

Diabetes - AT

Uddevalla
2022-10-21

Peter Fors
Överläkare Alingsås lasarett

peter.fors@diabeteshandboken.se

diabeteshandboken.se 

Jävsdeklaration

- ÖL medicinkliniken Alingsås
- Ordf Terapigrupp diabetes, Läkemedelskommittén i VGR
- Arvoderade föreläsningar (2021-2022):
 - Offentliga och privata vårdgivare
 - Vårdhögskolor (VGR, Uppsala, Skåne, Mälardalen m fl)
 - Distriktsläkarnätverket
 - Astra Zeneca
 - Boehringer Ingelheim
 - Lilly
- Inga uppdrag eller andra ekonomiska relationer med industrin.

Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- Kost och motion ?
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- Äldre och diabetes
- Kortison

Dagens innehåll

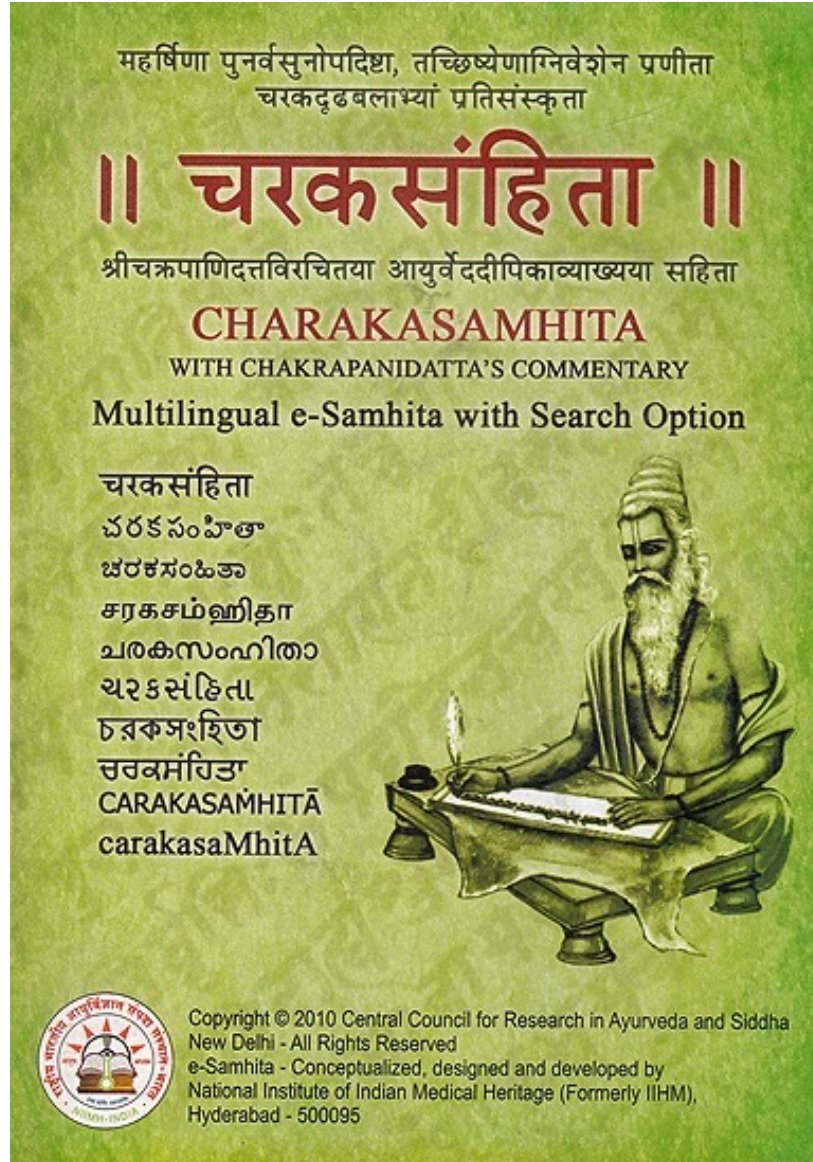
- **Lite historik**
- **Klassifikation**
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- Kost och motion ?
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- Äldre och diabetes
- Kortison

Hinduskulturen

600-talet f Kr CHARAKA SAMHITA



PRAMEHA =
"överskott av
vatten".



PRAMEHA MADHUMEA

(Drog till sig myror och kryp
och "smakade honung")

RAMEHA IKSHUMEA

(utan honungssmak)

Han delade in Madhumea i två undergrupper:

KRISHA (SMAL) Typ1 (?)

- Behandlingen bestod av Energirik mat, Ayurvedisk medicin. Prognosen var dålig och patienterna dog oavsett vad man gjorde.

STHULA (TJOCK) Typ 2 (?)

- Behandlingen bestod i att äta mycket grönsaker och fysisk träning



Dhavantari, the god of Ayurveda

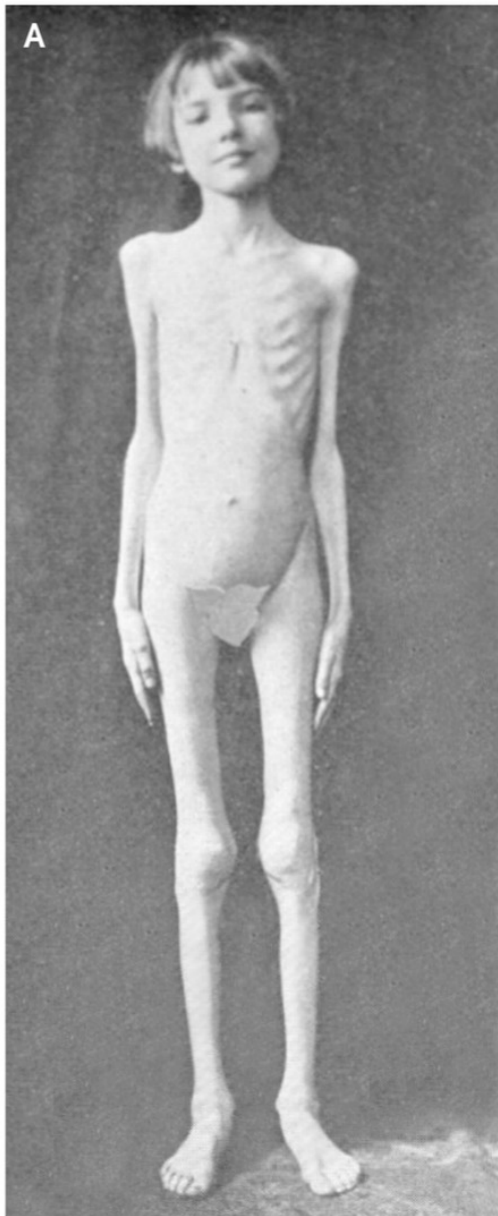
Klassifikation

Början på 1900-talet

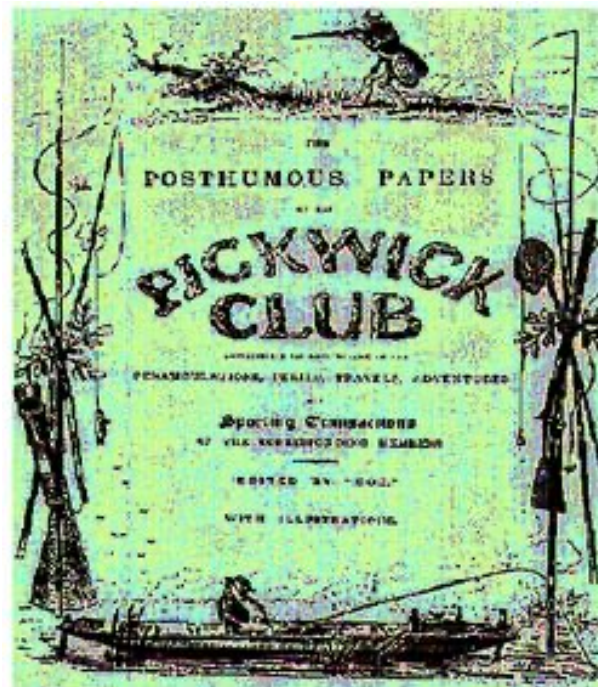
- Svår diabetes - barndiabetes (Typ 1)- barnen dog.
- Lätt Diabetes – vuxendiabetes (Typ 2).
Kost och motion och bantning
- "Medelsvår diabetes".
- "Sekundär" (skada på bukspottkörteln av trauma, inflammation eller cancer)

Förväntade överlevnaden efter diagnos:

- Ett 10-årigt barn ungefär 1,5 år.
- En 30-åring kunde leva 4 år
- En 50-åring i 12 år

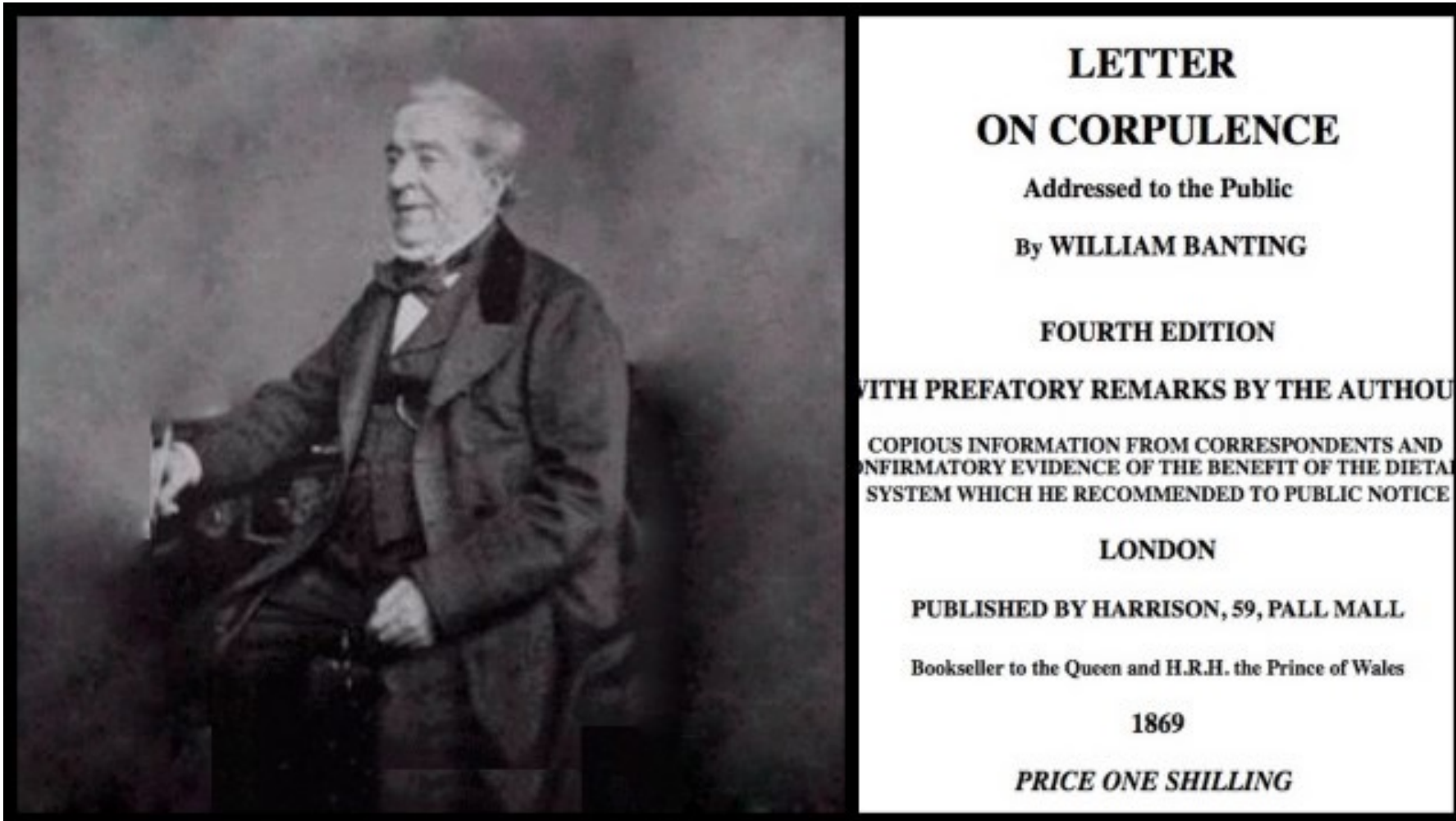


Hur vanligt var Diabetes för
100 år sedan?



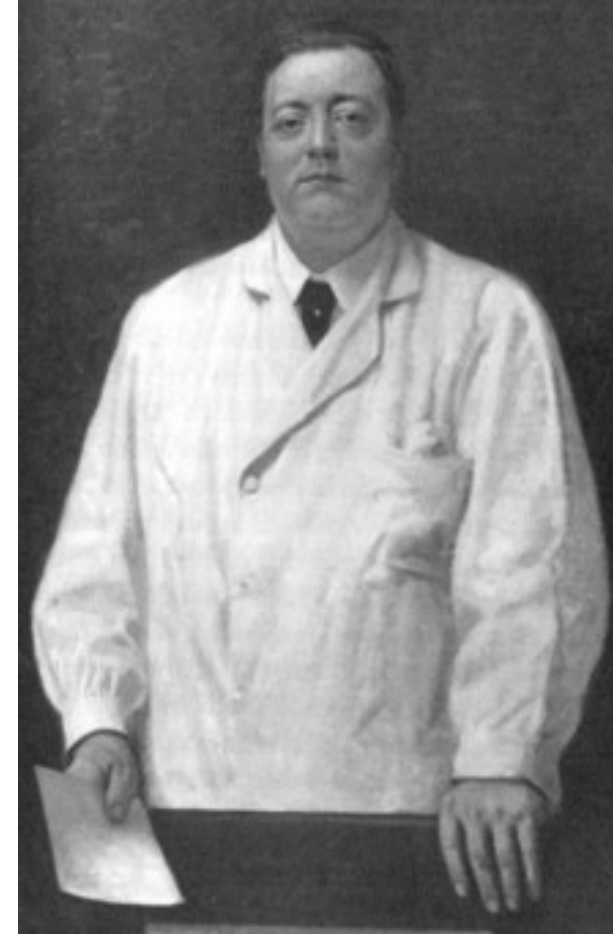
William Banting (1796-1878)

Uppfann "bantningen"



Karl Petrén's fettkost 1912

- 85% fett
- Proteinrikt
- Kolhydratfattig (kål)
- Alkohol (innehåller energi och sänker blodsocker)
- (Opium)
- Ökade överlevnaden 3-6 år med hopp om bot !!! SOM VAR PÅ GÅNG?





NICOLAE C. PAULESCU

**Nobel Committee recognized
in 1969 his merits: The TRUE
DISCOVERER OF INSULIN !!!**

- Troligen var en rumänsk forskare Nicole Paulesco först med att framställa ett ämne han döpte till pancrein. Men han lyckades aldrig framställa något läkemedel som kunde produceras i tillräcklig mängd.



Fredric Banting
1891–1941

Best, Banting och hunden Marjorie



- Våren 1921 hade man framkallat diabetes hos hunden Marjorie genom att ligera av ductus pankreaticus.
- Den nekrotiserade pankreas opererades ut och man kunde utvinna ett extrakt som kunde hålla hunden vid liv.

