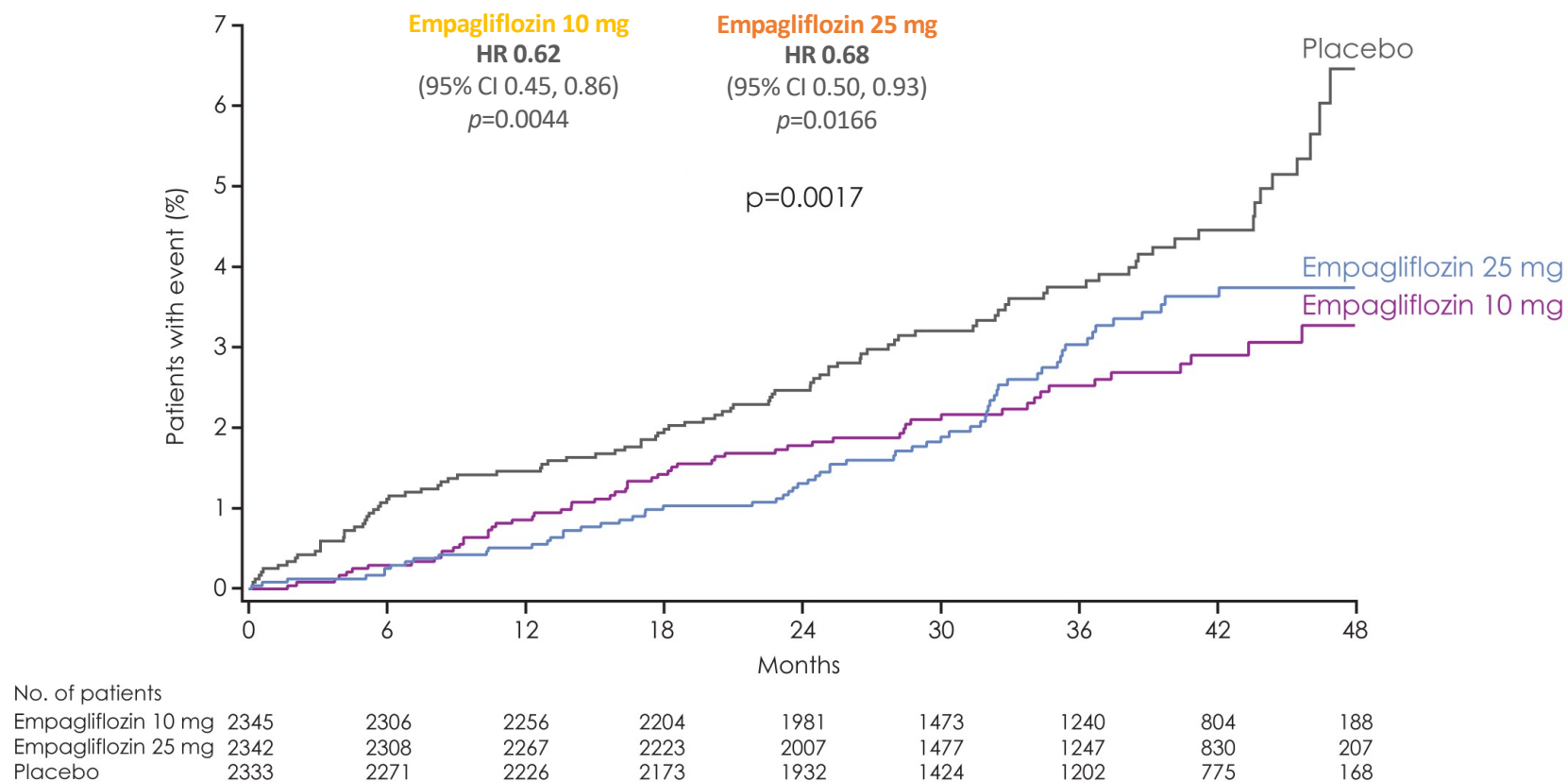
Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Totalmortaliet

AR 3,6% = NNT 38 (3 år)

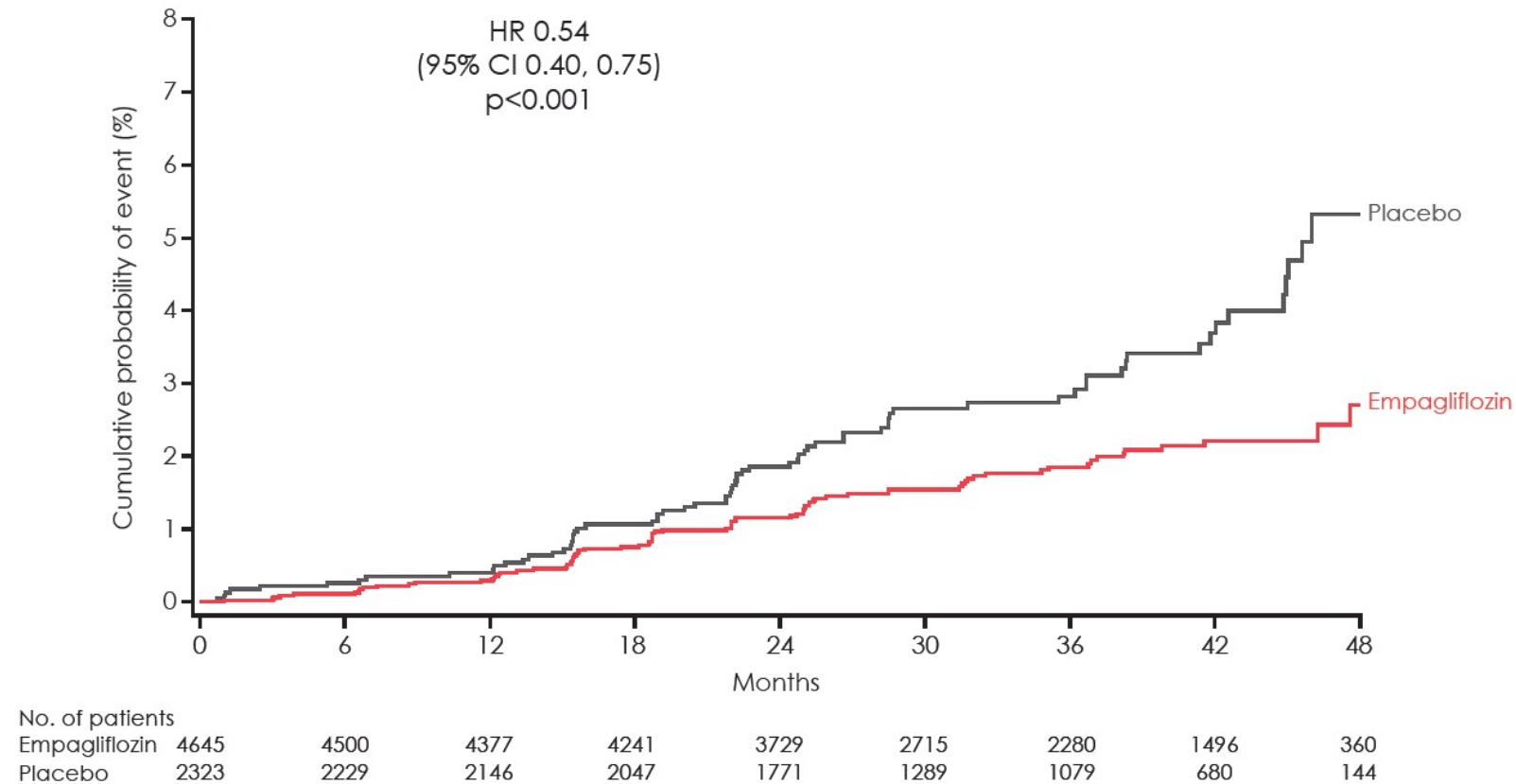


Inläggning på sjukhus för hjärtsvikt



Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Dubbling av S-Kreatinin, Dialys eller Njurdöd



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

Indikationer för SGLT-2 vid diabetes

1. Blodsockerbehandling med eGFR över 45-60
 - Vid etablerad hjärt- kärlsjukdom: Ischemisk hjärtsjukdom, ischemisk stroke, perifer ischemi, hjärtsvikt.

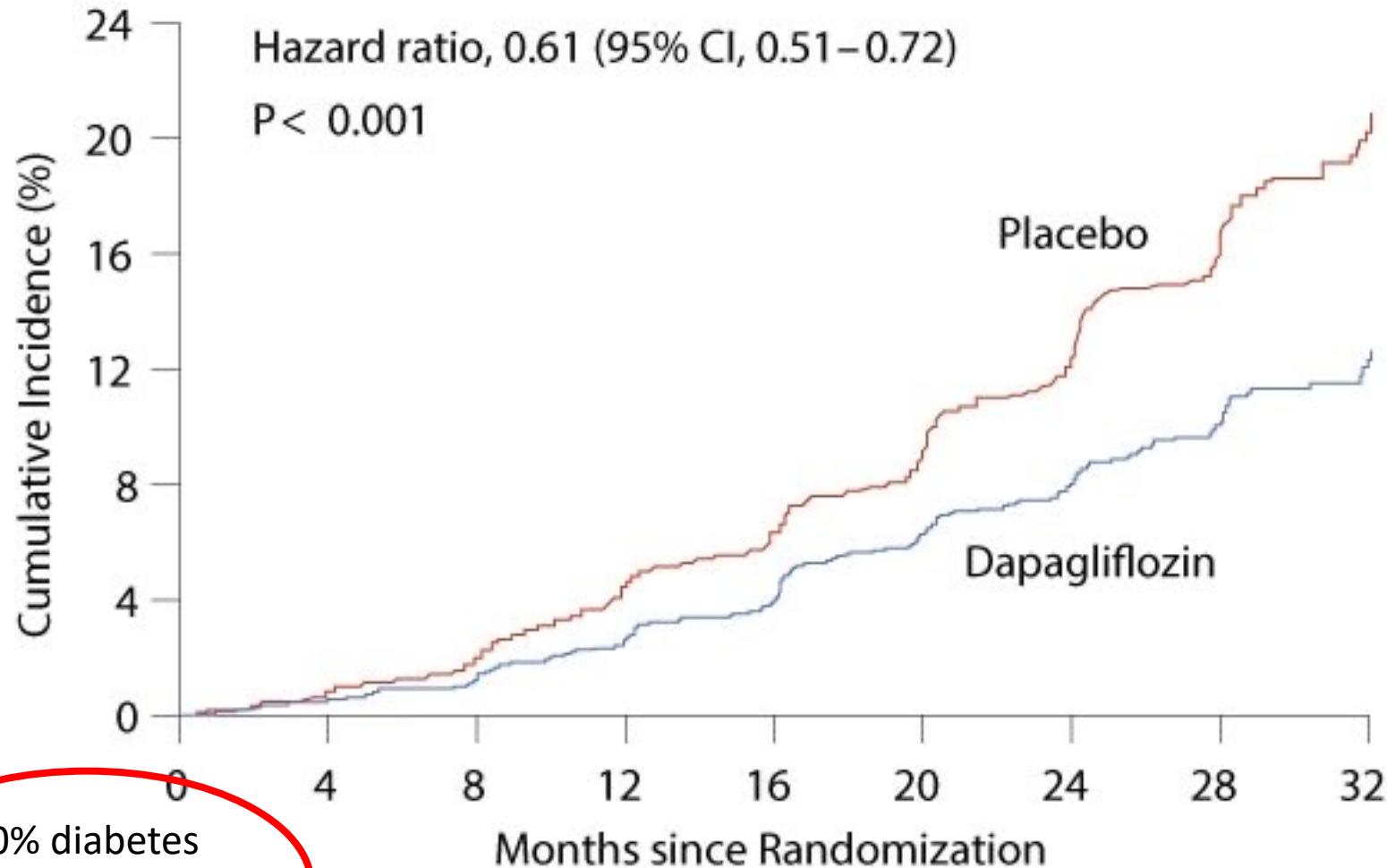
Studier på SGLT-2-hämmare:

- 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

DAPA-CKD (Forxiga vs "placebo")

Primary Composite Outcome

Dubbling av Krea, terminal njursvikt, död av njursjd

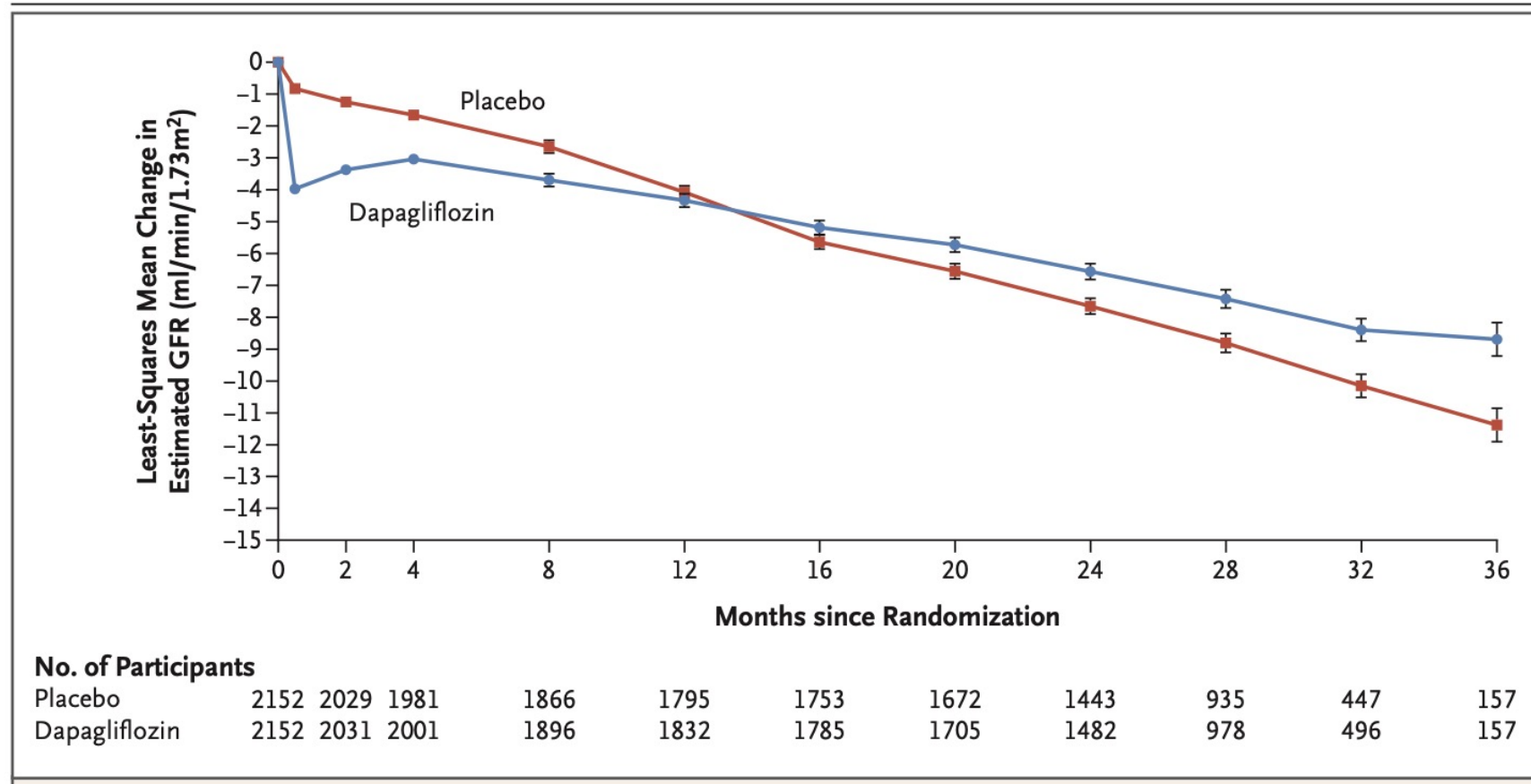


NNT 19

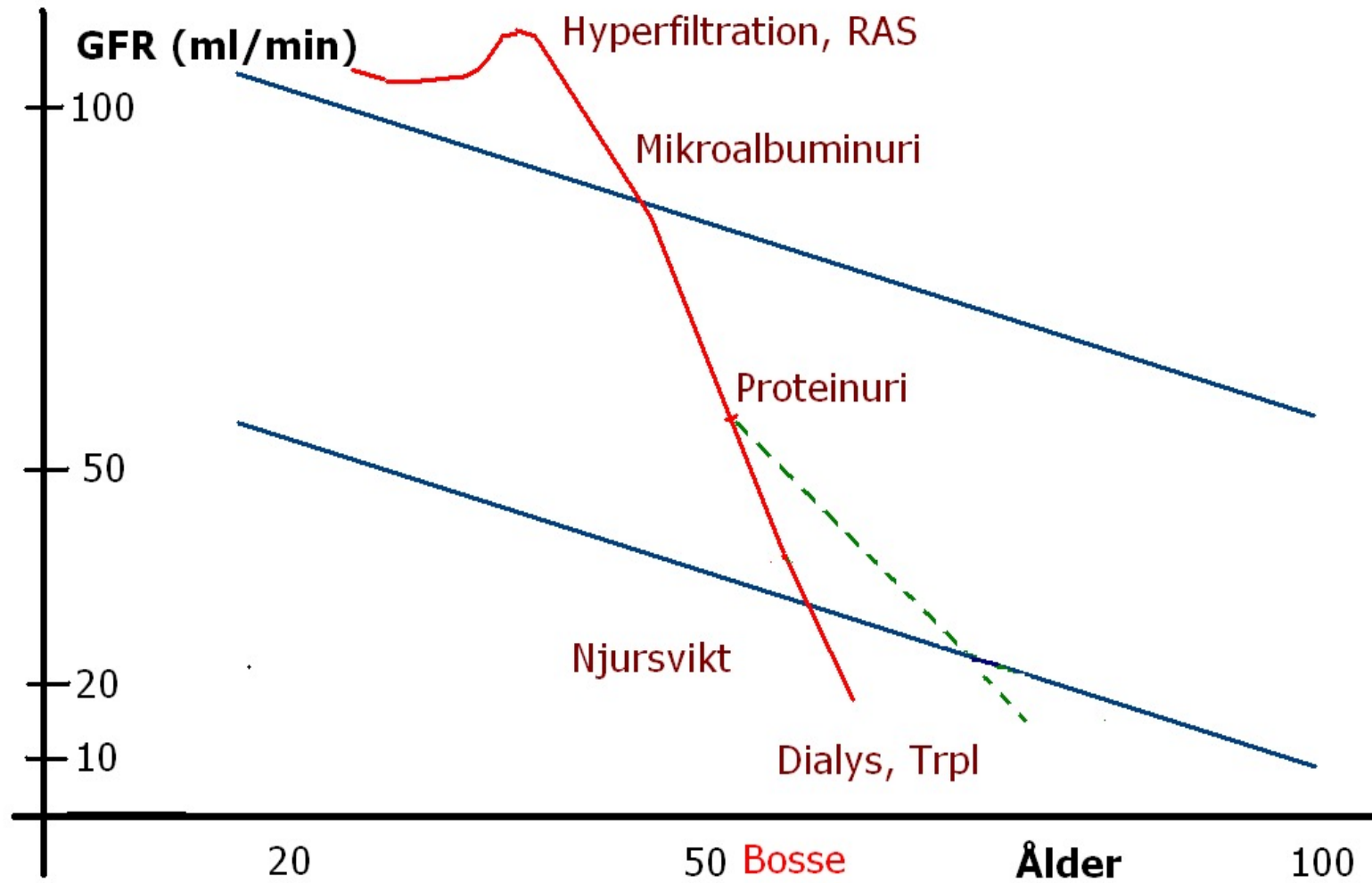
60% diabetes
U-Alb/Krea 20-500
eGFR >25



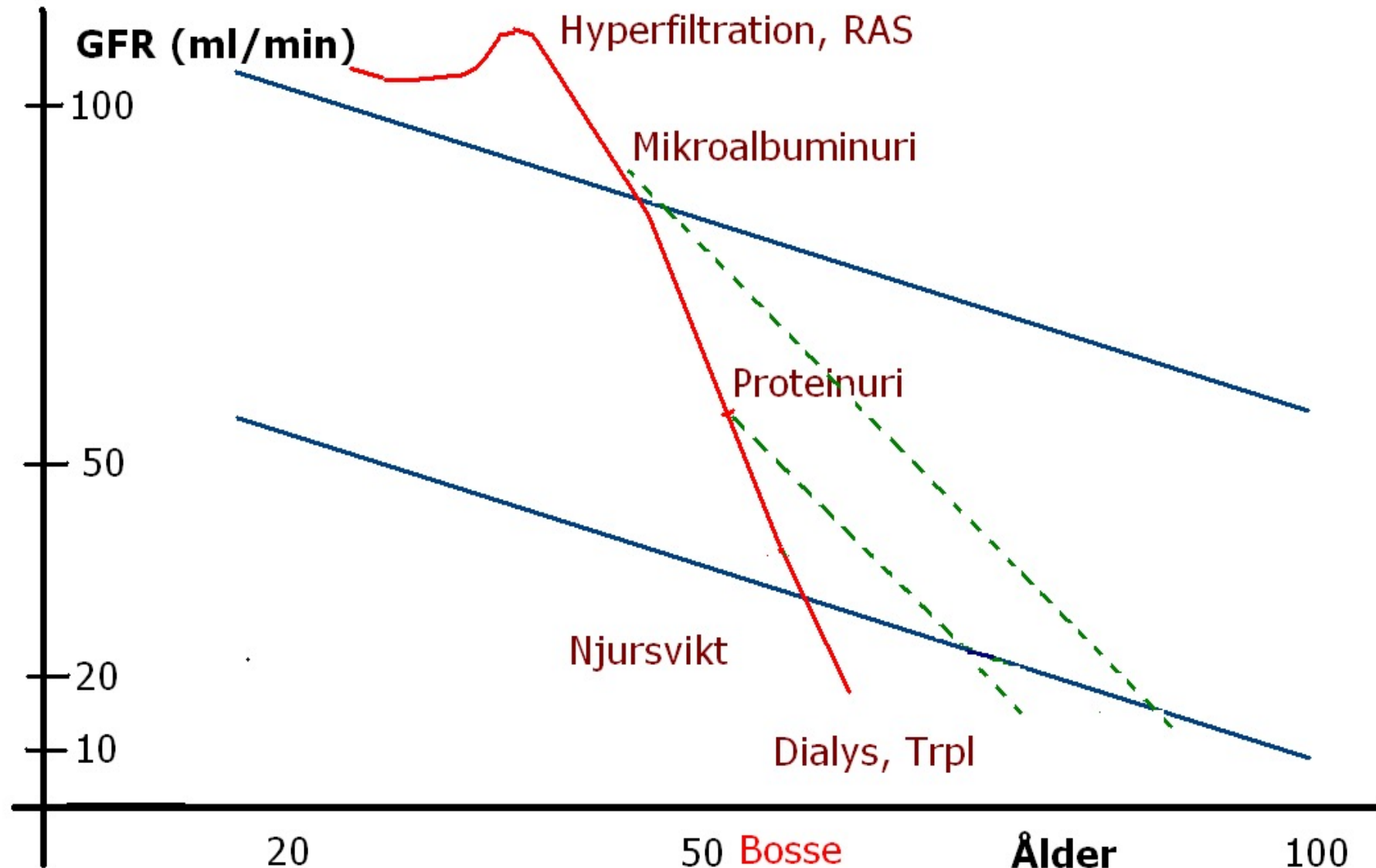
DAPA-CKD eGFR



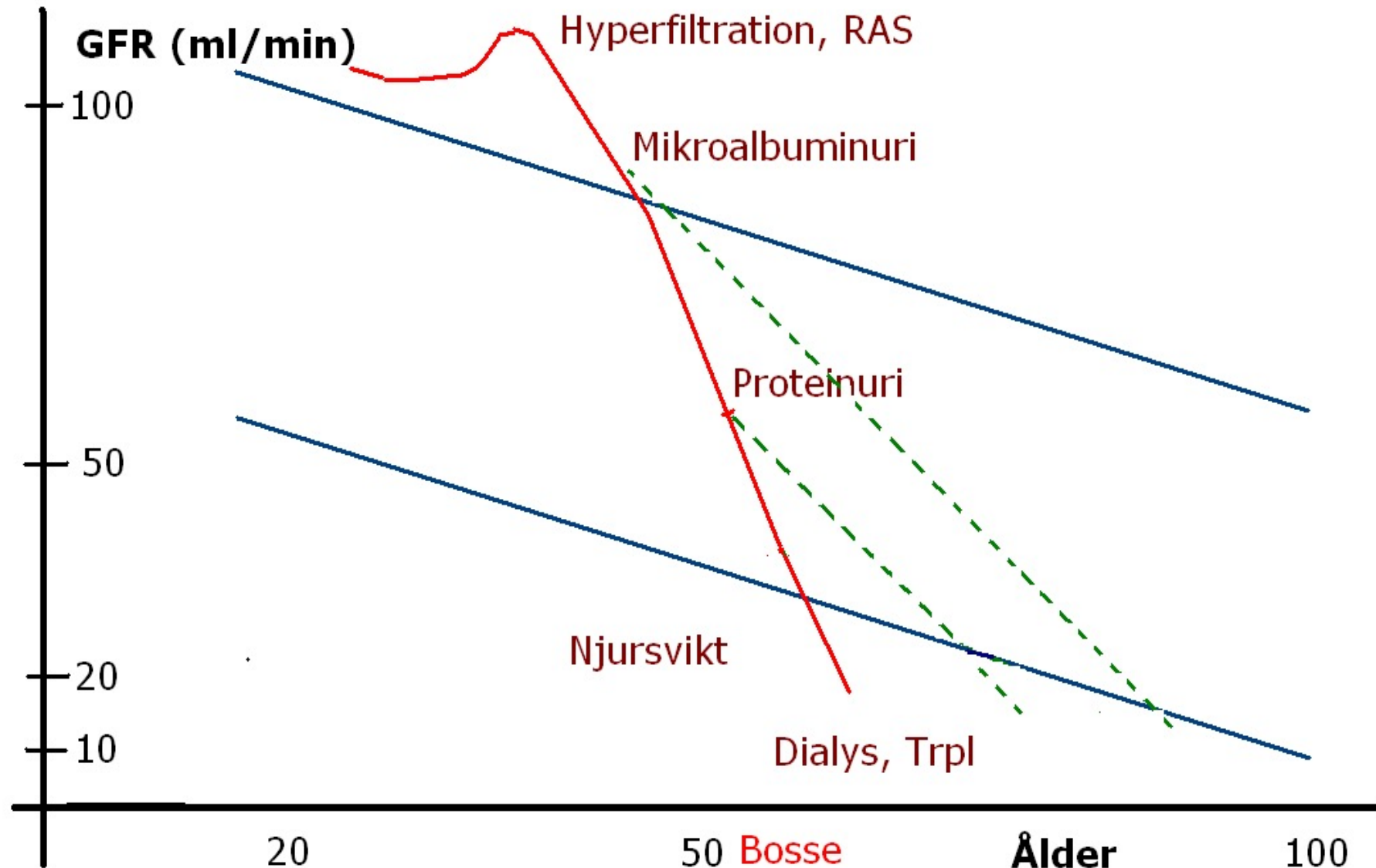
Intervention sparar många år



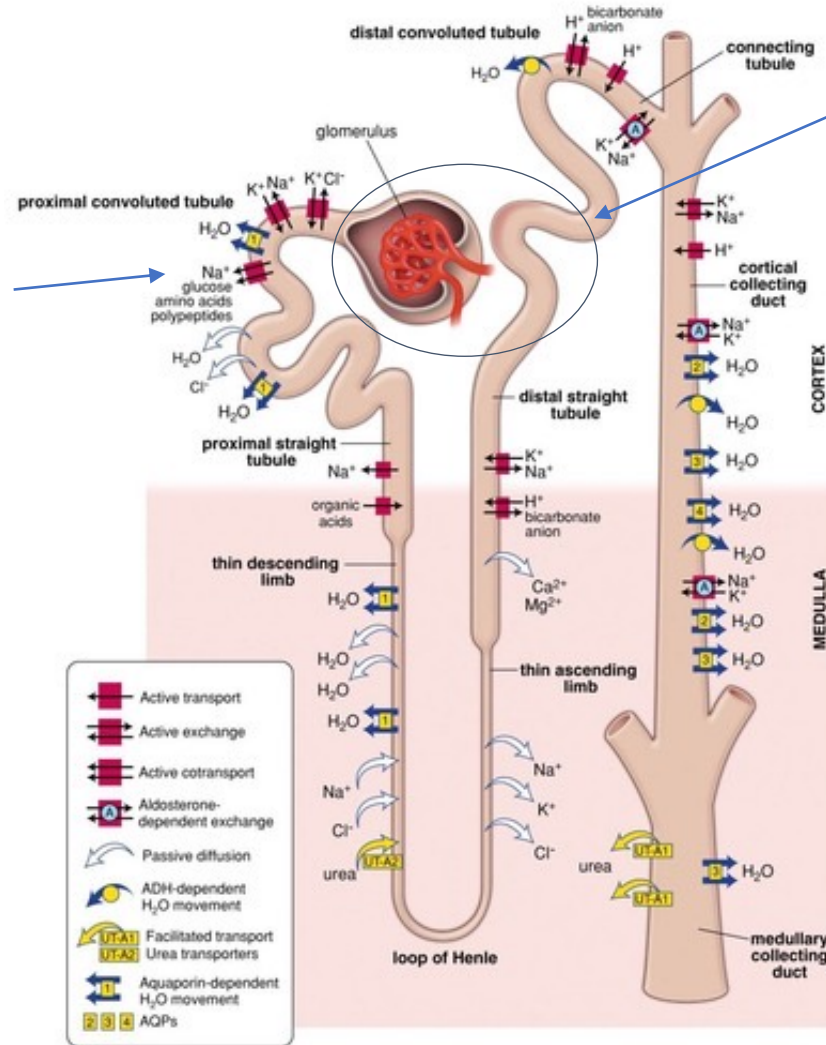
Tidig Intervention !!!



Tidig Intervention !!!



SGLT-2



Macula densa
"Juxtaglomerulära apparaten"