5.00 PM dog in good condition⁴⁷
 Aug 7 - 12 midnight (Aug 6 - 7th)
 Blood sugar - .43
 Vol. urine from 2 PM till
 12 midnight - 175 C.C.
 (The last 80 C.C. being catheter specimen
 separate sugar estimation)
 10 hour total sugar - 3.36g
 " " Nitrogen - 1.20g
 g : N ratio 2.8
 ① 8 C.C. Isletin given
 1 A.M. Blood sugar - .37
 no urine obtained by catheter
 dog about same - stands up and
 walks about. Has not vomited
 since yesterday aft.
 ② 8 C.C. Isletin given.
 2 A.M. Blood sugar .33
 ③ 8 C.C. Isletin
 3 A.M. Blood sugar .29
 ④ 8 C.C. Isletin
 4 P.M. Blood sugar .21
 The extract of Aug. 1 and the

I "studieprotokollet" kan
 man utläsa hur
 blodsockret sänks
 alteftersom mer ISLETIN
 injiceras.





Den som egentligen löste problemet med att framställa tillräckliga stora mängder insulin var en James Collip, en ung kemist som kopplades till gruppen

Han lyckades utvinna insulin från bukspottkörtlar genom rätt koncentration alkohol som inaktiverar det trypsin som bildas i bukspottkörteln utan att förstöra insulinet.

Man hade nu tillgång till tillräckligt mycket insulin för att pröva det på människor.



På Universitetssjukhuset i Toronto låg en 14-årig pojke. Döende i en ketoacidosis...

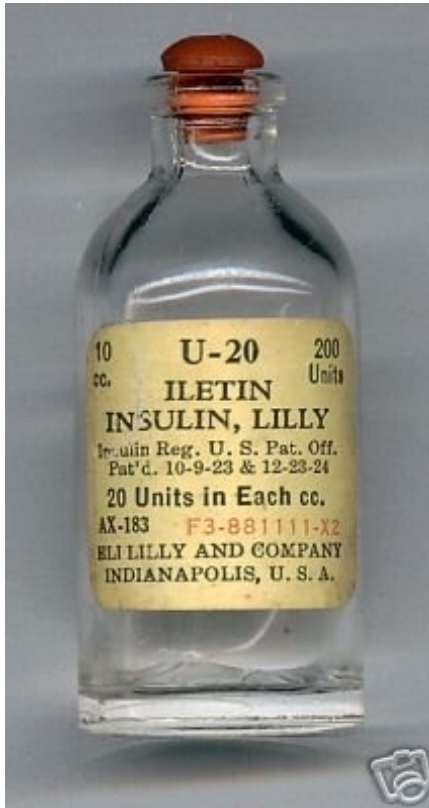
11 januari 1922

**Leonard Thompson, 14 år.
Först i världen att få insulin.**

**Leonard blev 33 år och dog i
tuberkulos**



LEONARD THOMPSON
First patient to receive insulin in
Toronto.

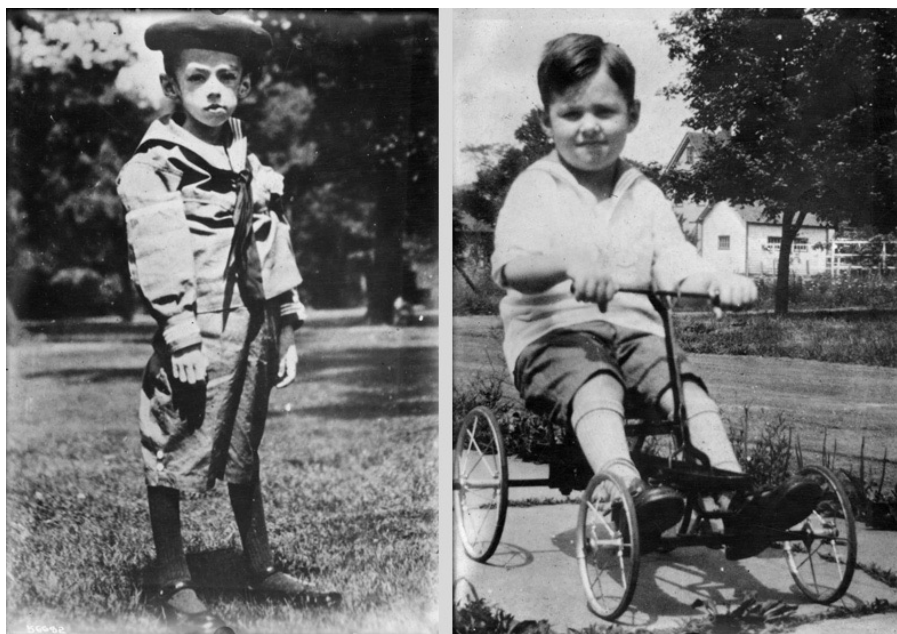


Man valde att ta patent och sedan släppa det fritt för en dollar.

Först ut var Lilly Läkemedel i Indianapolis som köpte upp slaktavfall från kor och grisar och påbörjade masstillverkning av insulin

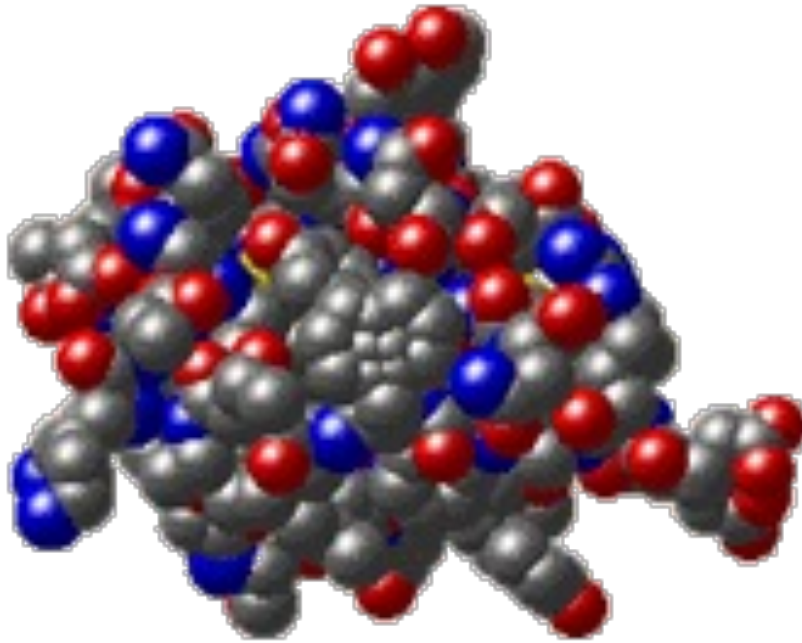


Jag är en fet pojke
igen och mår bra
och jag kan klättra
i träd.”



DEAR DR. BANTING,
I WISH
YOU COULD COME TO
SEE ME. I AM A FAT
BOY NOW AND I FEEL
FINE. I CAN CLIMB A TREE.
MARGARET WOULD
LIKE TO SEE YOU.
LOTS OF LOVE FROM
TEDDY RYDER

Insulin
C₂₅₄H₃₇₇N₆₅O₇₆S₆

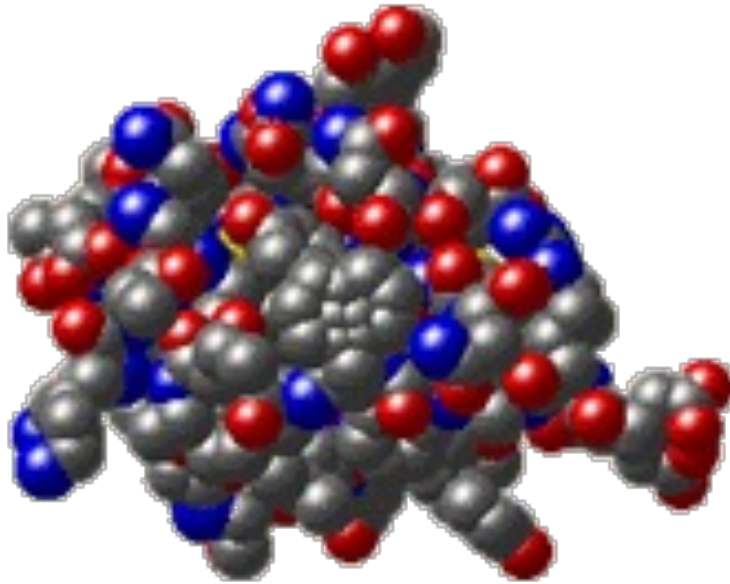


51 aminosyror

Hur dosera
insulinet?

Hur
styrkebestämma
ett ämne som man
inte kunde
molekylstrukturen
på?

Insulin
 $C_{254}H_{377}N_{65}O_{76}S_6$



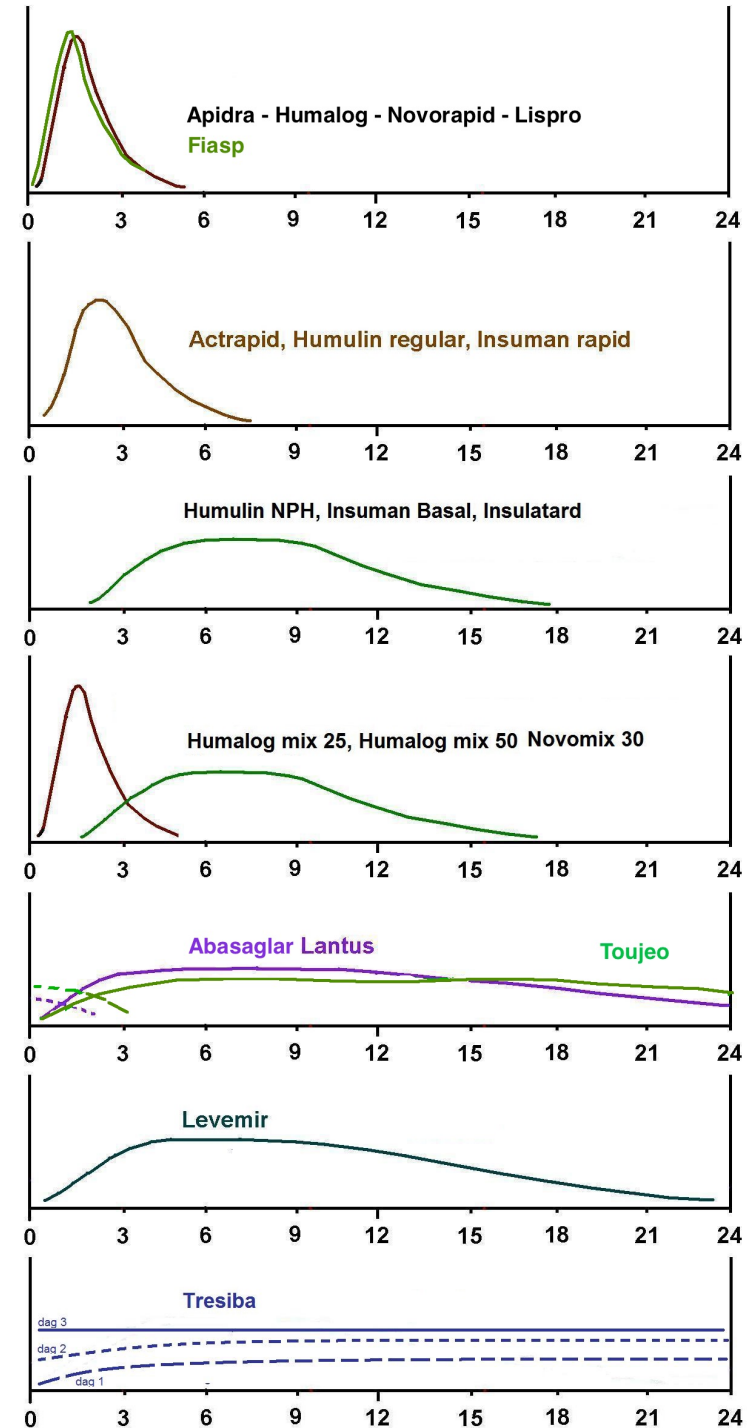
Man testade på
kaniner

1 INTERNATIONELL ENHET definierades som
den mängd insulin som behövdes för att
försätta ett halvt kilo KANIN (1 pound = 453 g) i
insulinkoma

Insulinerna

- Halveringstiden vid intravenös infusion är 6 minuter !!!
- Men insulin ges subcutant

1 E = 1 E



Agneta 45 år

Diabetes för ett år sedan. Insatt på Metformin 2,5 g med initialt god effekt när hon också drog ner på kolhydraterna. Nu besviken då blodsockret stiger fast hon dragit ner ytterligare på maten, tränat mer och gått ner 5 kg i vikt. BMI 24, HbA1c 72. Känner sig misslyckad då hon tycker hon gjort allt hon blivit tillsagd men mår bara sämre och ligger alltid högt i socker så hon har slutat mäta.

- Medelsvår diabetes?
- Hypoteser om hennes blodsockerkontroll ?
- Vad vill du ha för mer information ?
- Annan behandling ?

Fall 1 Agneta 45 år (02)

Vad vill du ha för mer info?

- Hb 132, P-Glucos 14
- Na 132, Kalium 5,1, Krea 63
- TSH 0,92, fritt T4 15
- GAD 823
- C-peptid 0,21
- Blodsockerkurva (3 dagar):

Före Frukost	Efter Frukost	Före Lunch	Efter lunch	Före middag	Efter middag	Till natten
8-11	13-16	13-14	11-17	8-12	14-16	10-15
1 smörgås kaffe		Sallad vatten	Promenad	Lagad mat lättöl		

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, kongenital rubella.

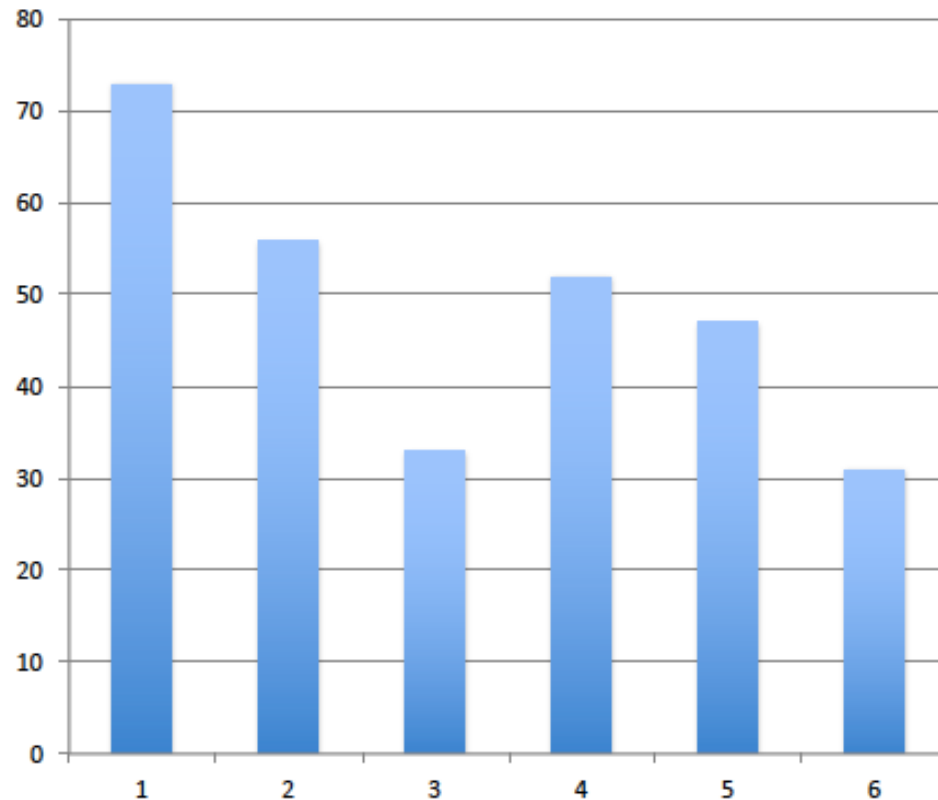
4. Graviditetsdiabetes (1-2% av alla graviditeter)

Definition: Debut (eller upptäckt) av diabetes eller nedsatt glukostolerans under graviditet.
Ska skiljas från typ 1 eller typ 2 under graviditet

AK Sensitivitet



Resultat autoantikroppar



1 IA-2A 73%

2 GAD-Ak 56%

3 IAA 33%

4 ZnT8RA 52%

5 ZnT8WA 47%

6 ZnT8QA 31%

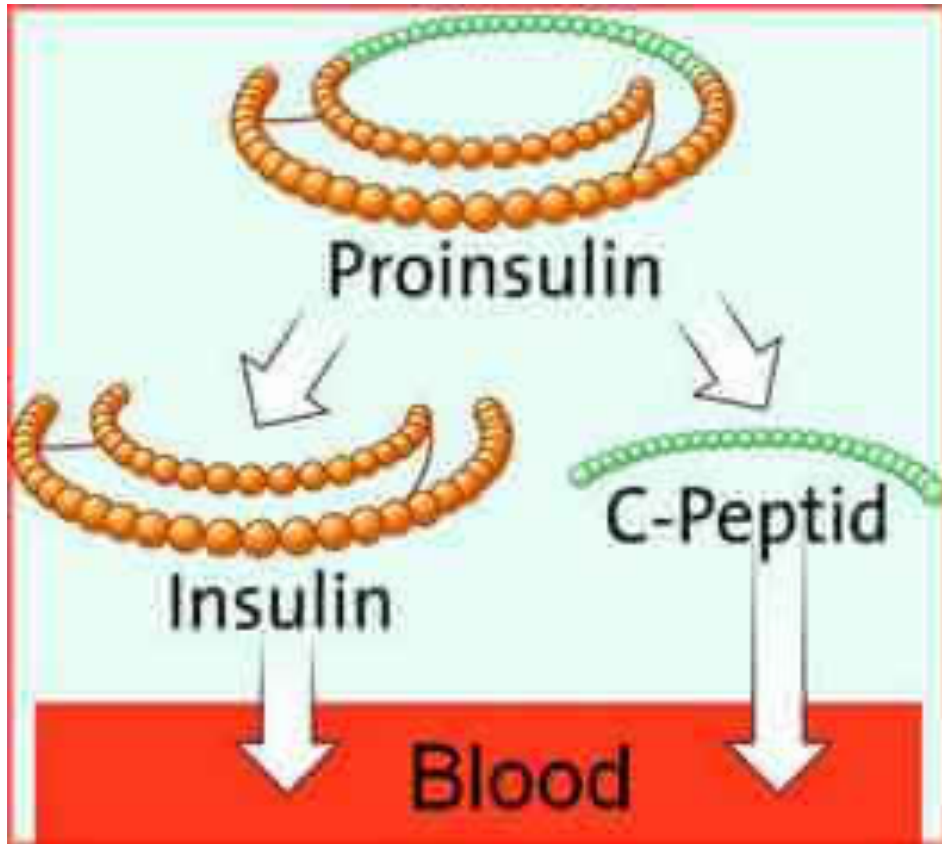
GADA/IA2A 87%
+ IAA 89%
+ ZnT8A 94%

GAD Specificitet

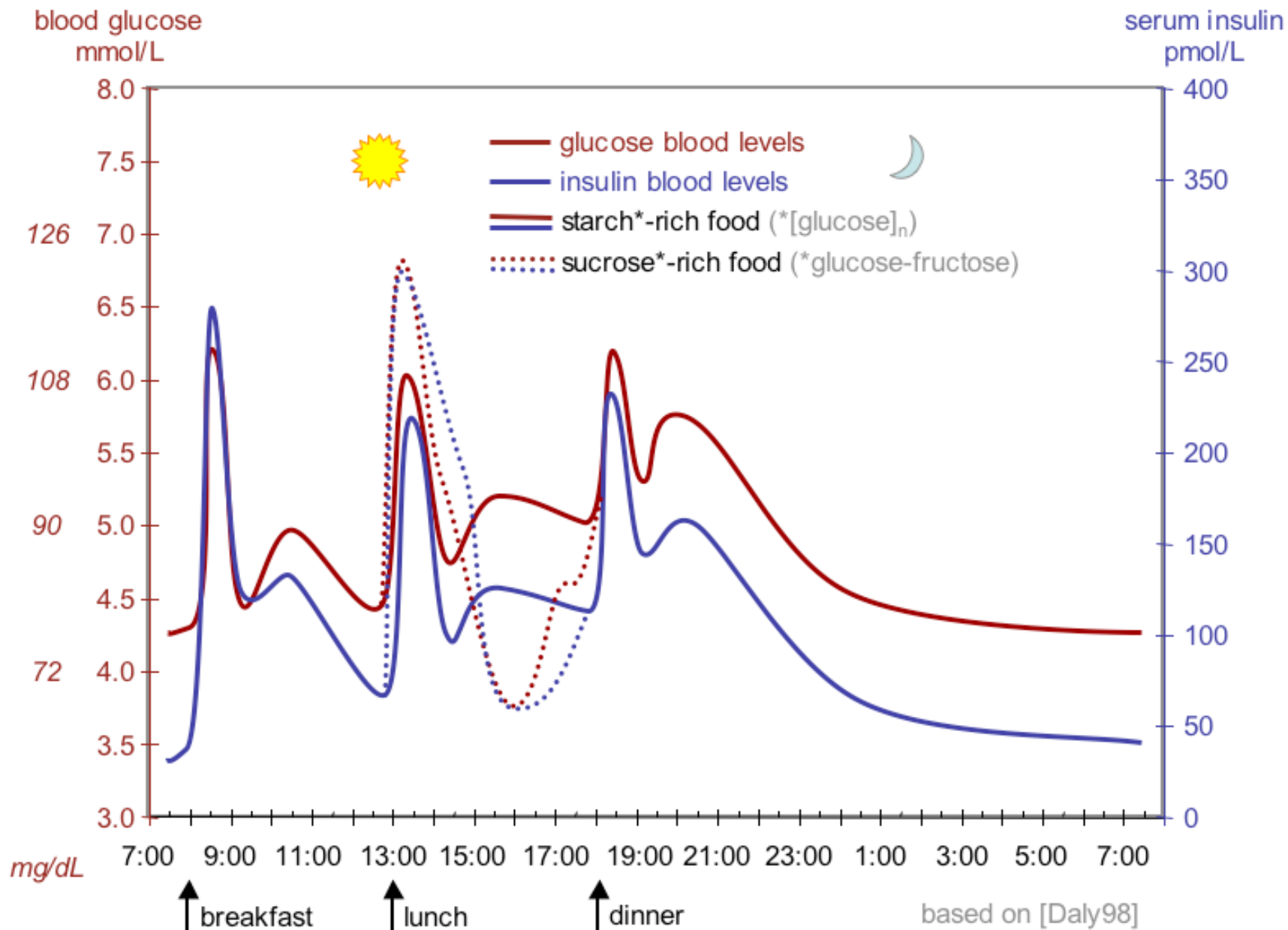
Typ	Antal	Frekvens	Individer
Typ 1	50 000	60%	30 000
Typ 2	500 000	1%	5 000
Ej diab	10 miljoner	1%	100 000

- Fler friska som har GAD än diabetiker !!!
- GAD en dålig riskfaktor för utveckling av typ 1.

Vad är C-peptid och hur varierar det över dygnet på en frisk människa



- För varje insulinmolekyl som frisätts frisätts också en C-peptid
- Insulin har en halveringstid i blodet på 6 minuter. C-peptid har en halveringstid på 30 min.
- Om vi mäter S-Insulin speglas endast den mängd insulin som frisätts de senaste minuterna.
- C-peptid däremot avspeglar den mängd insulin som frisätts den senaste halvtimmen till timmen.



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.

Exempel Olle 61 år

Klassifikation?

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)
- Faste-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 0,3 talar för det talar för "absolut" insulinbrist ?
 - Värdet över 1,0 kan tala för "relativ" insulinbrist ?

Patogenes typ 1

- Betacellsdestruktion ?
- GAD, ICA, IA-2A (sensitivitet/specificitet?)
- C-peptid ?

Krävs också en klinisk misstanke:

- **Utveckling mot katabolism (stigande HbA1c och sjunkande vikt).**

Matilda 18 år (1)

- Söker på VCT för buksmärtor. Random P-Glukos 12 som omkontrolleras 11,7. Opåverkad.
- Remitteras subakut (telefon) till oss.
- HbA1c 48, P-glukos på mottagningen 6,1
- Lite rund men har redan ändrat kost och börjat på gym. Har bestämt sig för att klara det med kost och motion...
- Mor hade gravdiabetes och tablettbehandlad
- Morbror med kostbehandlad diabetes
- Mormor med högt blodtryck och diabetes på senare år
- ???

Matilda 18 år (2)

- Får en blodsockermätare.
- C-peptid 0,45. GAD, IA-2A och ICA neg.
- Telefon så ligger hon fastande 4-5 och efter måltid 4-8. Har börjat äta sunt. Gått ner 3 kg i vikt. Börjat på gym.
- Vid pizza stiger hon till 13
- Metformin ???

Matilda 18 år (3)

- 6 mån. HbA1c 38. Mäter inte blodsocker. – 4 kg
- 12 månader HbA1c 37 Mäter inte blodsocker. – 8 kg
- Har en morbror som fick diabetes när han var 18 år men klarat sig på kost och motion.
- Har hon diabetes ? Vilken typ ?

Matilda 19 år (4)

- Gentest visat MODY 2 (Glukokinasdefekt)
 - Vad säger vi till mamma och mormor ?
 - Metformin ?
-
- Gravid. Får en CGM. Kan sticka upp till 12 efter måltid men fastevärden bra.
 - Behandling?

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, kongenital 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

MODY 1-3

- Mutation i generna HNF1A och HNF4a (fd MODY 1 och 3) är de vanligaste formerna. De beror på en nedreglering av insulingenen och medför en successivt sämre insulinproduktion. med åren. Initial behandling med kost och SU-preparat. Senare i livet insulin.
- Glucokinasdefekt (fd MODY 2) innebär att "termostaten" i bukspottkörteln är felställd och börjar frisätta insulin vid högre blodsocker än hos friska. Om kostbehandling inte räcker till kan SU eller repaglinid övervägas. Insulinproduktionen avtar inte med åren och den är inte förknippad med diabeteskomplikationer.

... fler Monogena former

- HNF1B är mycket sällsynt och medför oftast samtidigt njurproblem (njuragenesi eller polycystisk njursjukdom)
- Övergående Neonatal diabetes (KCNJ11 And ABCC8 Mutation). debut inom 4 veckor efter förlossning. Övergående med recidiv i tonåren.
- Maternally Inherited Diabetes and Deafness (MIDD) beror på en mutation i mitokondrieDNA och ärvs från mor till barn. Som namnet antyder samtidig diabetes och dövhet.

Hur vanligt är MODY/monogen diabetes?

- 1-6% av pediatriiska diabetespopulationen i Storbritannien (Shepard, Diabetes Care 2016).
- 3/100 (3,6%) vid debut hos unga vuxna (Shields, Diabetes Care 2017).
- Prevalens 1/280 (0,36%) av samtliga diabetiker med europeisk bakgrund i Australien (Med J Aust. 2017 Oct 16;207(8):344-347).

Matilda 19 år

- Vad betydde diagnosen för henne
- För mor med ”gravdiabetes” och är tablettbehandlad
- Morbror med kostbehandlad diabetes
- Mormor med högt blodtryck och diabetes på senare år

När misstänka?

- Insjuknande med atypiskt förlopp, exempelvis stabil mild fastande hyperglykemi som inte progredierar hos en ung person utan förekomst av antikroppar.
- Gravdiabetes som inte försvinner efter partus
- Påtaglig ärftlighet hos en förälder och en förstagrads släkting till den föräldern

Utredning

- Fastande plasmaglukos
- HbA1c
- Oral glukosbelastning (kan övervägas vid påtaglig misstanke trots normalt glukos och HbA1c)
- Fastande C-peptid
- Antikroppsanalyser: GAD, IA-2A, ZnT8

Provtagning

Royal Devon & Exeter Hospital Exeter i England.

- Remissen Genetic test Referral Forms som kan laddas ner ska vara ifylld.
- Helblod 5 ml i EDTA-rör (ocentrifugerat, rumstemperatur eller fruset)
- 1500.- kr till 8000.- kr

Prover kan också skickas till Malmö

- Vid riktad diagnostik, det vill säga hög sannolikhet för mutation i HNF4A, GCK eller HNF1A (tidigare benämnda MODY 1, 2, 3).
- Helblod 5 ml i EDTA-rör (ocentrifugerat, rumstemperatur eller fruset).
- 1100.- till 7000.-

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 (?)

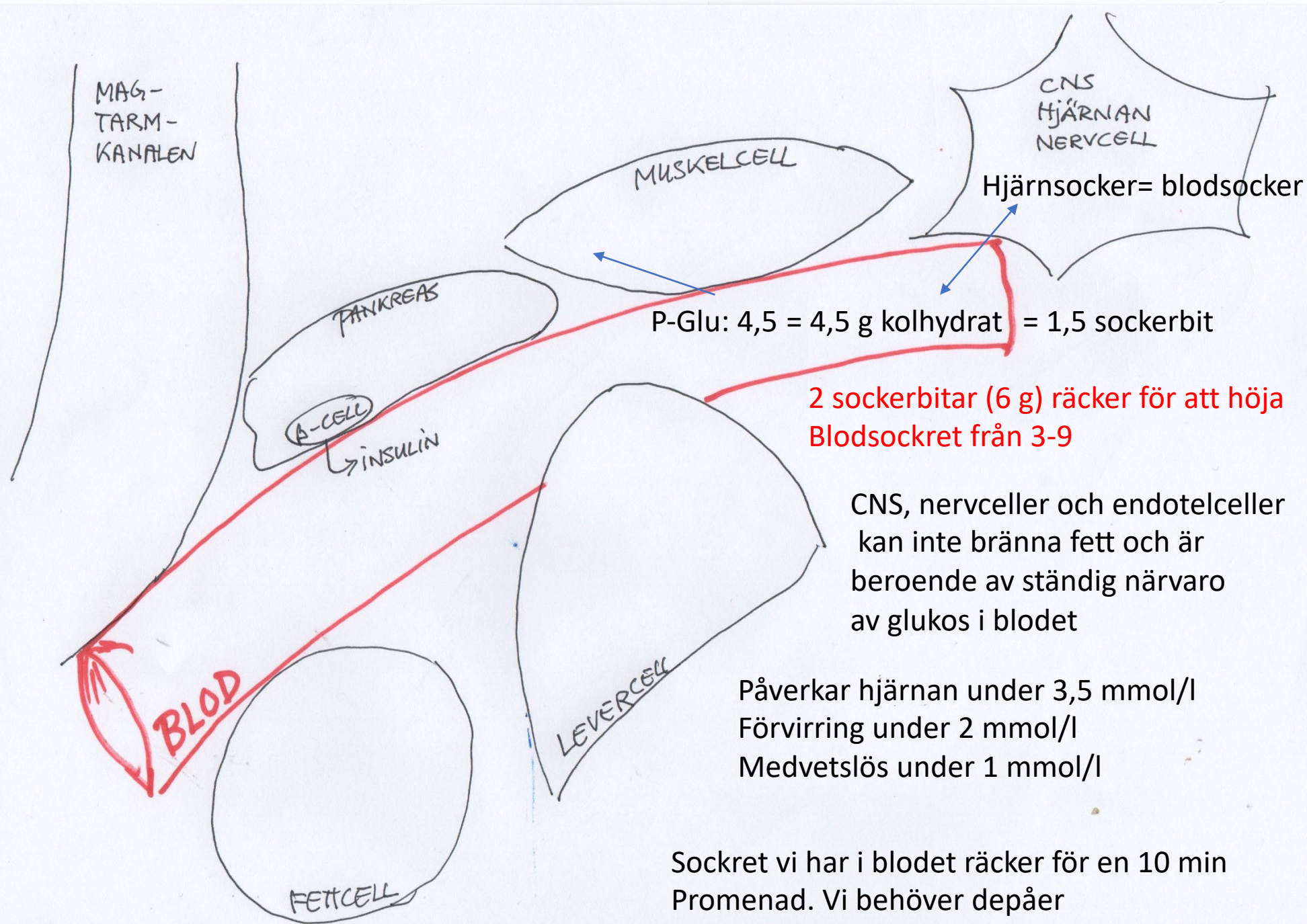
Infektioner: Cocksackie, CMV, kongenital rubella.