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

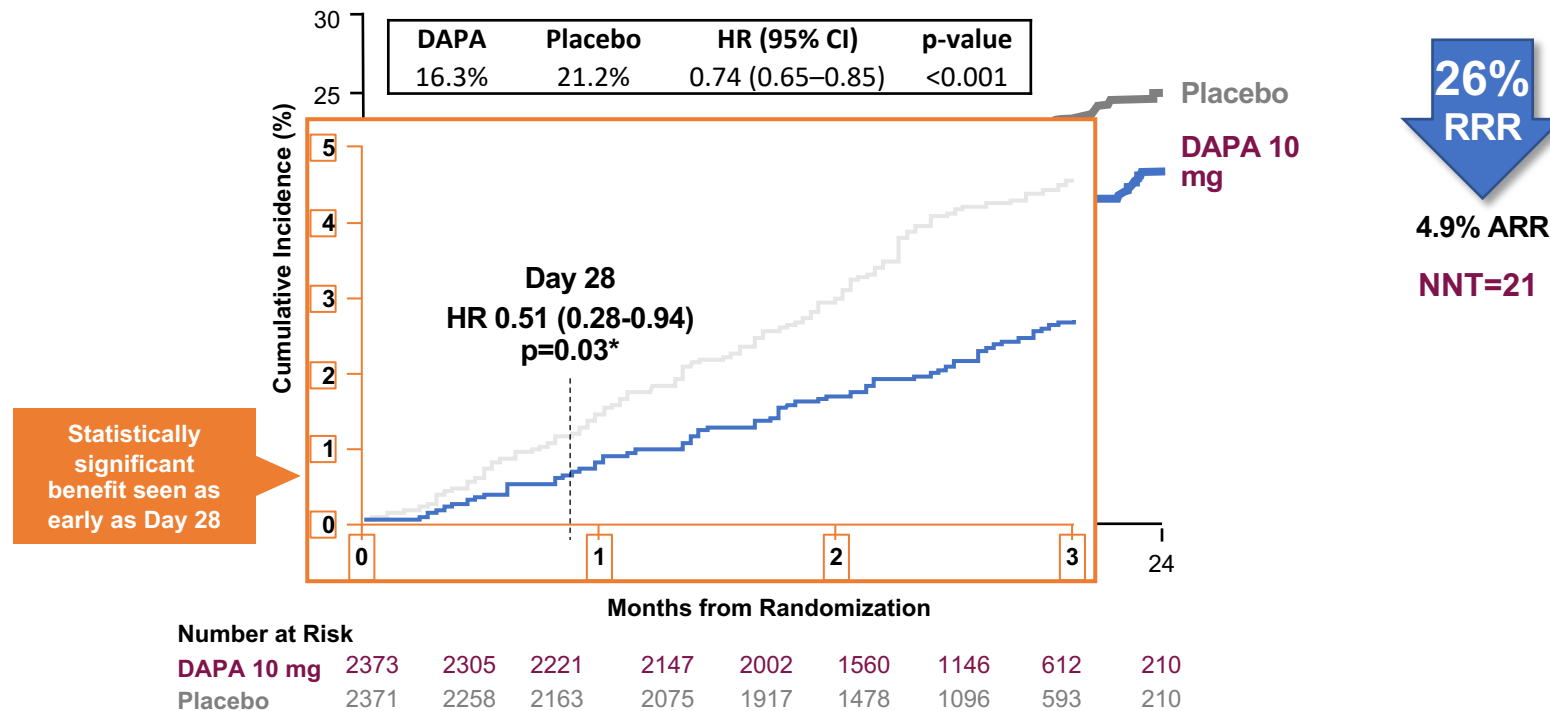
- Rökslut
- HbA1c 52
- Blodtryck 130/80
- ACE-/ARB i fulldos om möjligt
- Lipidbehandling
- SGLT-2 hämmare (nytt)

Indikationer för SGLT-2 vid diabetes

1. Blodsockerbehandling med eGFR över 45-60
 - Vid etablerad hjärt- kärlsjukdom: Ischemisk hjärtsjukdom, ischemisk stroke, perifer ischemi, hjärtsvikt.
2. Vid njursvikt (oavsett diabetes!!!)
 - U-Alb/Krea > 3 och/eller
 - eGFR 25-60 ml/min

DAPA HF

EF < 40%, e-GFR 30 ml/min
(oavsett diabetes)



AstraZeneca

1. McMurray JJV et al. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008; 2. Sabatine MS et al. Presented at: AHA Scientific Sessions; November 16-18, 2019; Philadelphia, PA.



European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2021) **00**, 1–128

doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh* (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra  * (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo (Task Force Coordinator) (Italy), Roy S. Gardner (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael Böhm (Germany), Haran Burri (Switzerland), Javed Butler (United States of America), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Ovidiu Chioncel (Romania), John G.F. Cleland (United Kingdom), Andrew J.S. Coats (United Kingdom), Maria G. Crespo-Leiro (Spain), Dimitrios Farmakis (Greece), Martine Gilard (France), Stephane Heymans

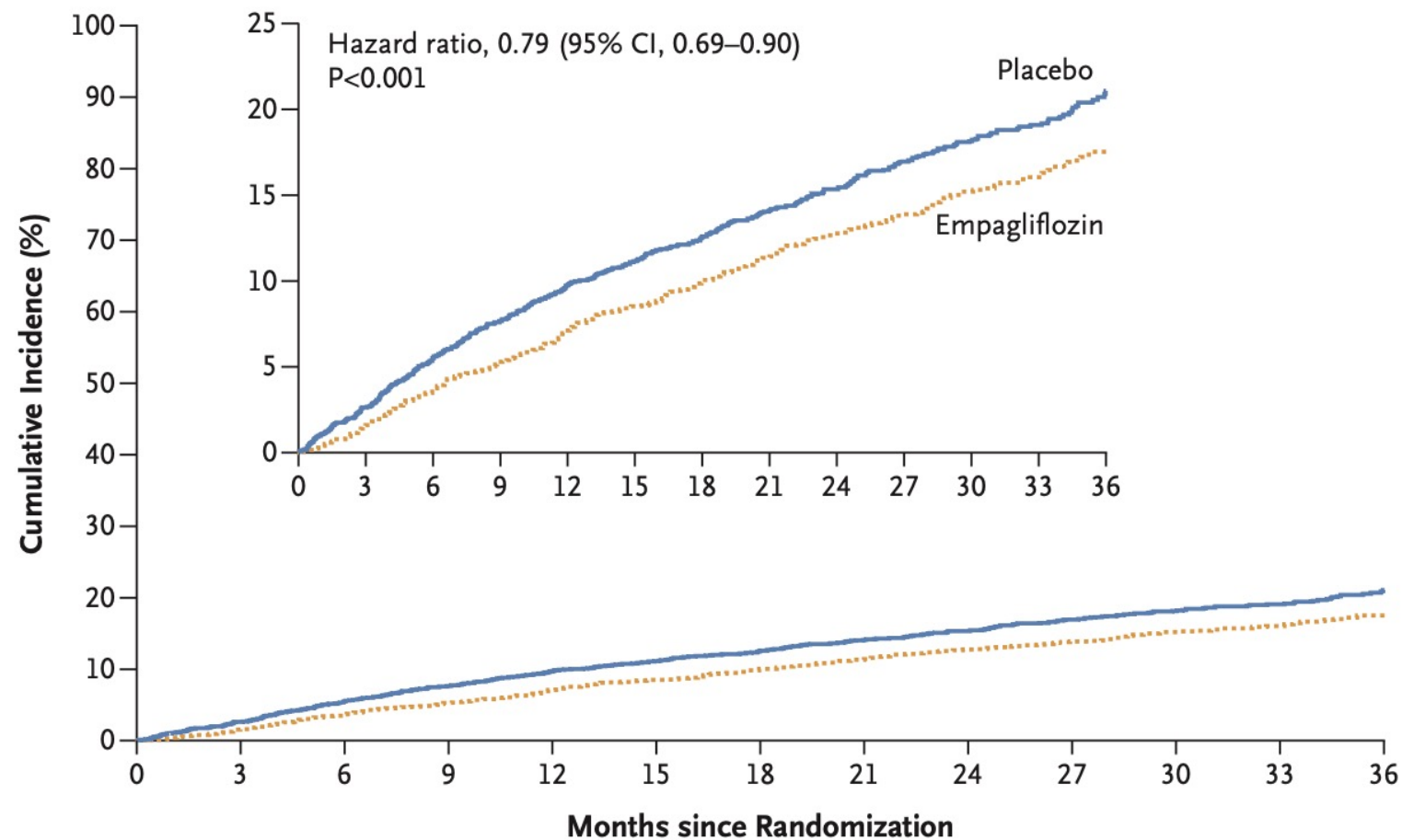
Vägledning vid behandling av kronisk hjärtsvikt (HFrEF)

Diuretika vid ödem/stas	Ischemisk hjärt-sjukdom	Uttalad stas	Nedsatt njur-funktion	Hypo-tension	Hyper-tension	Flimmer (normo-frekvent)	Hög frekvens (oavsett rytm)	Intravenöst järn (vid järnbrist)	Hälsosamma levnadsvanor
	Börja med:								
	BB + SGLT2h	SGLT2h + ACEh*	SGLT2h + BB	SGLT2h	ACEh* + BB	SGLT2h + ACEh*	BB + SGLT2h		
	Därefter snarast tillägg av:								
	ACEh* + MRA	BB + MRA	ACEh*	BB + ACEh* + MRA	SGLT2h + MRA	BB + MRA	ACEh* + MRA		
	Vid fortsatt symtomatisk hjärtsvikt:								
	ACEh/ARB bytes till ARNI								
	Övriga åtgärder att överväga vid fortsatt symtomatisk hjärtsvikt:								
	CRT-P/CRT-D (Vid breda QRS); ICD								
	Ivabradin (vid hög frekvens i SR); Digoxin (särskilt vid snabbt flimmer); Nitrat; m.m.								
Klaffintervention; flimmerablation; revaskulering; hjärtransplantation; hjärtpump									

Emperor Preserved

2021-08-30

- 5988 pat i 26 mån
- Hälften diabetes
- NYHA klass II–IV och EF > 40%
- Jardiance 10 mg mot ”placebo”
- Primär endpoint: Kardiovaskulär död eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt.



No. at Risk

Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

Figure 1. Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.

The estimated cumulative incidence of the primary outcome in the two groups is shown. The inset shows the same data on an expanded y axis.

Resultat

- RR 21% (26 mån)
- AR 1,8%
- NNT 56 st på 26 mån

- Klinisk signifikans?

Indikationer för SGLT-2 vid diabetes

1. Blodsockerbehandling med eGFR över 45-60
 - Vid etablerad hjärt- kärlsjukdom: Ischemisk hjärtsjukdom, ischemisk stroke, perifer ischemi, hjärtsvikt.
2. Vid njursvikt (oavsett diabetes!!!)
 - U-Alb/Krea > 3 och/eller
 - eGFR 25-60 ml/min
3. Hjärtsvikt HFrEF = EF < 40% (oavsett diabetes)

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
--------------	-----------	----------------------

S-Kol	5,5
-------	-----

TG	3,2
----	-----

HDL	0,93
-----	------

LDL	3,2
------------	------------

S-Na	132
------	-----

S-K	5,4
-----	-----

S-Krea	145
---------------	------------

eGFR	45
-------------	-----------

U-alb/krea	43
-------------------	-----------

Ska Bosse behandlas med SGLT-2-hämmare ?
Varför? Vad kan vi uppnå?

Kostnad SGLT-2-hämmare

- Över 30% av våra patienter har en etablerad hjärt kärlsjukdom och/eller njursvikt. 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 ???

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
- Ketonar 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

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
 - LCHF
 - Malnutrition
 - höga symtomgivande blodsocker med signifikant glukosuri
- Insulinbrist (typ 1? Pankreasvikt)
- Akut stress (glukagon, adrenalinpåslag)

Hur undvika risker med SGLT-2

Normoglykem KETOACIDOS!

- Undvik att inleda behandling vid höga symtomgivande blodsocker (kolhydratsvält och kanske typ 1).
- Säkra att patienten får i sig tillräcklig mängd med kolhydrat. Bör 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!

Ozempic, Victoza Trulicity (Rybelsus?)

Metformin

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

Om patientens målvärde ej uppnått 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
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

En GLP1-analog (Ozempic, Trulicity, Victoza, Rybelsus) 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 ???