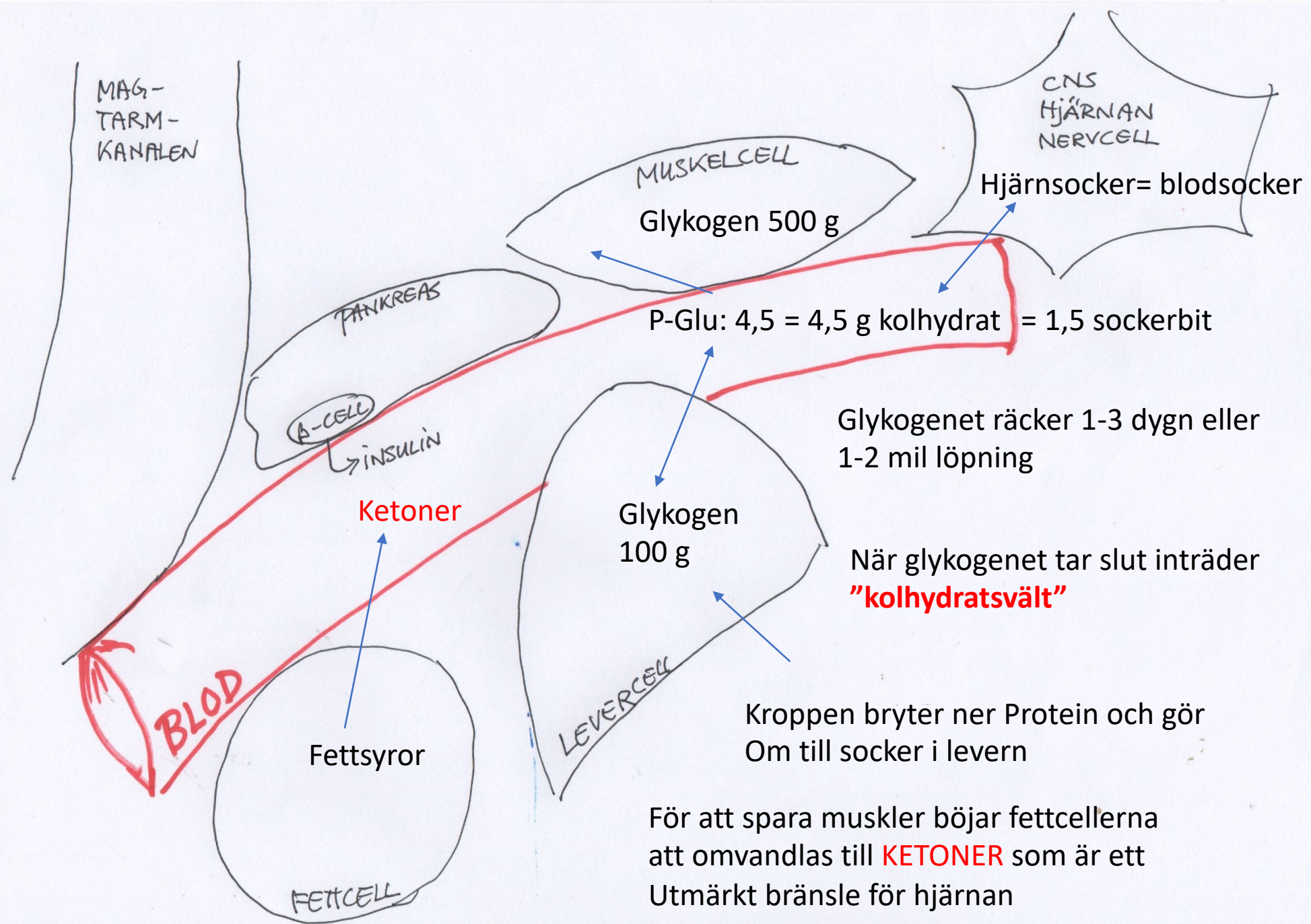
4. Graviditetsdiabetes (1-2% av alla graviditeter)

Definition: Debut (eller upptäckt) av diabetes eller nedsatt glukostolerans under graviditet. Ska skiljas från typ 1 eller typ 2 under graviditet

Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- **Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret**
- **Principer för insulinbehandling.**
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- Kost och motion ?
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- Äldre och diabetes
- Kortison

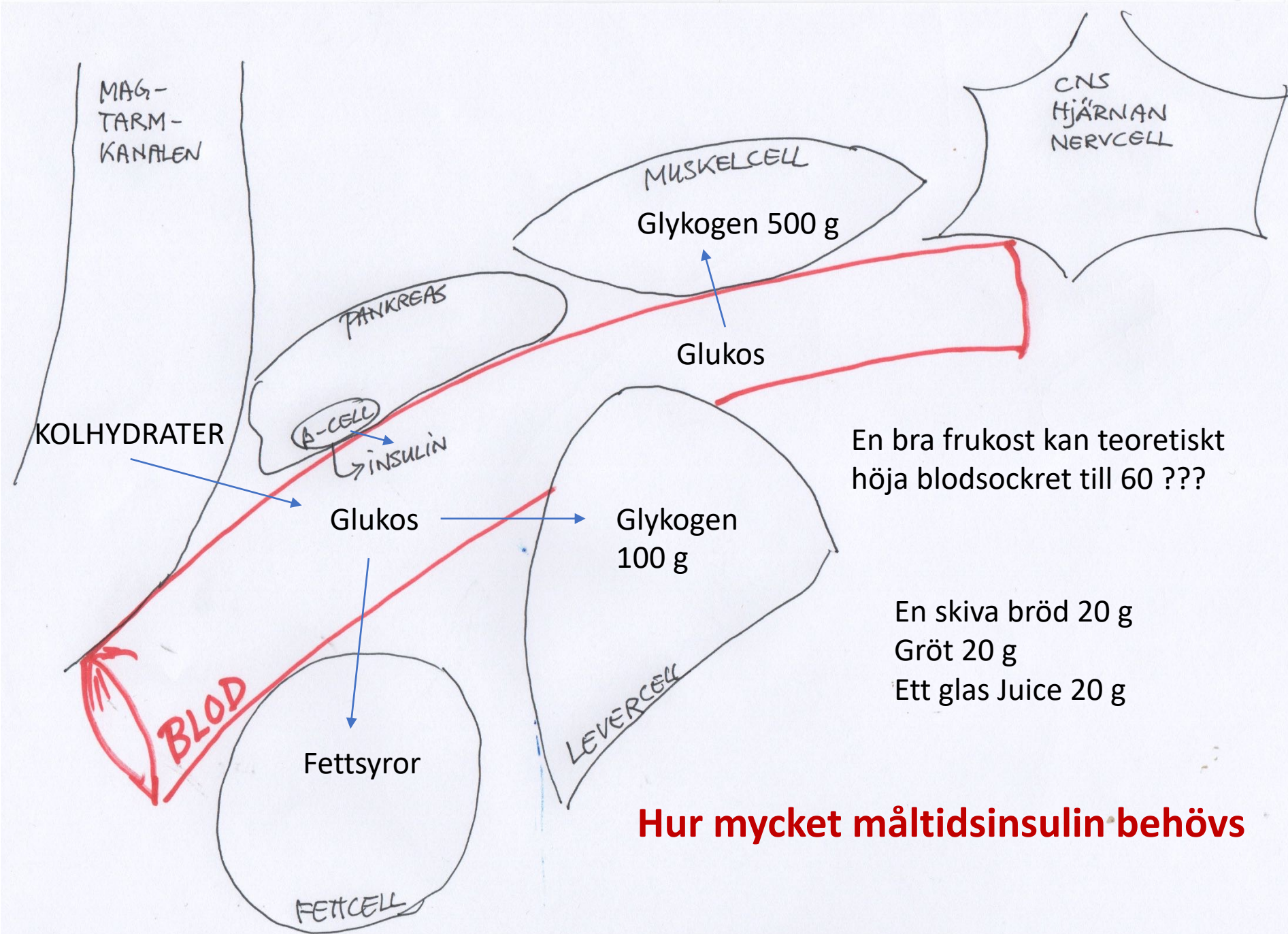




Vad händer när vi äter ?

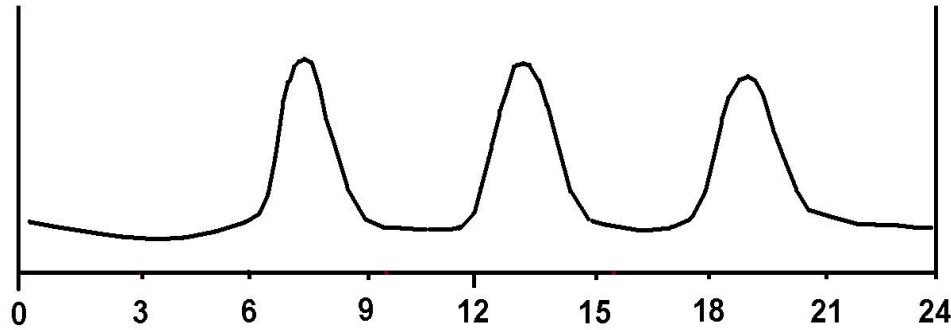
Energiinnehållande födoämnen:

- Kolhydrater
 - Protein
 - Fett
-
- Det är främst kolhydraterna som höjer blodsockret och kräver insulin.



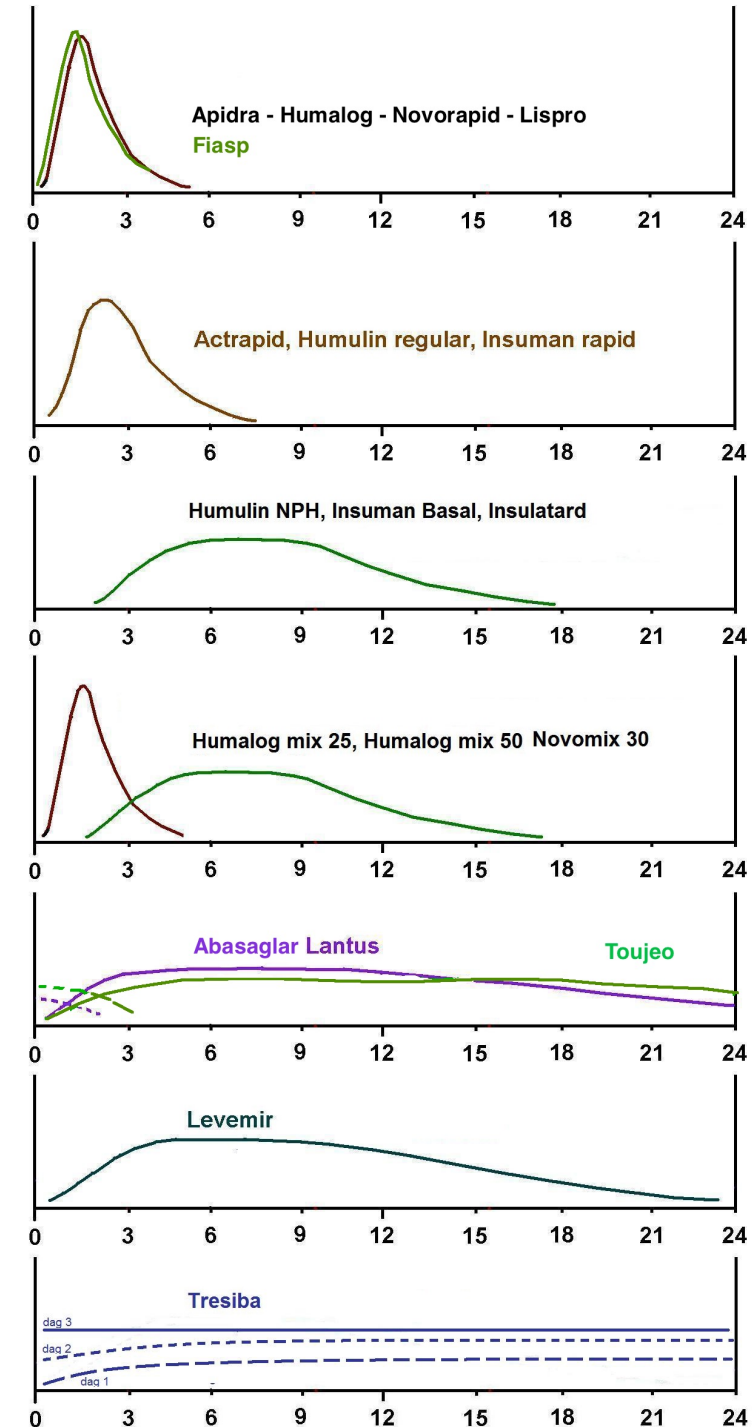
Hur mycket måltidsinsulin behövs

Insulinerna



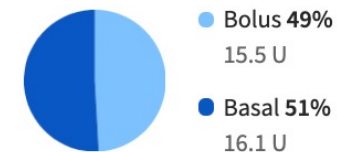
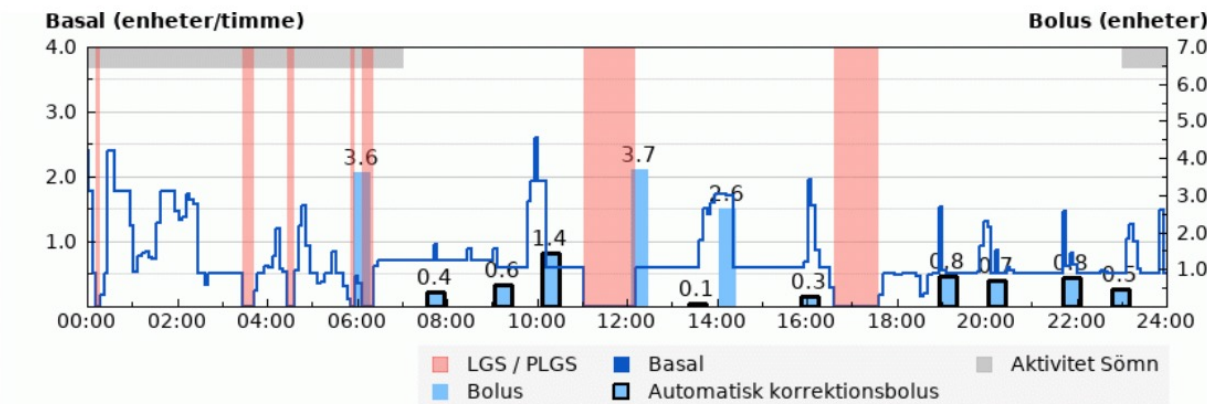
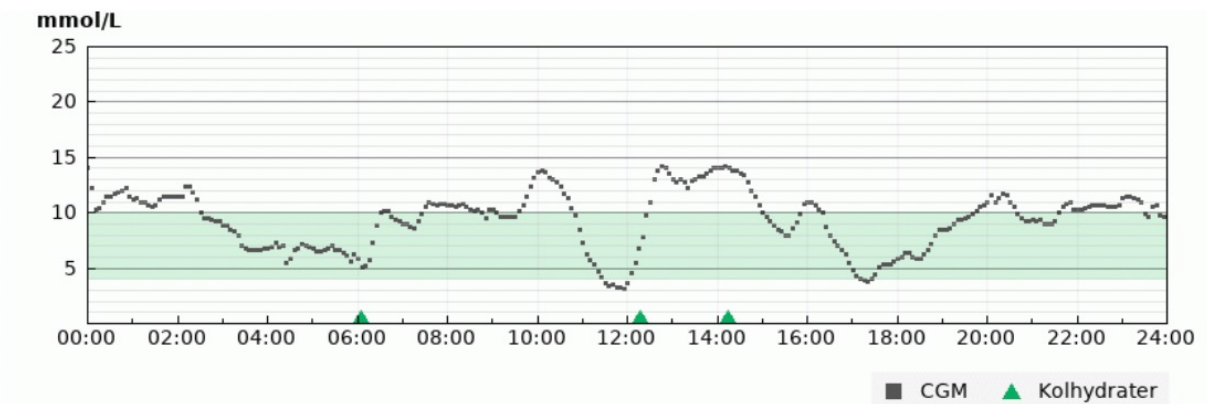
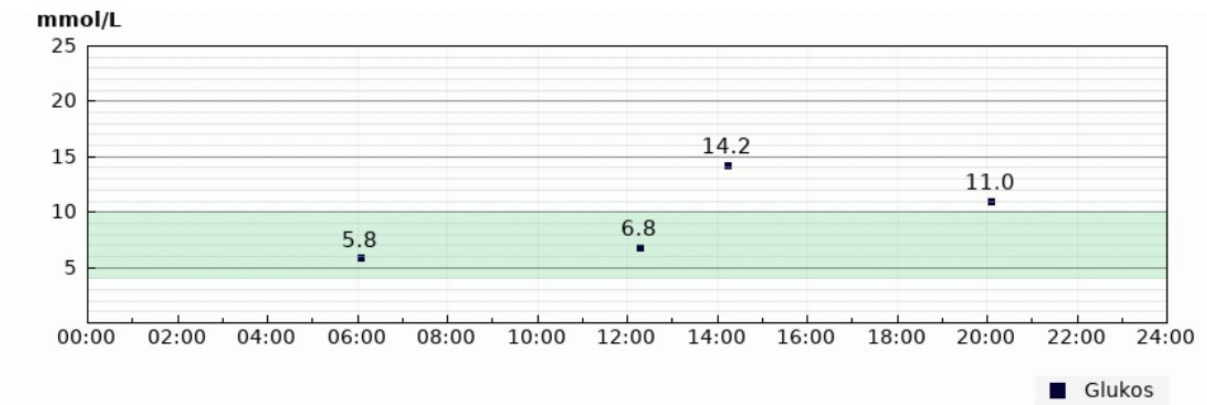
Vad man måste veta?

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



Tandem T:slim Control IQ





Basal

Tid	U/h
00:02	1.768
00:07	0.500
00:12	0.000
00:17	0.177
00:22	0.503
00:27	2.410
00:37	1.773
00:57	1.236
01:02	0.526
01:07	0.300

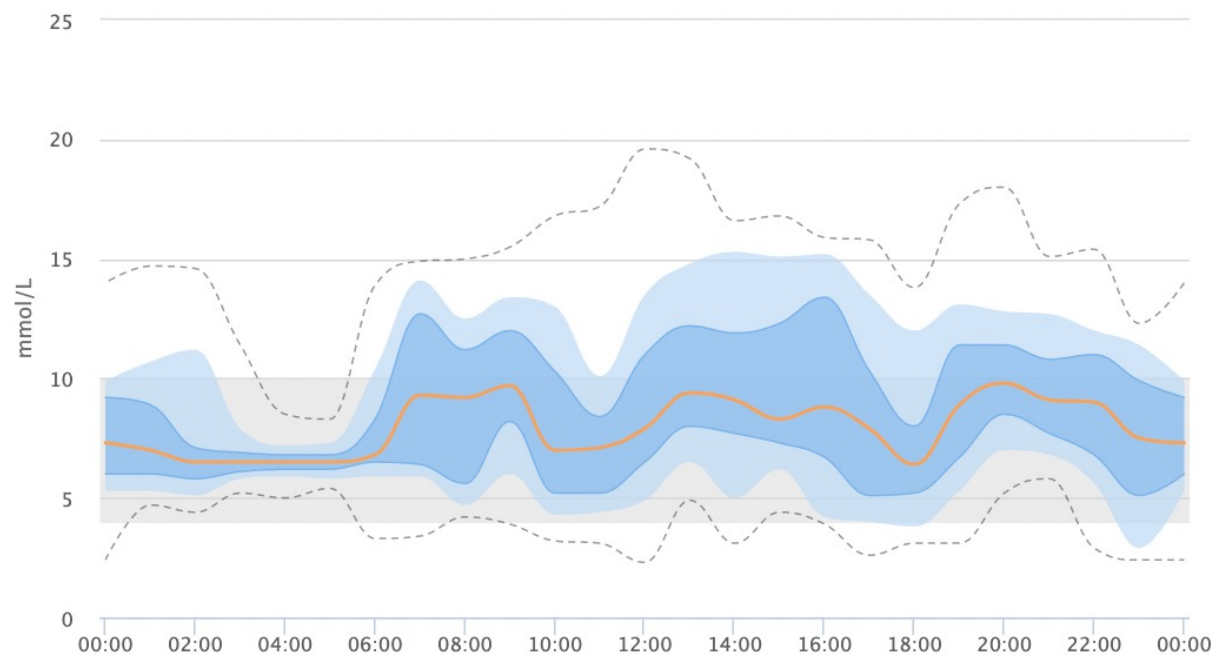
Bolus

Tid	U
06:05	3.63
(Måltid:	3.63)
(IOB:	0.02)
07:32	0.39
(Korr:	0.39)
(IOB:	1.96)
09:02	0.60
(Korr:	0.60)
(IOB:	0.64)
10:07	1.44

Kolhydrater

Tid	
06:05	30g
12:17	35g
14:14	20g

Berätta mer om AGP



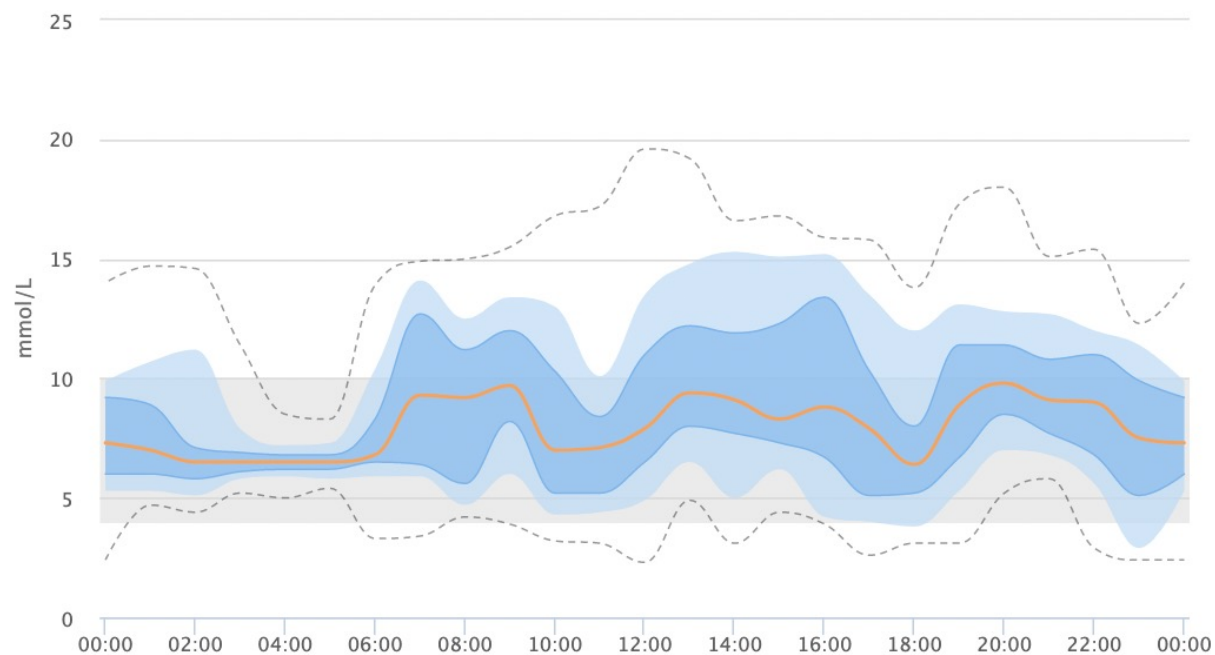
Visa aktiv basal profil

Mycket låg < 3.0 mmol/L	Låg 3.0 - 4.0 mmol/L	Tid inom målområdet 4.0 - 10.0 mmol/L	Hög 10.0 - 13.9 mmol/L	Mycket högt > 13.9 mmol/L	Tid CGM aktiv
1 %	2 %	70 %	20 %	6 %	96 %

Medelvärde under perioden: **8.4 mmol/L**Standard deviation (SD): **3.0 mmol/L**Högsta värde: **19.6 mmol/L** (2021-09-12 12:56)Variationskoefficient (CV): **36 %**Lägsta värde: **2.3 mmol/L** (2021-09-15 12:26)Glucose management indicator (GMI): **52.2 mmol/mol - 6.9 %**

Statistiken visar bara data som är tillgänglig för den tidsperioden som har valts för granskning.

Berätta mer om AGP



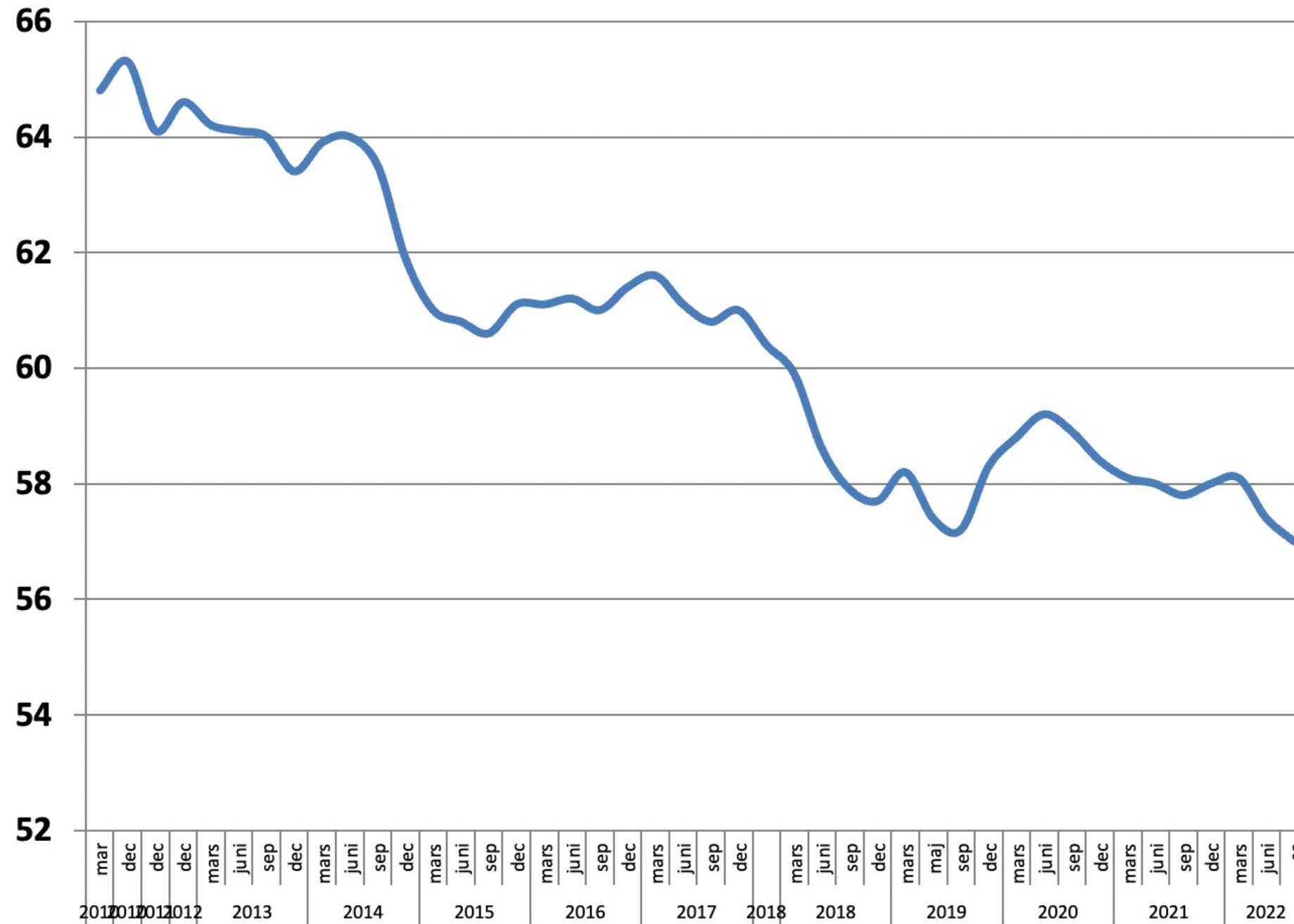
Visa aktiv basal profil

Mycket låg < 3.0 mmol/L	Låg 3.0 - 4.0 mmol/L	Tid inom målområdet 4.0 - 10.0 mmol/L	Hög 10.0 - 13.9 mmol/L	Mycket högt > 13.9 mmol/L	Tid CGM aktiv
1 %	2 %	70 %	20 %	6 %	96 %

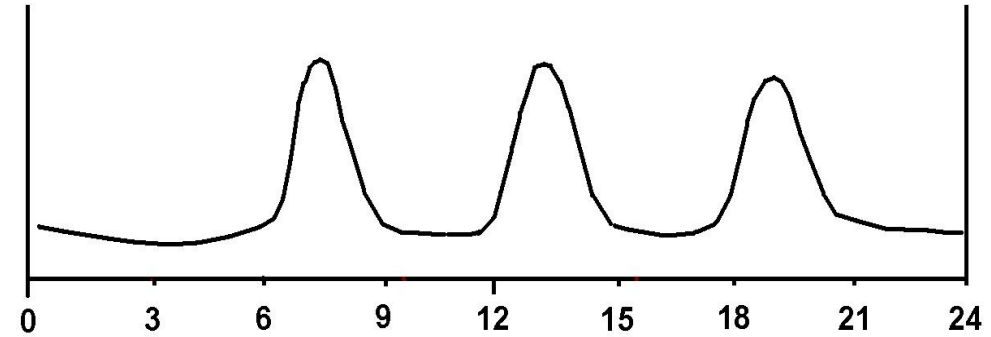
Medelvärde under perioden: **8.4 mmol/L**Standard deviation (SD): **3.0 mmol/L**Högsta värde: **19.6 mmol/L** (2021-09-12 12:56)Variationskoefficient (CV): **36 %**Lägsta värde: **2.3 mmol/L** (2021-09-15 12:26)Glucose management indicator (GMI): **52.2 mmol/mol - 6.9 %**

Statistiken visar bara data som är tillgänglig för den tidsperioden som har valts för granskning.

Typ 1 Medel-HbA1c



Patofysiologin vid typ 2 ?