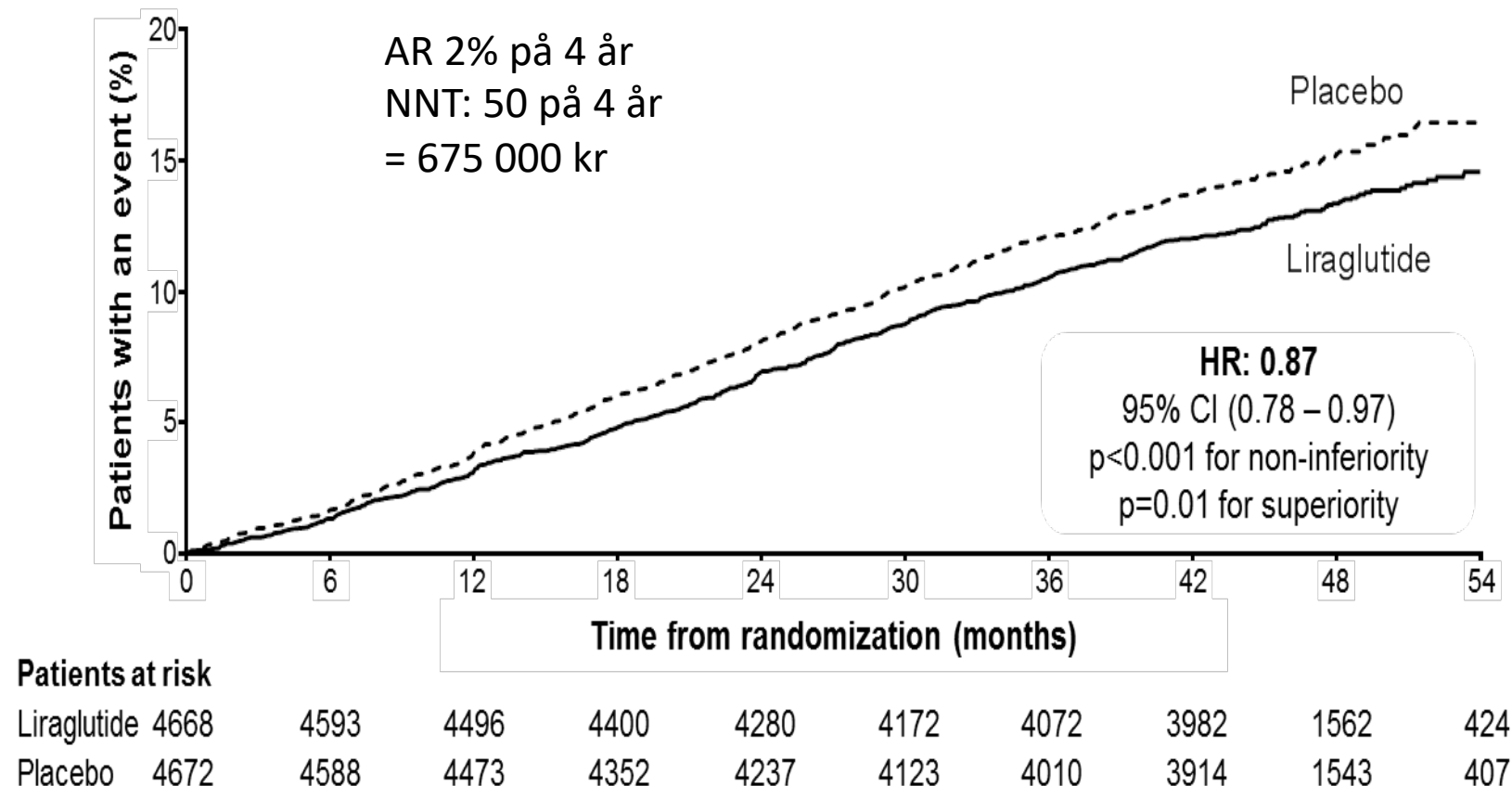
Victoza, Ozempic, Trulicity (Rybelsus) ?

- Semaglutid (Ozempic)² och liraglutid (Victoza)¹ har visat minskad risk för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död hos patienter med etablerad hjärt-kärl- sjukdom.
- Dulaglutid (Trulicity)³ som ges en gång per vecka har kunnat visa på minskad risk för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död även hos de som inte har en etablerad hjärt-kärl- sjukdom.

1. Steven P. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (**LEADER**) *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
2. Lawrence A. Leiter et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the **SUSTAIN 6** trial *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844
3. Hertzel C Gerstein Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (**REWIND**). *Lancet* Volume 394, Issue 10193, 13–19 July 2019, Pages 121-130

Primary outcome

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



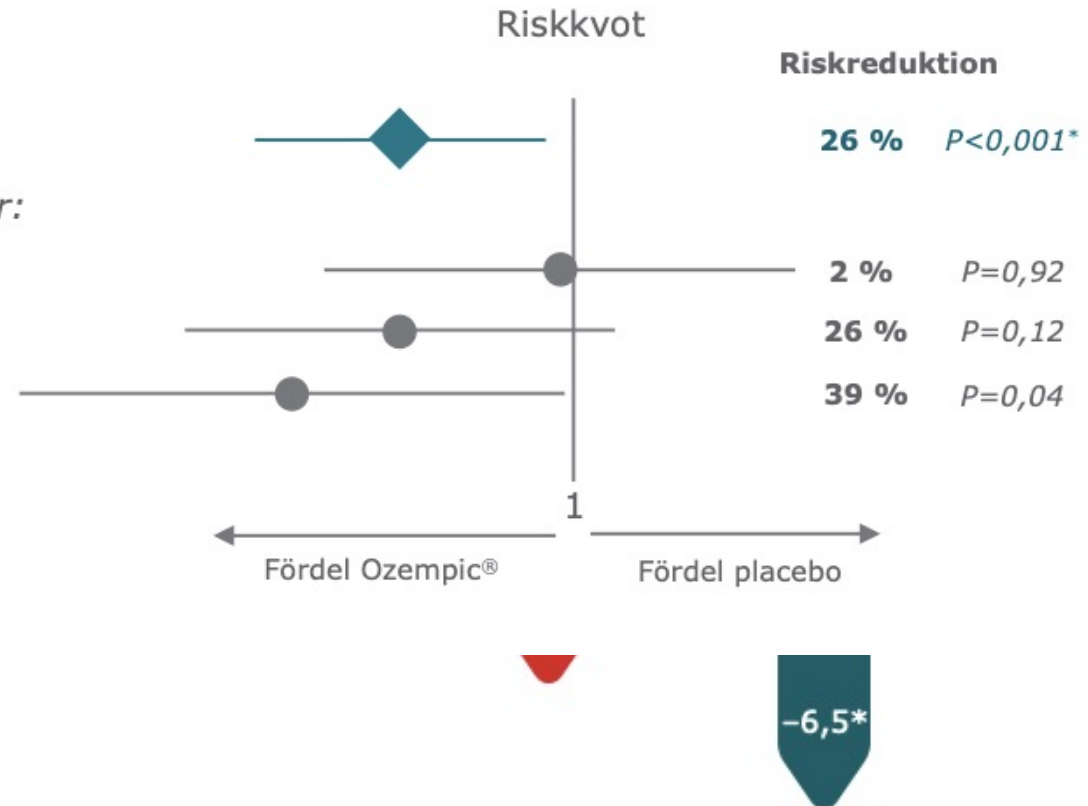
The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, non-fatal myocardial infarction, or non-fatal stroke. The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox 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



Victoza, Ozempic, Trulicity (Rybelsus) ?

- Semaglutid (Ozempic)² och liraglutid (Victoza)¹ har visat minskad risk för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död hos patienter med etablerad hjärt-kärl- sjukdom.
- Dulaglutid (Trulicity)³ som ges en gång per vecka har kunnat visa på minskad risk för hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död även hos de som inte har en etablerad hjärt-kärl- sjukdom men hög risk.

1. Steven P. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (**LEADER**) *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
2. Lawrence A. Leiter et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the **SUSTAIN 6** trial *N Engl J Med* 2016; 375:1834-1844
3. Hertzel C Gerstein Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (**REWIND**). *Lancet* Volume 394, Issue 10193, 13–19 July 2019, Pages 121-130

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

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.**

FÖRSLAG TILL HSS:

- Riktad subvention med 60% av kostnaden vid förskrivning av SGLT-2-hämmare och GLP-1-analoger

Peroral GLP1-analog: semaglutid (Rybelsus) NYTT

- Samma pris som sc semaglutid (Ozempic). Har i studier kunnat visa på kardiovaskulär säkerhet.*
- Klinisk erfarenhet avseende följsamhet saknas:
Den måste ges 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.

**Stephen C. Bain et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes (PIONEER 6) N Engl J Med 2019; 381:841-851*

Högre doser ger en lite bättre effekt???

- Ozempic 1mg – 2mg
- Trulicity 1,5 mg – 3 mg – 4,5 mg

- Wegovy ("Ozempic) 2,4 mg
- 12% viktreduktion på ICKE-diabetiker

I Pipeline: Tirzepatide

EASD sep 2021

- Kombinerad GIP/GLP-1-molekyl
- 5/1
- Veckoinjektion

- HbA1c 25 mmol/mol
- Vikt -12 kg ("reversibelt")

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
--------------	-----------	----------------------

S-Kol	5,5
TG	3,2
HDL	0,93
LDL	3,2

S-Na	132
S-K	5,4
S-Krea	145
eGFR	45
U-alb/krea	43

Ska Bosse få en GLP-1 analog? vi sätta ut metformin pga njursvikt?

Januvia, Trajenta

Metformin

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

Om patientens målvärde ej uppnått 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
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

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

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
--------------	-----------	----------------------

S-Kol	5,5
TG	3,2
HDL	0,93
LDL	3,2

S-Na	132
S-K	5,4
S-Krea	145
eGFR	45
U-alb/krea	43

Ska Bosse få en DPP4-hämmare ?

Pioglitazone

Metformin

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

Om patientens målvärde ej uppnått 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
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

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
--------------	-----------	----------------------

S-Kol	5,5
TG	3,2
HDL	0,93
LDL	3,2

S-Na	132
S-K	5,4
S-Krea	145
eGFR	45
U-alb/krea	43

Ska Bosse få pioglitazone?