1. 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
2. Betacellerna har en nedsatt funktion att frisätta insulin vid stegrat blodsocker vilket leder till höga värden efter kolhydratrik måltid.
3. Vid bukfetma och höga triglyceridvärden tenderar levern att nattetid frisätta glukos vilket kan leda till höga fasteglukos.
4. Rubbningar i regleringen med antiinsulinära hormoner (kortison, GH, glukagon, somatostatin, testosteron)?
5. Insulinproduktionen avtar med åren vilket leder till absolut insulinbrist med både höga fastevärden och postprandiella värden.

Sigrid 87 år

Diabetes 25 år. Normalviktig. Haft mycket problem med känningar genom åren.

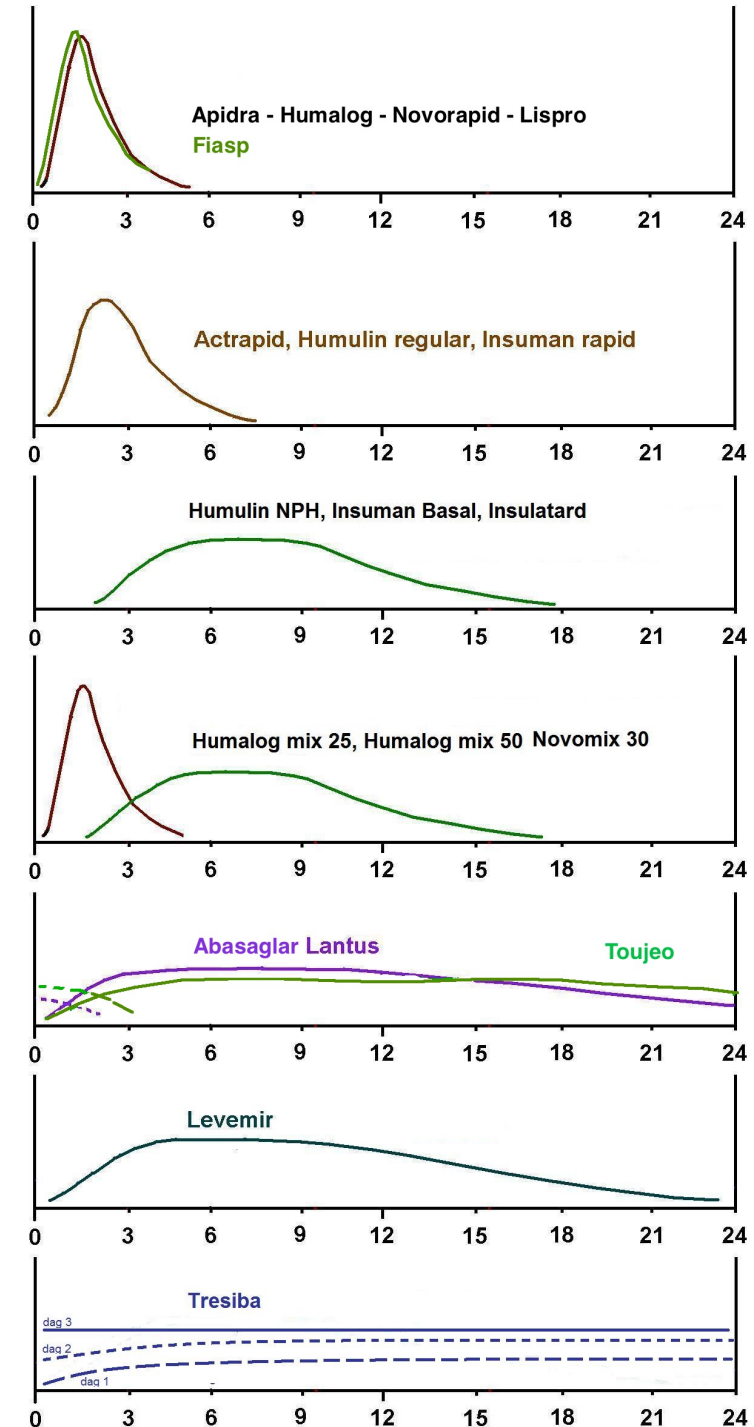
Nu darrig och nedsatt syn. Behöver hjälp med blodsockermätning och insulingivning. Hemtjänst x 4 plus trygghetslarm.

Problem med känningar på em och nätter. Hemtjänsten kommer då och mäter blodsocker som brukar ligga på 2-4 mmol/l. Får att äta och stiger då efter en stund.

Vad göra? Vad vill ni veta mer?

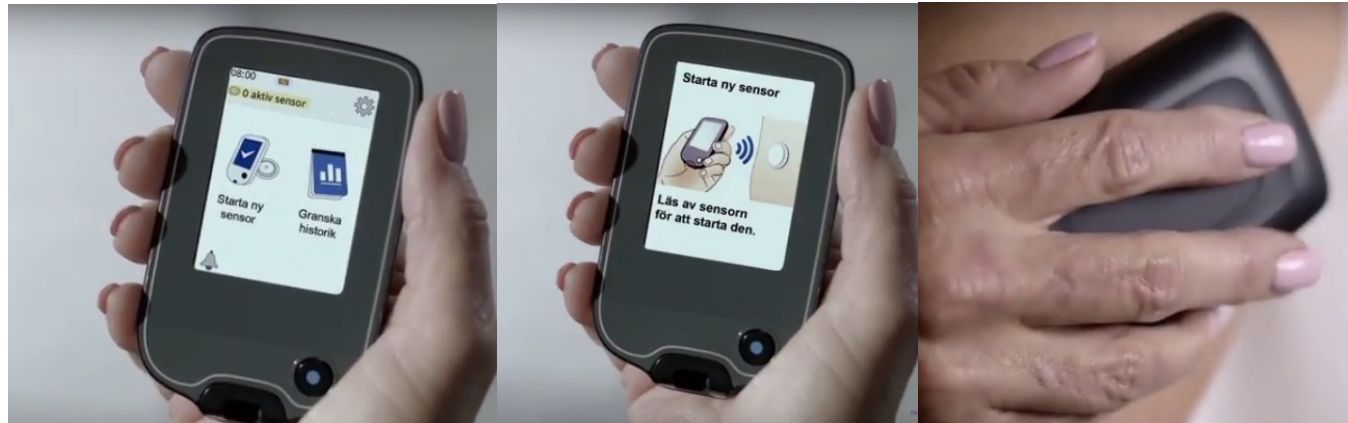
Även vid typ 2 måste man veta:

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



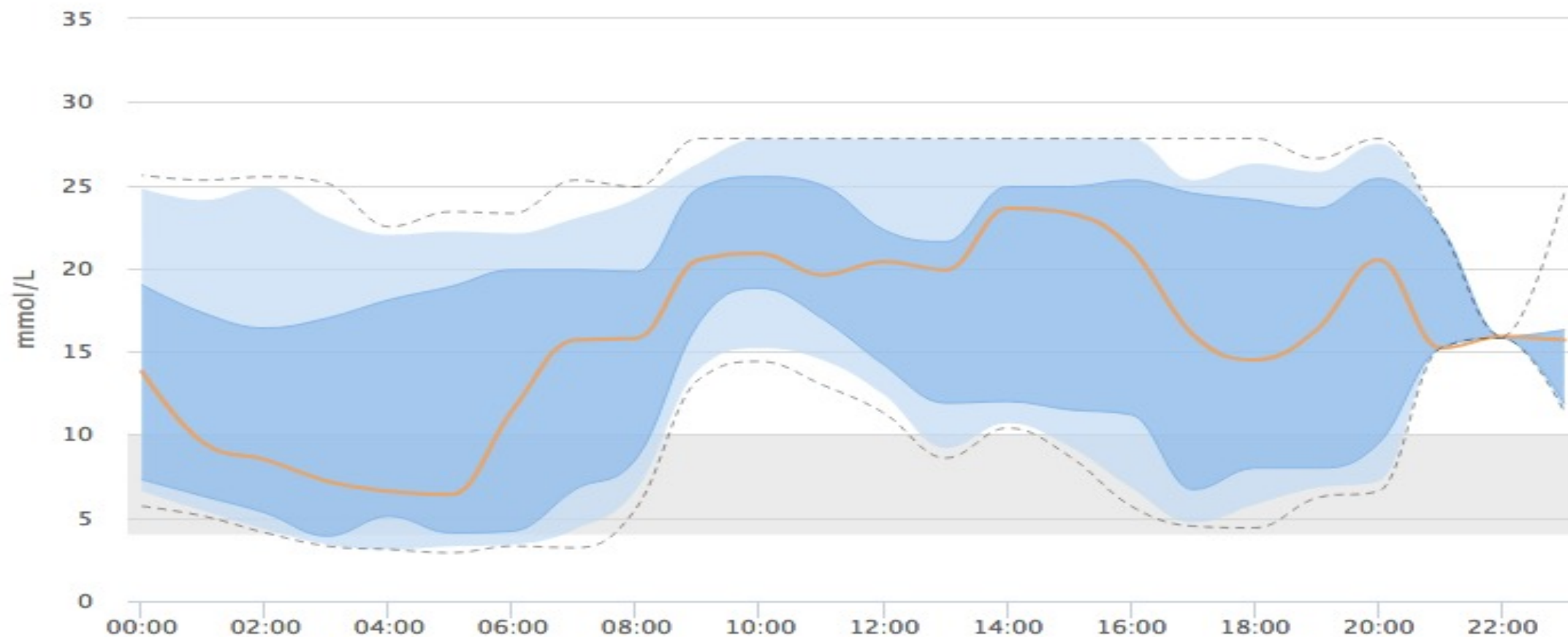
Sigrid 87 år (2)

- FRUKOST (9-tiden) : Gör själv. 2 smörgåsar och kaffe. 24 E Insuman basal. Ofta värden mellan 5-8 före frukost.
- LUNCH (13-tiden): Lagad mat som levereras. Kan variera en del men för det mesta potatis pasta eller ris eller efterrätt. Ofta 12-18 före lunch. 6 E Humalog.
- KVÄLLSMAT (17-tiden): Fixar själv: Kan variera. Fil, smörgås, kräm ???



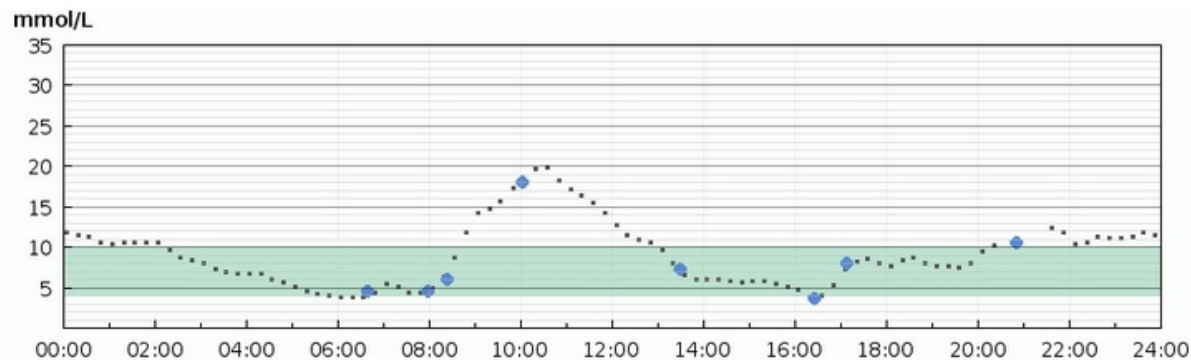
Kostnad 32 kr/dag
Blodsockersticka 2-3 kr/st

Sigrid 87 år (4)

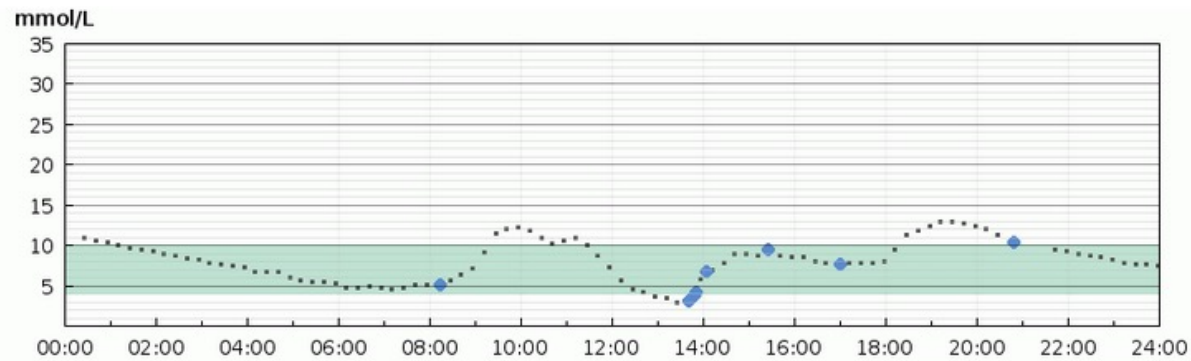


Sigrid
87 år
(5)

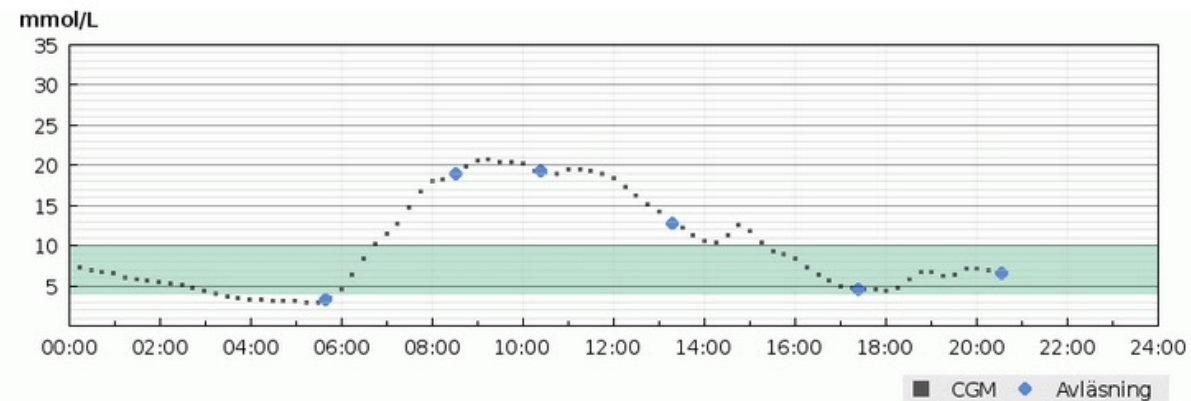
Fredag 6/7



Måndag 16/7



Tisdag 17/7



Frågor

- Varför så hög före lunch?
- Varför låg sent på natten?
- Varför låg på em ibland?

- ÅTGÄRDER?

Sigrid 87 år (5)

- Flyttar 6 E Humalog från Lunch till frukost
- Lång nattfasta. Extra kvällsmål eller senarelägga kvällsmaten
- Hon gillar inte lunchen? Kostlista och minst 40 g kolhydrat per måltid.

KOLHYDRATINNEHÅLL i olika livsmedel

1 g kolhydrat = 4 kcal

1 äggstor potatis	10 g	1 apelsin	10 g
1 dl kokt ris	20 g	1 päron	10 g
1 dl kokt pasta	15 g	1 äpple	10 g
1 dl potatismos	15 g	1 persika	10 g
1 dl rotmos	10 g	1 nektarin	10 g
1 dl pommes frites	15 g	1 banan	20 g
1 förp nudlar (50 g)	30 g	1 kiwi	5 g
1 st tortillabröd	20 g	1 skiva melon	10 g
1 tacoskal	10 g	1 plommon	5 g
1 pannkaka	15 g	12 vindruvor	10 g
		1 dl hallon	5 g
1 skiva vitt formbröd	15 g	1 dl blåbär	5 g
1 skiva fullkornsbröd	20 g	12 jordgubbar	10 g
1 skiva rågröd	20 g	1 torkad aprikos	5 g
1 st Polarkaka	15 g	1 dl russin	40 g
1 skiva knäckebröd	10 g		
1 skorpa	10 g	1 dl gröna ärtor	5 g
Hönökaka (halvmåne)	30 g	1 dl kokta kikärtor	10 g
		1 dl kokta kidneybönor	10 g
1 dl bas müsli	30 g	1 dl kokta vita bönor	10 g
1 dl Branflakes	15 g	1 dl vita bönor i tomatås	15 g
1 dl Corn Flakes	20 g	1 dl kokta linser	10 g
1 dl K Special	15 g	1 dl majs	15 g
1 dl Havrefras	10 g		
1 dl fiberhavregryn	20 g	1 msk jordgubbssylt	5 g
1 dl havregryn	20 g	1 msk lingonsylt	5 g
		1 msk ketchup	5 g
1 dl mjölk (alla sorter)	5 g	Hamburgare	30 g
1 dl låglaktosmjölk	5 g	Pizza restaurang	90 g
1 dl laktosfri mjölk	5 g	Fryst pizza (370 g)	85 g
1 dl Havredryck Oatly	5 g	Findus ärtsoppa (300 g)	50 g
1 dl Juice	10 g	Findus Bruna bönor (300 g)	60 g
1 dl saft	10 g	Findus Tomatsoppa (300 g)	30 g
1 dl söt läsk	10 g	Findus Kötsoppa (300 g)	10 g
1 dl öl	3 g		
1 dl fil	5 g	Potatischips (100 g)	55 g
1 dl smaksatt fil	10 g	Majschips (100 g)	55 g
1 dl Yoghurt naturell	5 g	Ostbågar (100 g)	55 g
1 dl Yoghurt vanilj, honung	10 g	Popcorn (100 g)	70 g
1 dl Yoggi mini	5 g	Jordnötter 1 dl	10 g
1 dl Yoggi 0,5%	10 g		
1 dl Yoggi 2 %	12 g	Glass 1 dl	10 g
		lsglass 1 st	15 g
1 dl creme fraiche	5 g		
1 dl kesella	5 g		
1 dl kesella dessert	20 g		
1 dl Keso	0 g	1 sockerbit	3 g
1 dl Keso "söta smaker"	10 g	1 tesked socker	3 g

Insulindos:

Tabellen är tänkt som en hjälp av välja lämplig dos måltidsinsulin.

Detta är individuellt men oftast behövs mellan 1-3 E per 10 g kolhydrat.

Behovet varierar beroende på tid på dygnet och hur fysiskt aktiv man kommer att vara.

Försök beräkna en egen "kohydratkvot":
500/dygnsdosen insulin

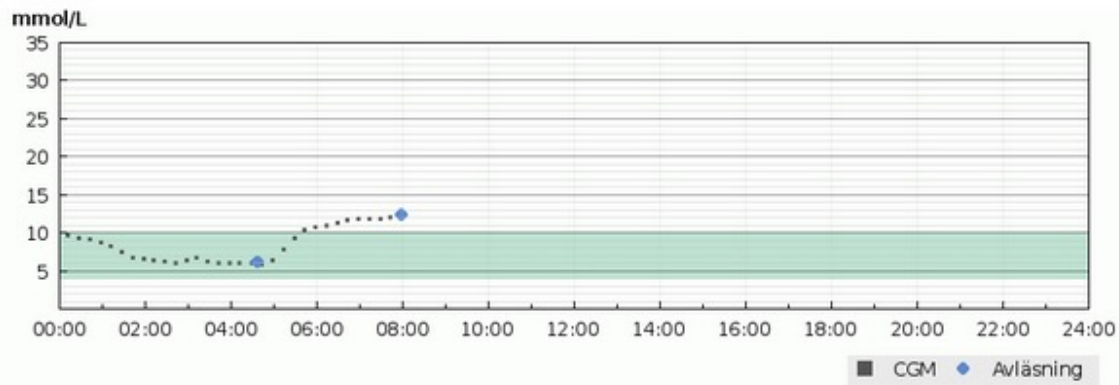
Exempel:

Om du tar ca 50 E per dygn (måltid plus bas) blir din kvot
500/50 = 10. Det betyder att en enhet tar hand om 10 g kolhydrat.

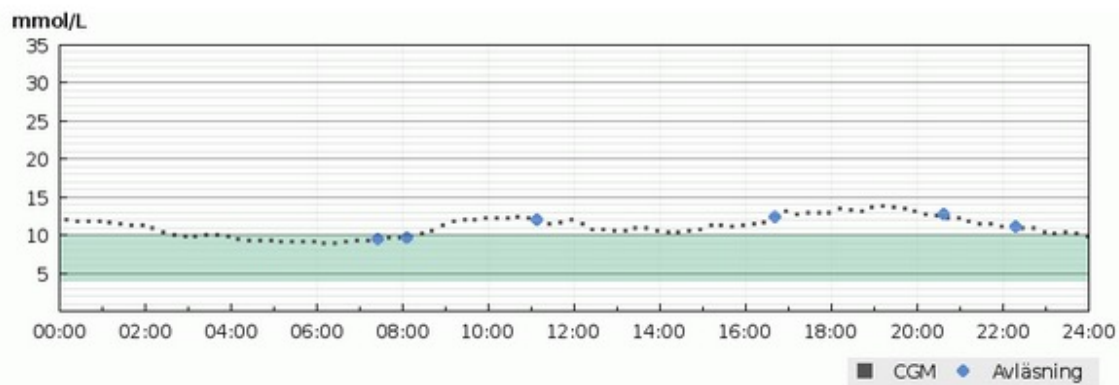
På morgonen är ofta insulinkänsligheten sämre och man får räkna med en kolhydratkvot utifrån 350/dygnsdosen. Enligt exemplet över 350/50=7.
Dvs 1 Enhet tar endast hand om 7 g kolhydrat till frukost.

Kolla din beräkning genom att mäta blodsocker före och 1-2 timmar efter ett intag av 20 g kolhydrat.

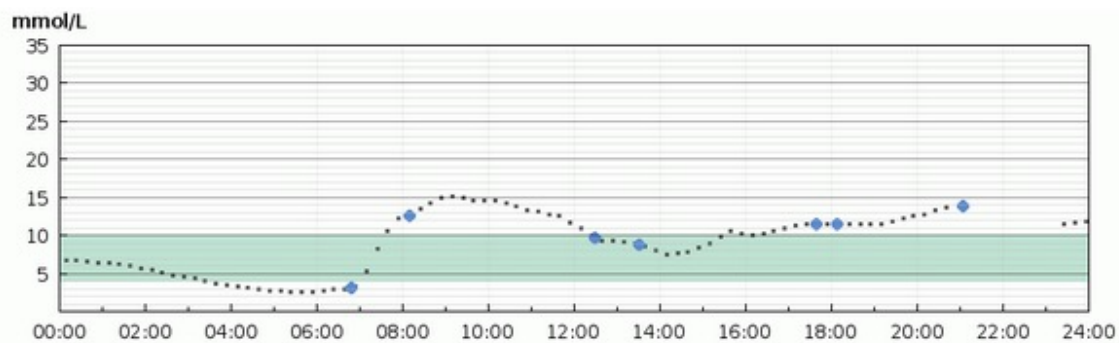
Justera din kvot om det inte stämmer och pröva igen.



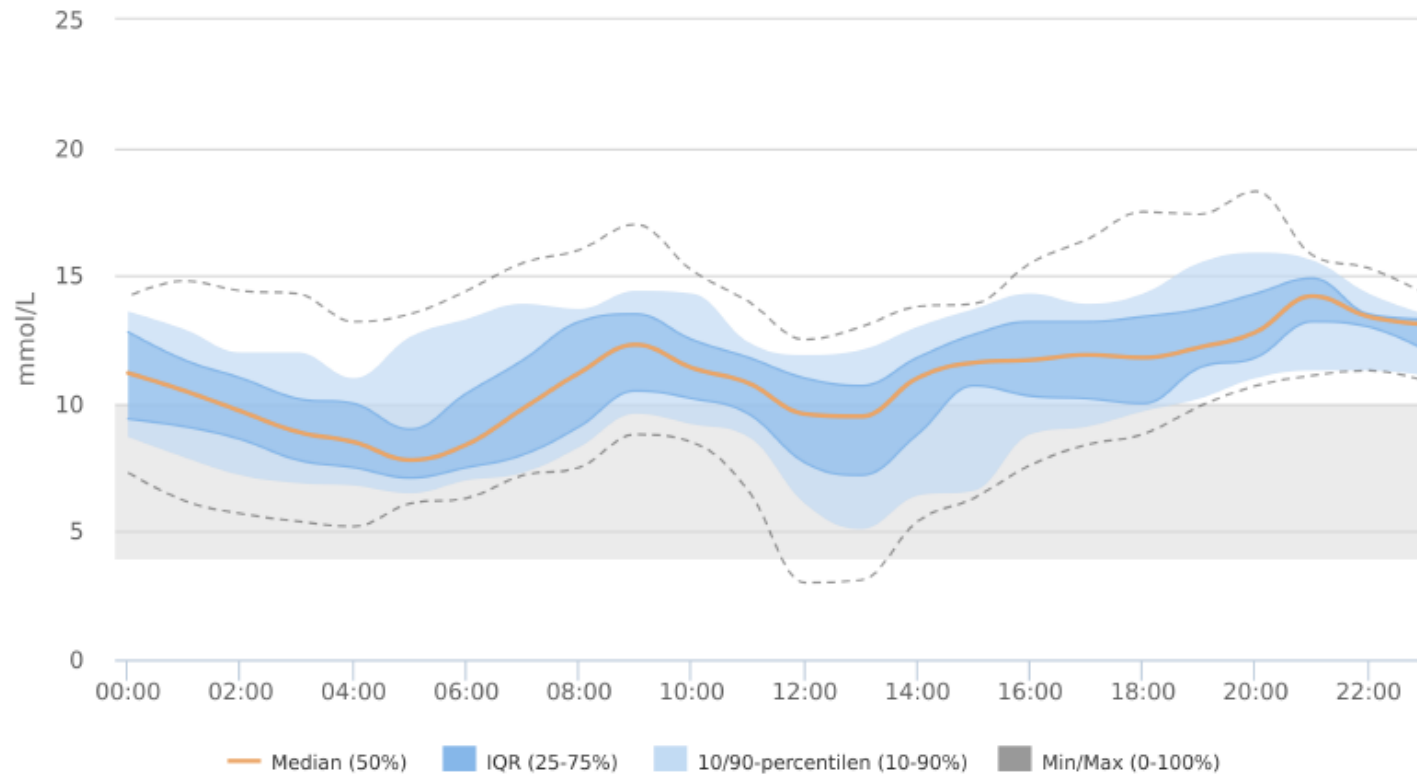
Tisdag 23/10



Måndag 22/10



Sigrid 87 år (8)



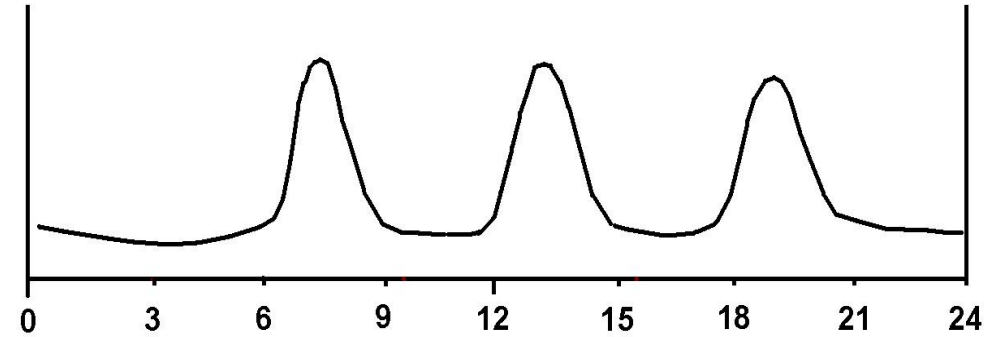
.tik

Antal mätvärden: **1193**
Antal värden per dag: **85.2**
Medelvärde under perioden (mmol/L): **10.8**

Värden över målområde (10 mmol/L): **736**
Värden inom målområde (4-10 mmol/L): **453**
Värden under målområde (4 mmol/L): **4**

Högsta värde (mmol/L): **18.3** (2018-11-22 20:36)
Lägsta värde (mmol/L): **3.0** (2018-11-25 12:56)
Standardavvikelse: **2.5**

Patofysiologin vid typ 2 ?



1. 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
2. Betacellerna har en nedsatt funktion att frisätta insulin vid stegrat blodsocker vilket leder till höga värden efter kolhydratrik måltid.
3. Vid bukfetma och höga triglyceridvärden tenderar levern att nattetid frisätta glukos vilket kan leda till höga fasteglukos.
4. Rubbningar i regleringen med antiinsulinära hormoner (kortison, GH, glukagon, somatostatin, testosteron)?
5. 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 Läggtill: 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

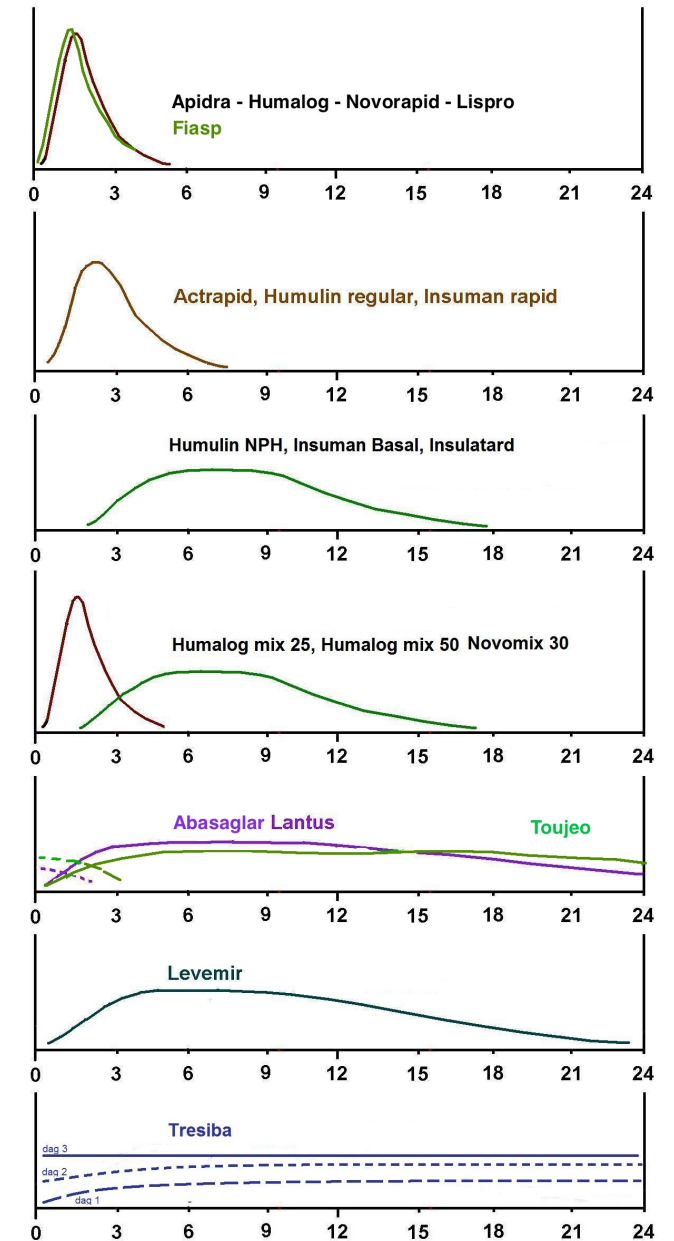
- Öka med 10-20% var 3.e dag.
- Ofta kan insulindoserna sedan sänkas och ibland helt sätts ut.
- Mät blodsocker Före frukost, före middag, före kvällsmat och inför natten.
- Om man tvingats ta NPH-dos 2 ggr per dag kan Abasaglar/Toujeo övervägas som endos på morgonen.