Glimepiride, Repaglinide

Metformin

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

Om patientens målvärde ej uppnått 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
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

UKPDS – 80

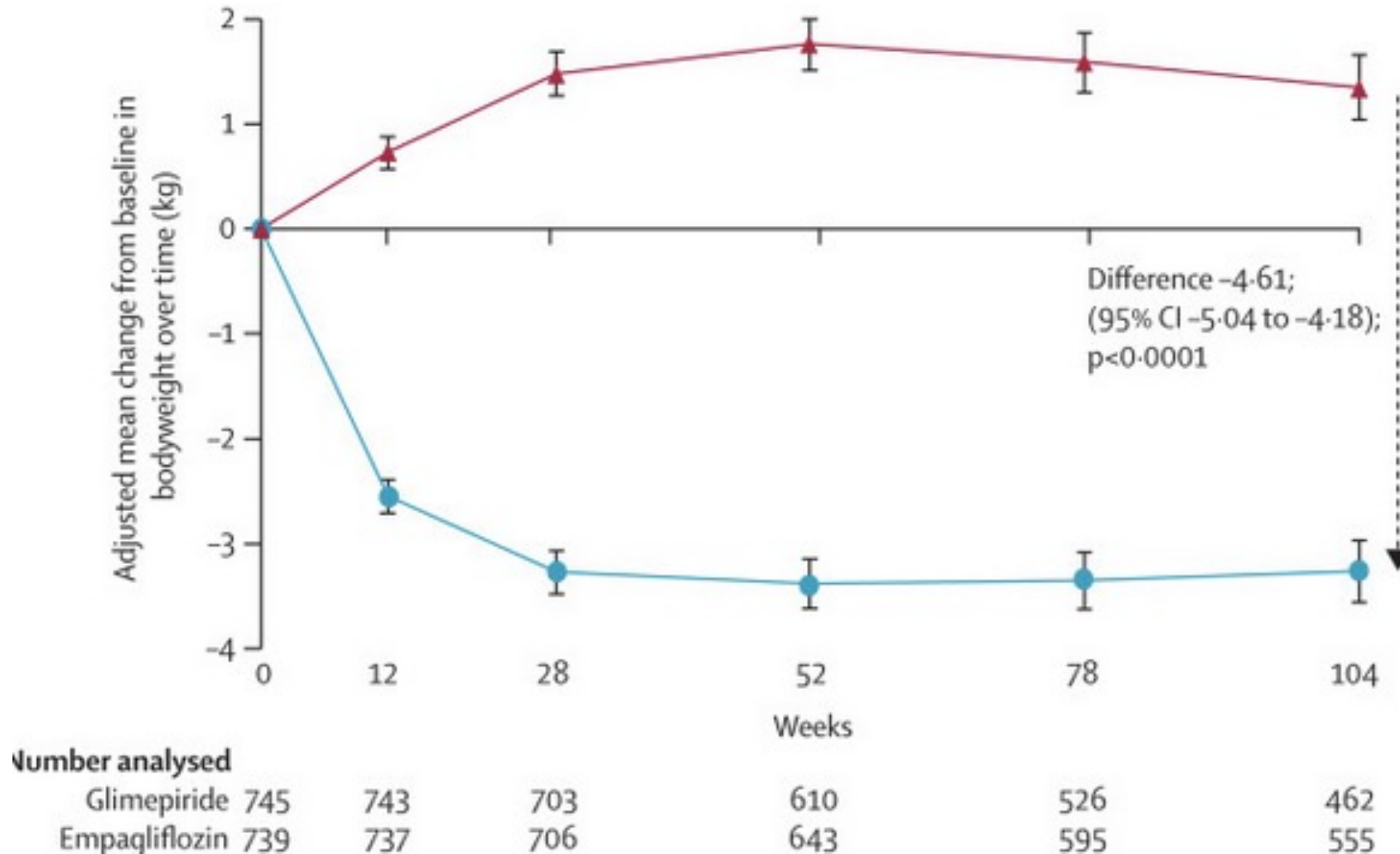
Medeltal 8,5 års uppföljning efter studiens slut

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

Viktuppgång av SU/insulin

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



Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Bltr	150/85
BMI	30

HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
--------------	-----------	----------------------

S-Kol	5,5
TG	3,2
HDL	0,93
LDL	3,2

S-Na	132
S-K	5,4
S-Krea	145
eGFR	45
U-alb/krea	43

Ska Bosse få SU-preparat?

Kan vi sluta med insulin?

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 hypoglykemisk risk	Ingen hypoglykemisk risk	Ingen hypoglykemisk risk	Ingen hypoglykemisk risk	Viss hypoglykemisk risk
Viktneigång 2-4 kg	Viktneigång 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: Destruktion 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.

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Lastbilschaufför, Snusar, motionerar inte, nästan aldrig alkohol.

Simplexretinopati + maculaödem.
Neuropati med nedsatt känsel i fötterna och tidigare sår. Ingen känd hjärt-kärlsjukdom.

T Metformin	500 mg	2x2
T Simvastatin	20 mg	1 tn
T Enalapril/comp	20/12,5 m	1x1

Ska Bosse behandlas med insulin?
I såfall vilken regim?
”Insulatard till natten?”

Bltr	150/85
BMI	30

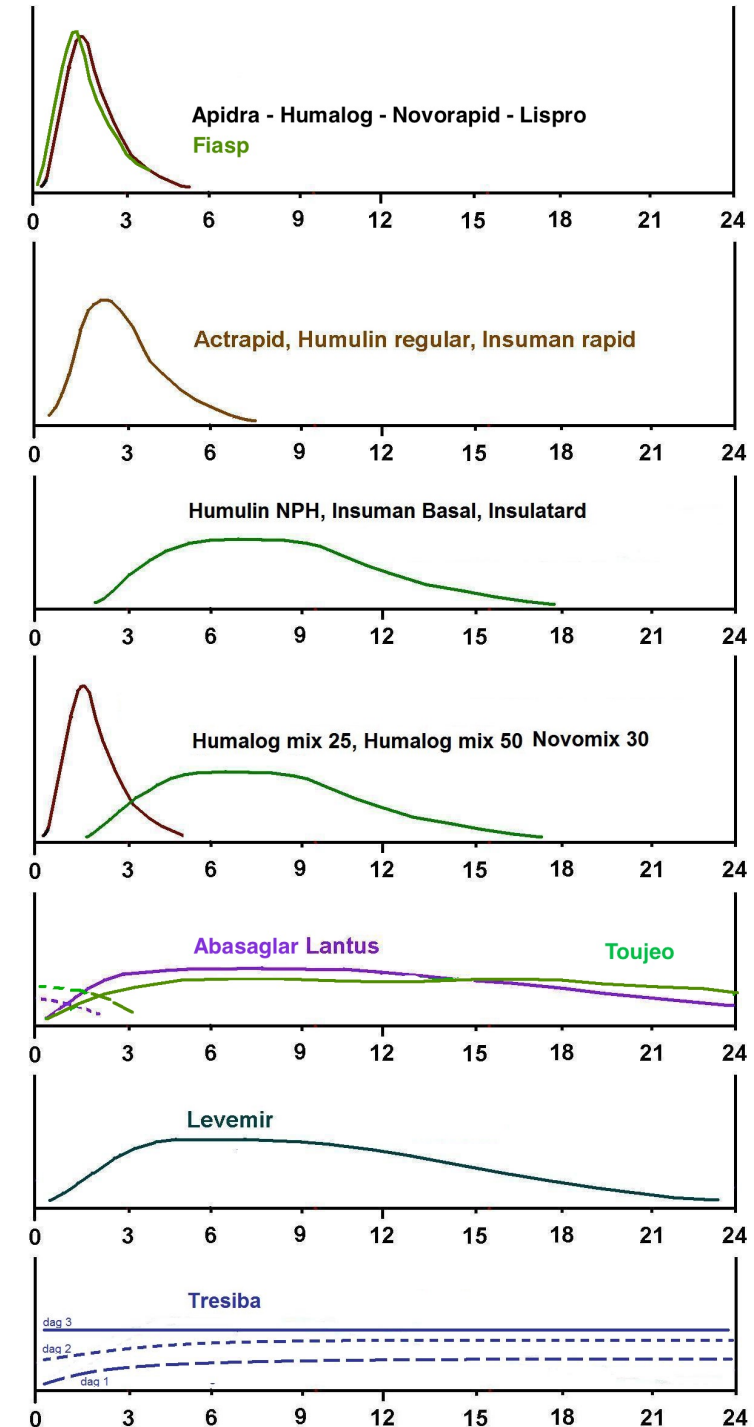
HbA1c	80	(mP-Glu 12,5)
S-Kol	5,5	
TG	3,2	
HDL	0,93	
LDL	3,2	

S-Na	132
S-K	5,4
S-Krea	145
eGFR	45
U-alb/krea	43

Insulinerna

Vad man måste veta?

1. Insulinernas effektkurvor (1E=1E)
2. Blodsockerkurvor - när är blodsockret högt?
3. Kolhydratintag - när och hur mycket?



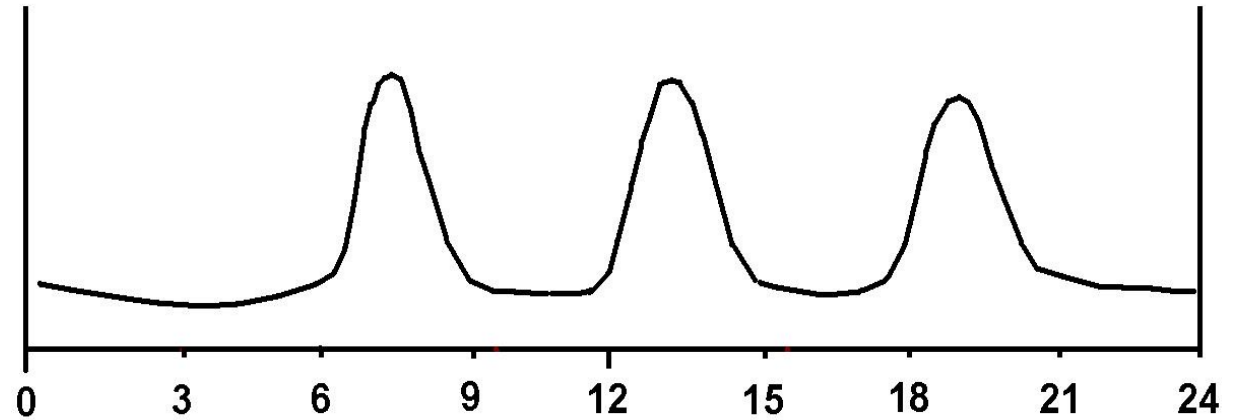
Bosse 53 år

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

En hel del alkohol på helgerna

TYP 2

Blodsocker



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.

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 symptomgivande 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.

Ulla 71 år

- Typ 2 30 år. Svårt generaliserat ångestsyndrom med panikinslag, NSTEMI PCI med efterföljande njursvikt.
 - Nu demensutveckling. Frisk make med på besöket.
 - Besök HbA1c 101 medel-P-Glukos 15 mmol/l
 - Stabil vikt. Äter regelbundet. Inga mätvärden.
 - Insuman Basal 80+0+15. Sköter sitt insulin själv. Vill inte ha HSV/HT.
-
- Vad ska vi hitta på ?

HbA1c CONVERTER

Enter HbA1c or glucose below and push enter/go, and it will be converted to all other standards.

Blood glucose

mmol/l

mg/dl

HbA1c

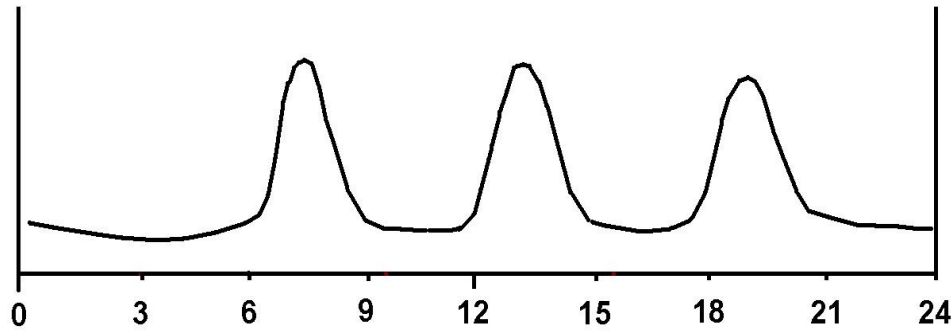
IFCC

Mono-S

DCCT

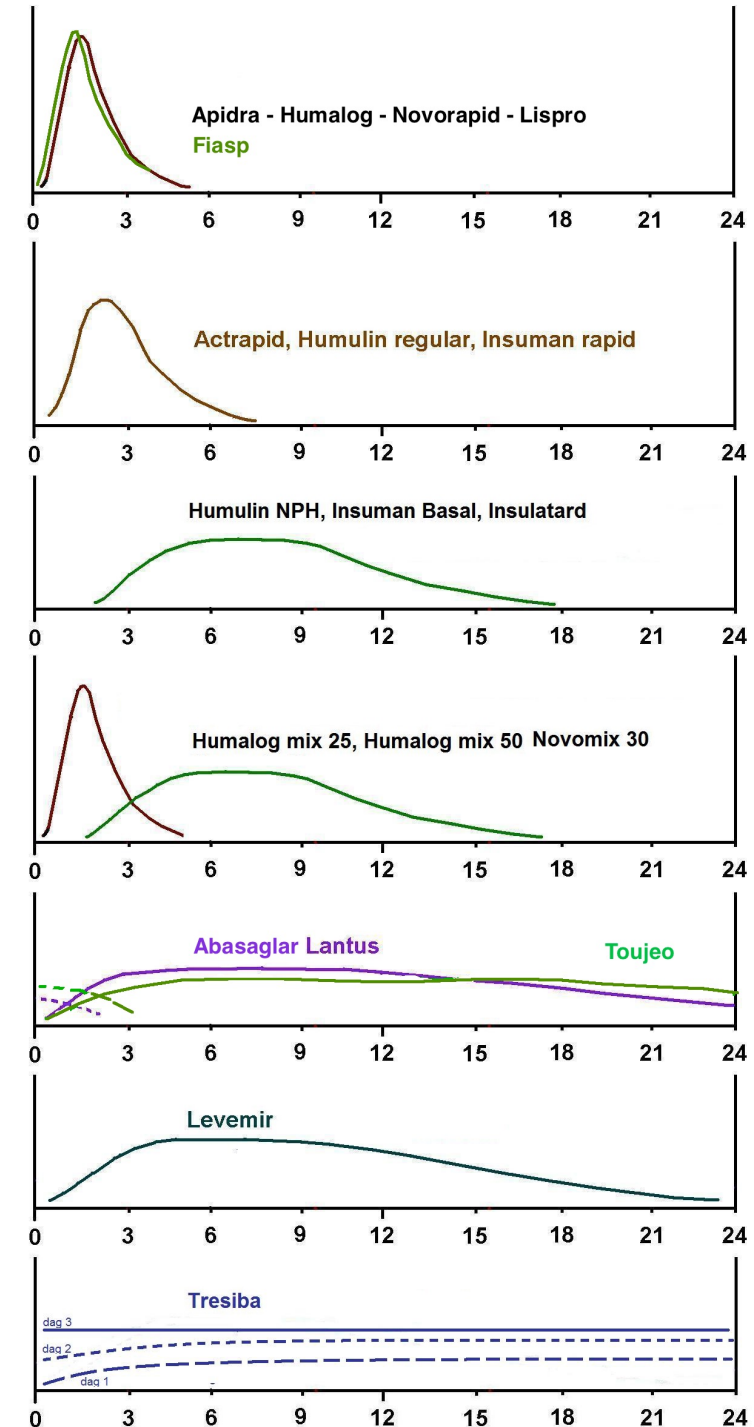
JDS

Insulinerna



Vad man måste veta?

1. Insulinernas effektkurvor (1E=1E)
2. Blodsockerkurvor - när är blodsockret högt?
3. Kolhydratintag - när och hur mycket?





Kostnad 32 kr/dag
Blodsockersticka 2-3 kr/st



Glukosnivån stiger snabbt
(mer än 0,1 mmol/L per minut)



Glukosnivån stiger
(mellan 0,06 och 0,1 mmol/L per minut)



Glukosnivån ändras sakta
(mindre än 0,06 mmol/L per minut)



Glukosnivån sjunker
(mellan 0,06 och 0,1 mmol/L per minut)



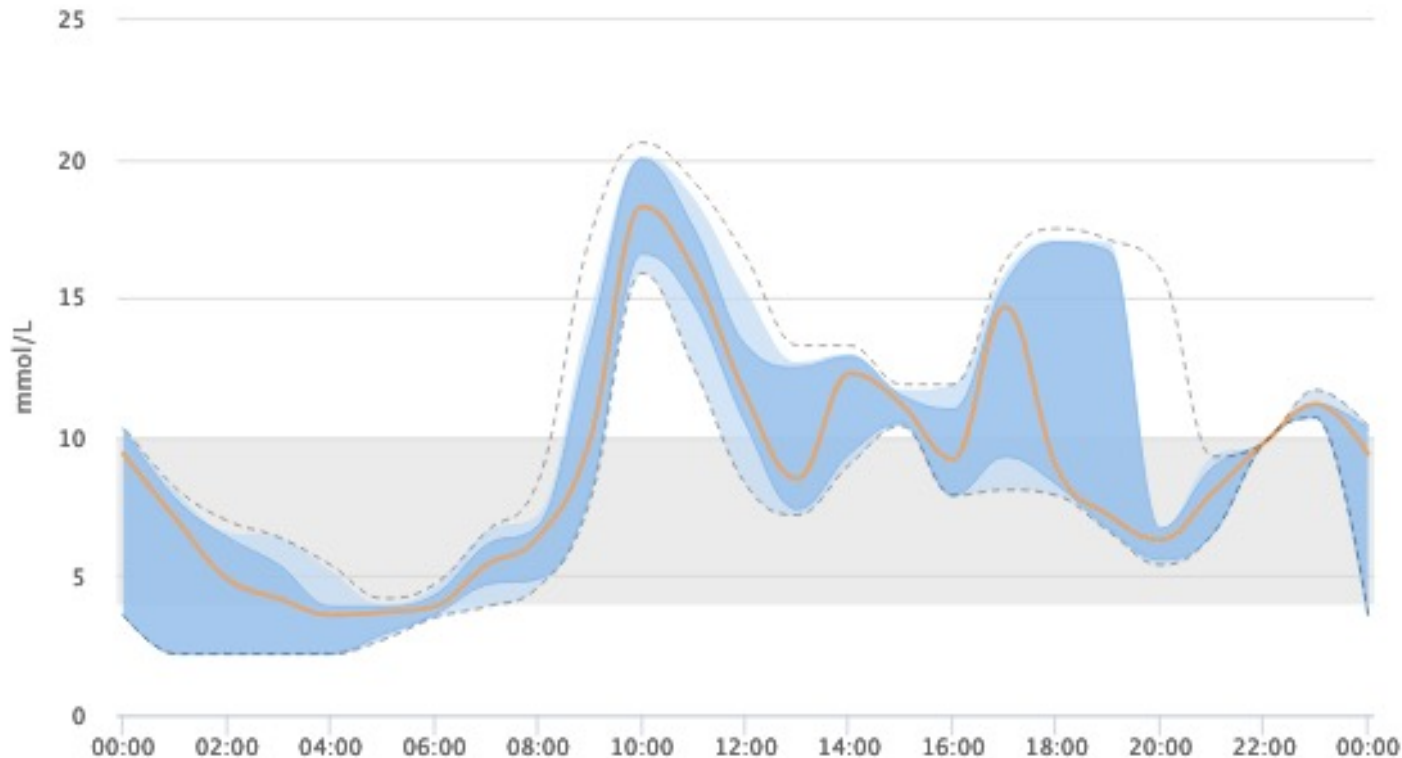
Glukosnivån sjunker snabbt
(mer än 0,1 mmol/L per minut)

Ulla 71 år

- Får en Libre på mottagningen. Ska scanna 3 gånger per dag. Maken ska påminna.

Ulla 71 år

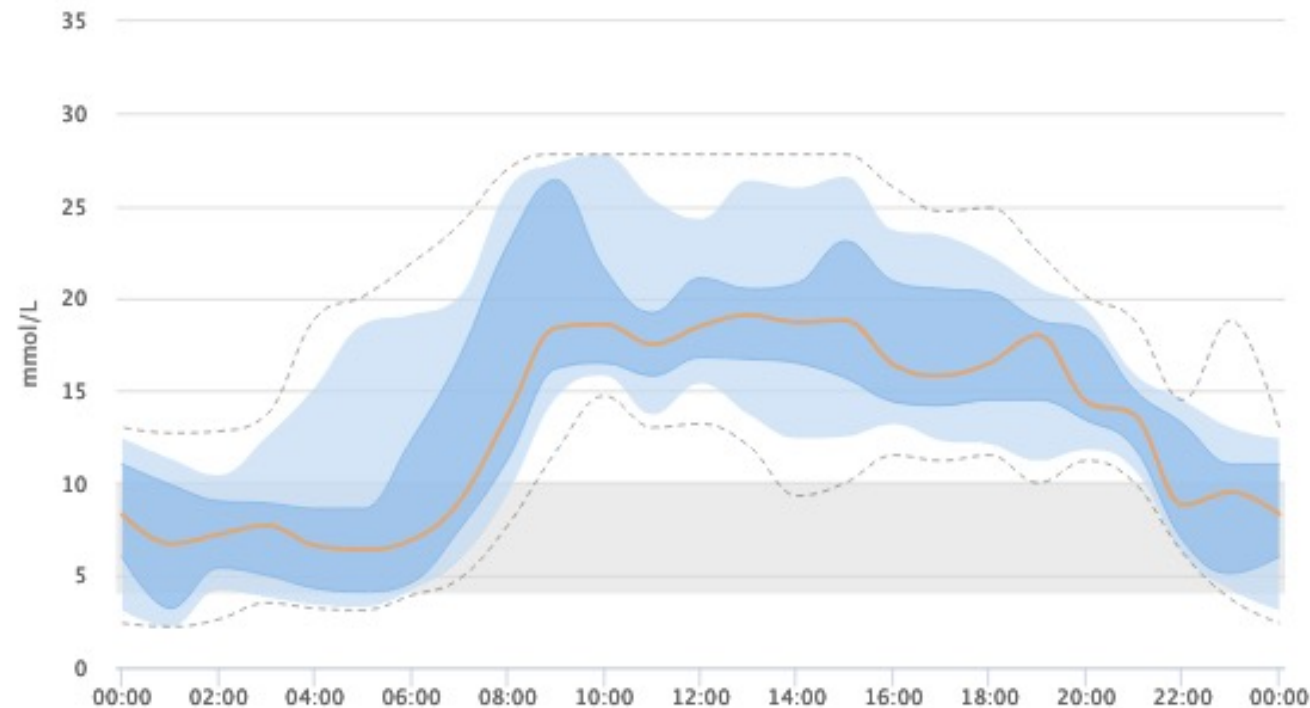
- Inlagd en vecka senare pga infekterad tumme. HBA1c 117 och vi scannar henne under 3 dagar under vårdtiden.
- Insuman Basal 80+0+15



Medelvärde 9,5

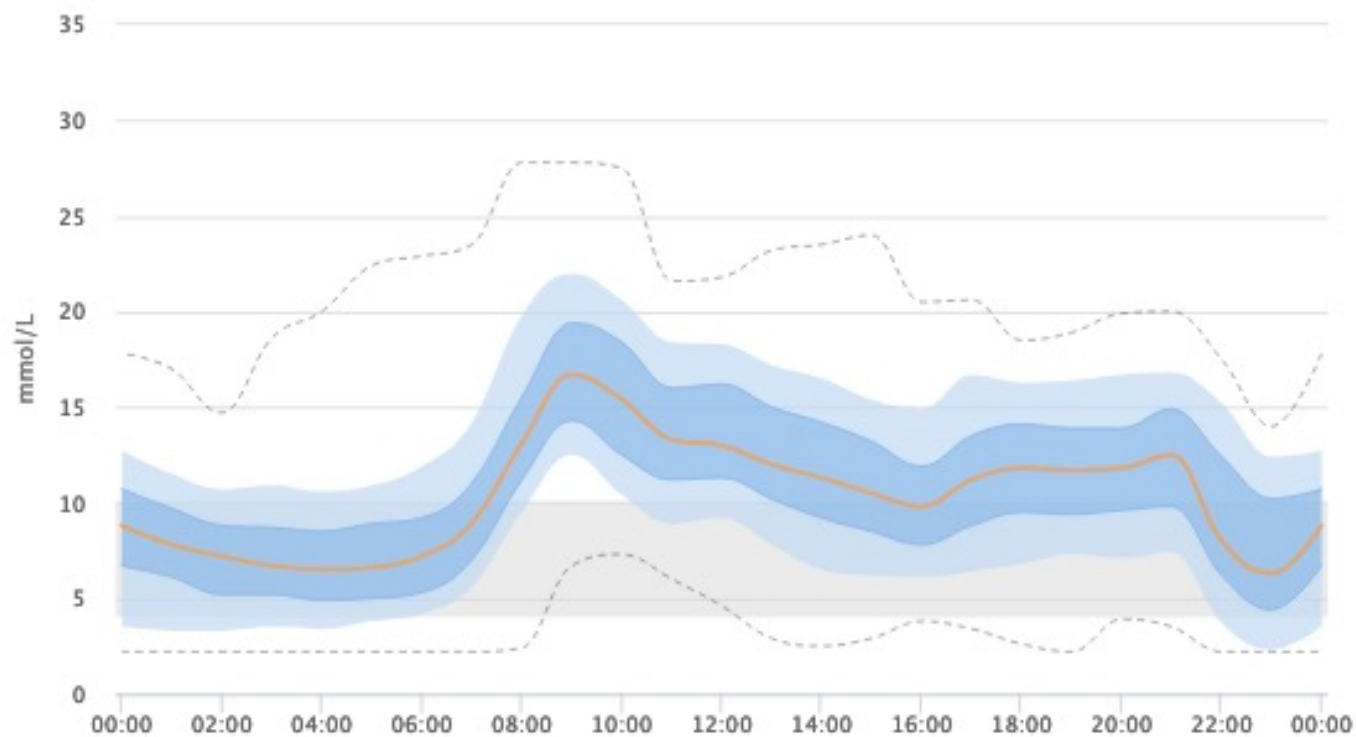
Ulla 71 år

- Vårdplanering till korttid och hjälp med insulin och Libre.
- Tar bort kvälldosen och får endast 80 E till frukost.



Ulla 71 år

- Hemtjänst en gång per dag som ger insulin Insuman basal 50 E samt Insulin Lispro 20 E till frukost. Margareta och maken scannar sedan under dagen.
- HbA1c 67. Inga känningar.



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 symptomgivande 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.

Olle 61 år

Diabetes 12 år. Metformin och Abasaglar till natten (nu 26 E) + Måltidsinsulin vb och tar ofta till frukost och middag.
Hyperlipidemi med god effekt av Atorvastatin.

- HbA1c 46
 - BMI 28.
 - GAD 35 (ref 20)
 - F-C-peptid 0,16
-
- Vilken typ av diabetes är mest sannolik ?

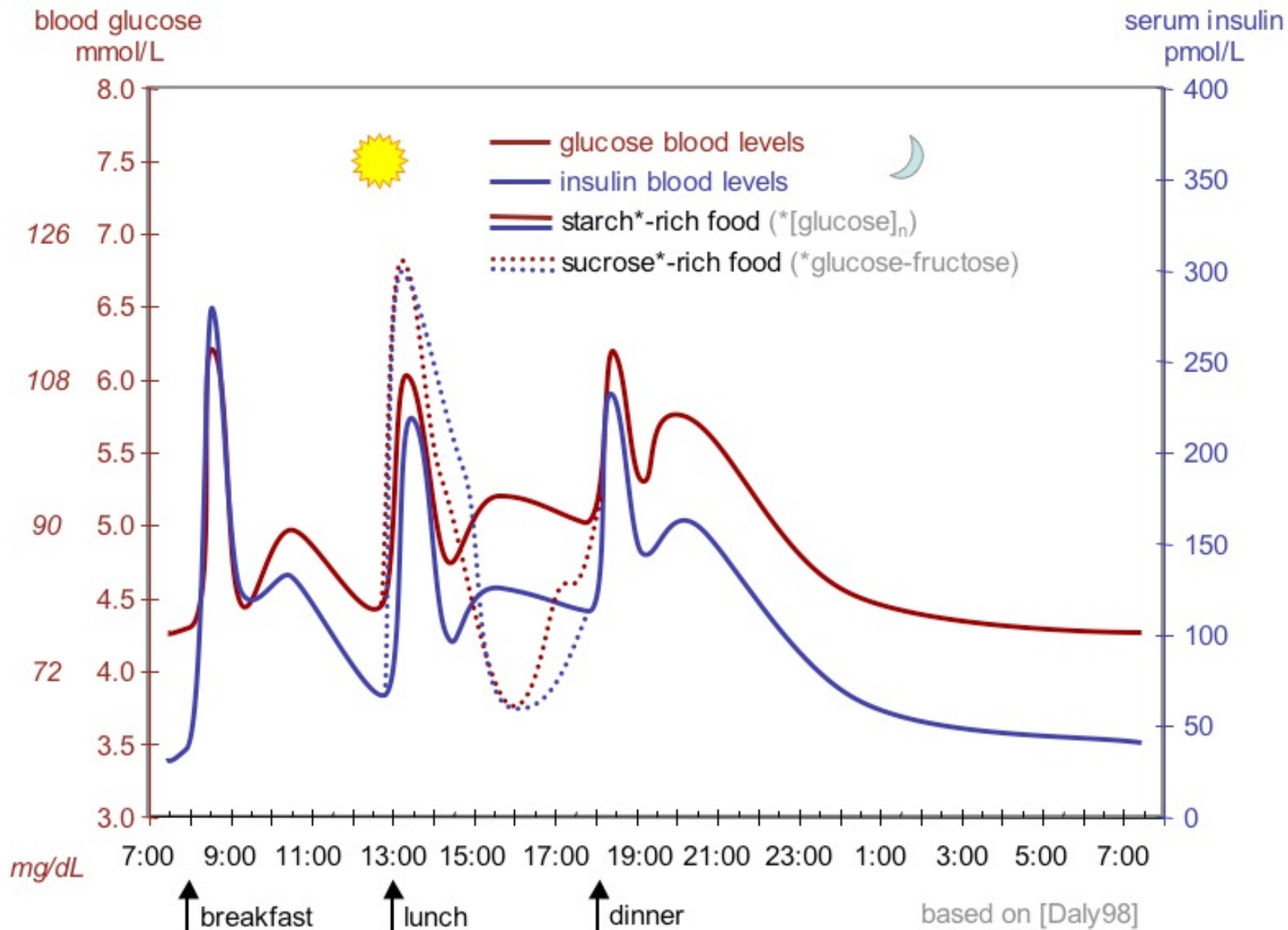
Olle 61 år

Diabetes 12 år. Metformin och Abasaglar till natten (nu 26 E) + Måltidsinsulin vb och tar ofta till frukost och middag.
Hyperlipidemi med god effekt av Atorvastatin.

- HbA1c 46
- BMI 28.
- GAD 35 (ref 20)
- F-C-peptid 0,16
- C-peptid (efter måltid) 1,6

Faste-eller stimulerat C-peptid

- Faste-C-peptid kan vara falskt lågt
 - Vid debut
 - Vid insulinbehandling och/eller hypoglykemi
- "Stimulerat" C-peptid. Icke fastande och samtidigt ett socker över 10.
 - Under 0,2 talar för det talar för "absolut" insulinbrist ?
 - Värdet över 0,6 kan tala för "relativ" insulinbrist ?



Mängden insulin (och därmed C-peptid!) varierar alltså i blodet på en person UTAN DIABETES nästan 8 gånger från fastevärde och ett uppmätt värde efter mat.

Olle 61 år

Diabetes 12 år. Metformin och Abasaglar till natten (nu 26 E) + Måltidsinsulin vb och tar ofta till frukost och middag.
Hyperlipidemi med god effekt av Atorvastatin.

- HbA1c 46
- BMI 28.
- GAD 35 (ref 20)
- F-C-peptid 0,16
- Finns något skäl att ändra?

Klassifikation WHO 2019

1. Typ 1 (10-15%)

Definition: Destruktion 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 (MODY 1-6)

Sjukdomar i pankreas Pankreatiter, 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, kongenitall rubella.

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

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

Ska skiljas från typ 1 eller typ 2 under graviditet

Tack !

Peter Fors ÖL
Alingsås lasarett

peter.fors@diabeteshandboken.se