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

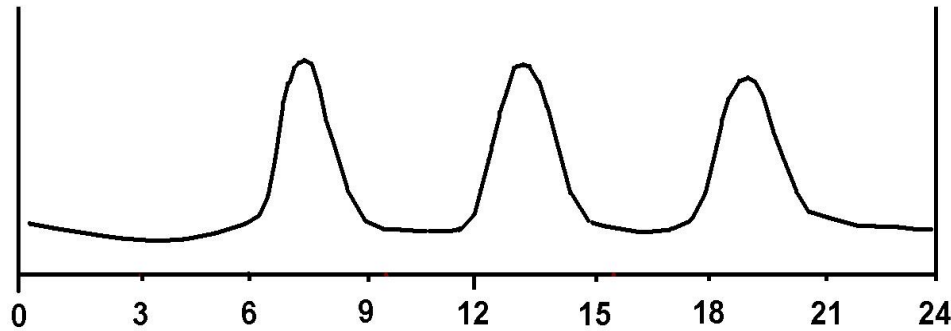
- Mät blodsocker före och efter varje måltid samt till natten eller kontinuerlig mätning med Freestyle Libre.
- Utvärdera med värdet efter måltiden som helst ska vara samma som innan måltiden.
- Om stegring efter en måltid bör man ta reda på vad patienten ätit (främst avseende kolhydratinnehållet)
-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



Ulla 71 år

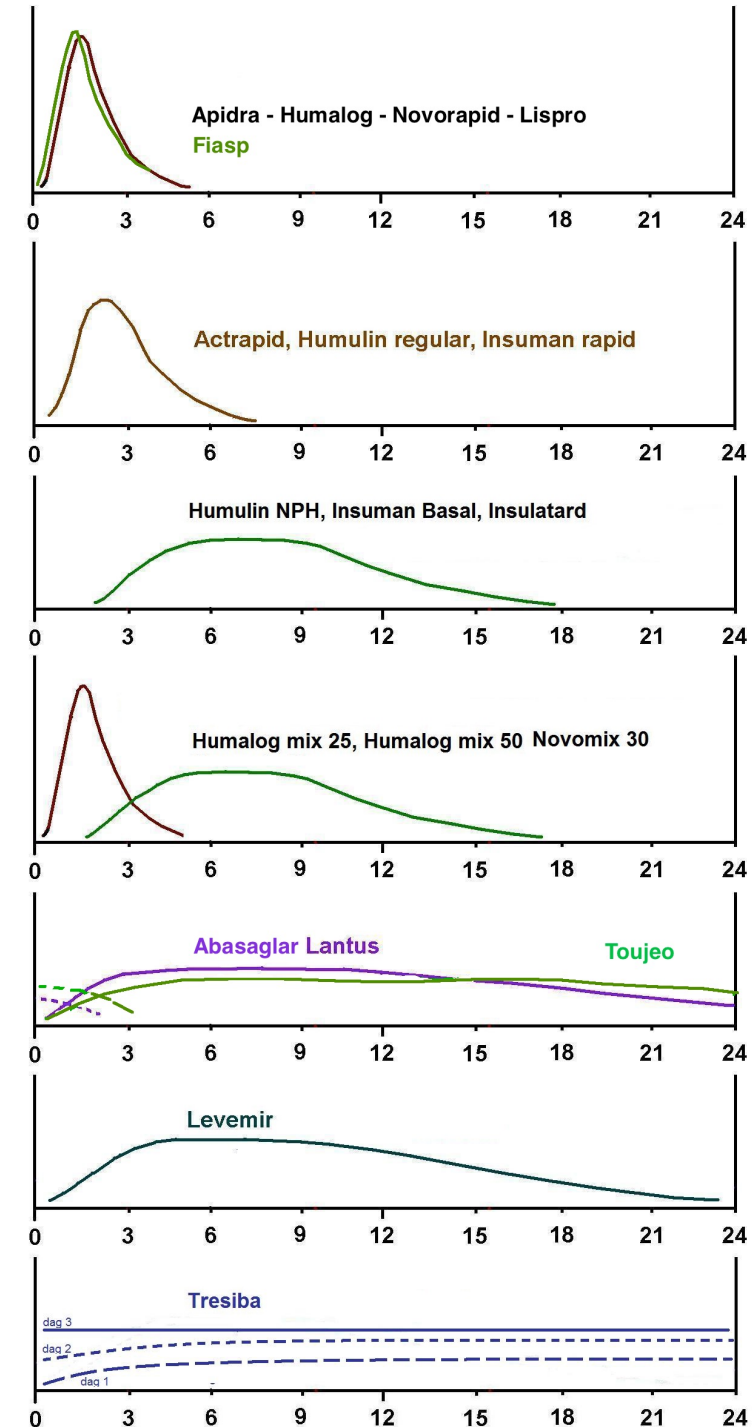
- Typ 2 30 år. Svårt generaliserat ångestsyndrom med panikinslag, NSTEMI PCI med efterföljande njursvikt.
 - Nu demensutveckling. Frisk make med på besöket.
 - Besök HbA1c 101 medel-P-Glukos 15 mmol/l
 - Stabil vikt. Äter regelbundet. Inga mätvärden.
 - Insuman Basal 80+0+15. Sköter sitt insulin själv.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

Insulinerna



Vad man måste veta?

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



Ulla 71 år

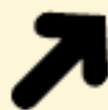
- Får en Libre på mottagningen. Ska scanna 3 gånger per dag. Maken ska påminna.



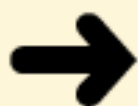
Kostnad 32 kr/dag
Blodsockersticka 2-3 kr/st



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)

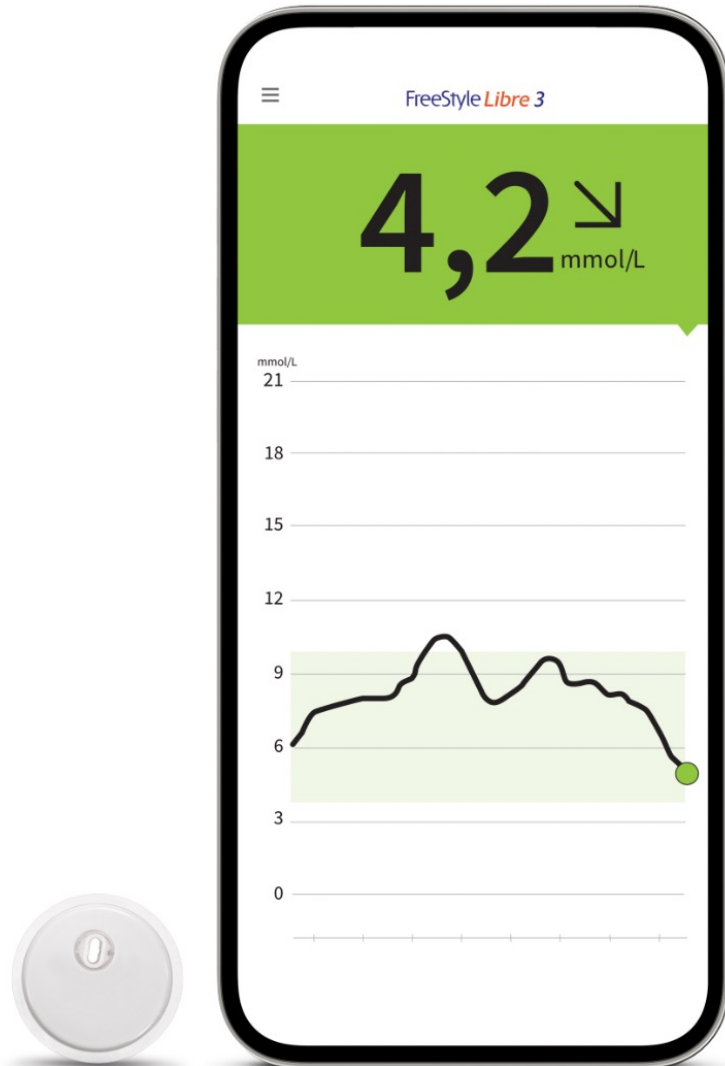


Glukosnivån sjunker
(mellan 0,06 och 0,1 mmol/L per minut)



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

Freestyle Libre 3

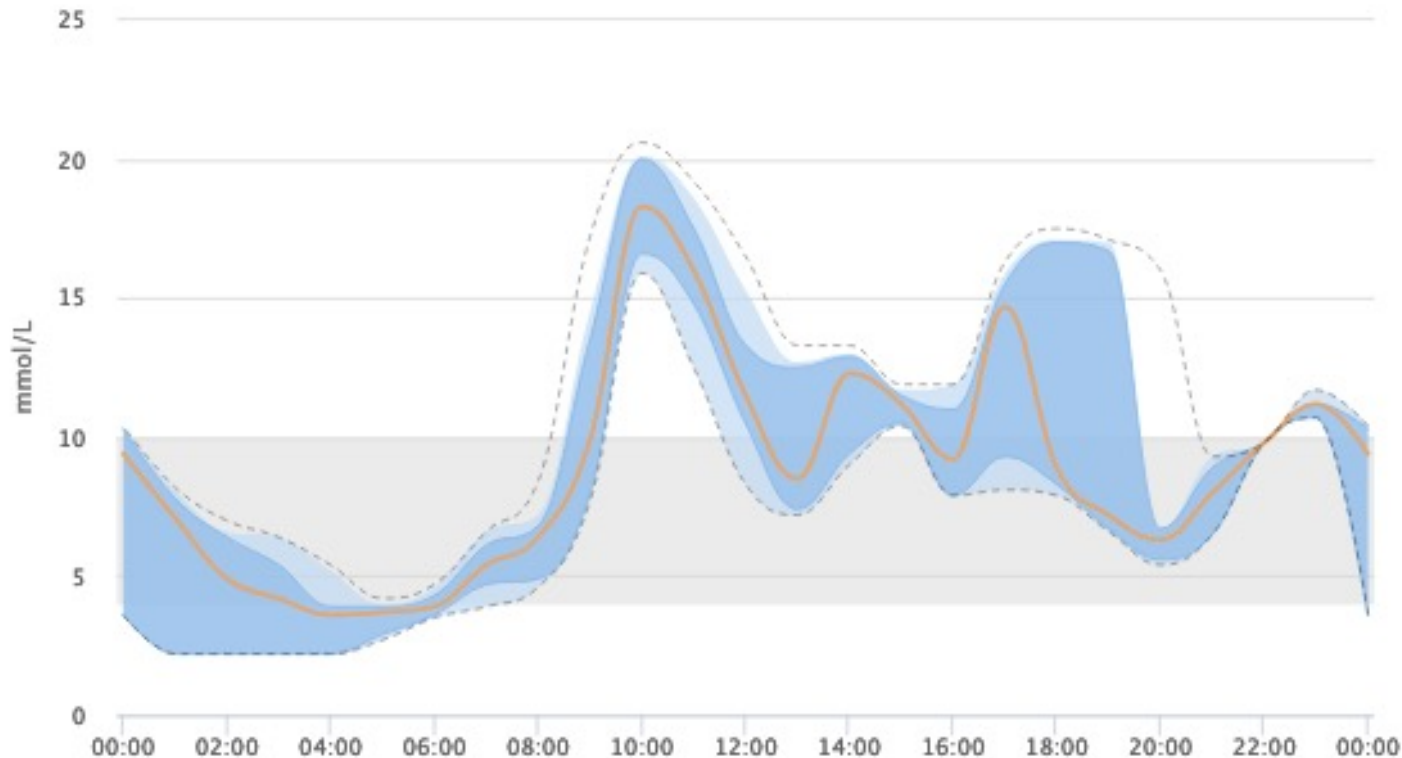


Noggrann

-  Glukosvärden uppdateras varje minut på din smarttelefon²⁷ – få svar tidigare och agera snabbare för att undvika lågt glukos.
-  Oöverträffad noggrannhet upp till 14 dagar, särskilt i det lägre glukosintervallet²⁶.
-  Starkaste Bluetooth-integrationen med 10 meters räckvidd; längre räckvidd än andra CGM system²⁸
-  Bidrar till att minska tiden med låga glukosvärden och förbättrar glukoskontrollen generellt ^{21,31}

Ulla 71 år

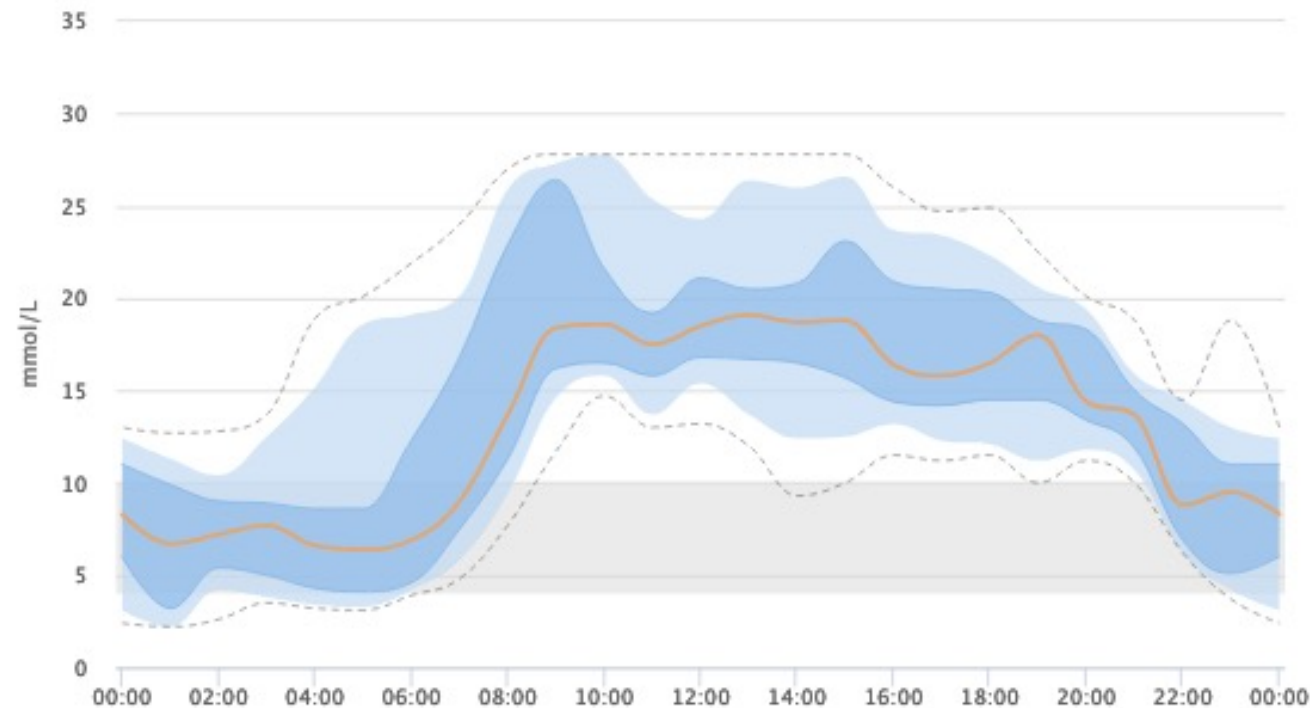
- Inlagd en vecka senare pga infekterad tumme. HBA1c 117 och vi scannar henne under 3 dagar under vårdtiden.
- Insuman Basal 80+0+15



Medelvärde 9,5

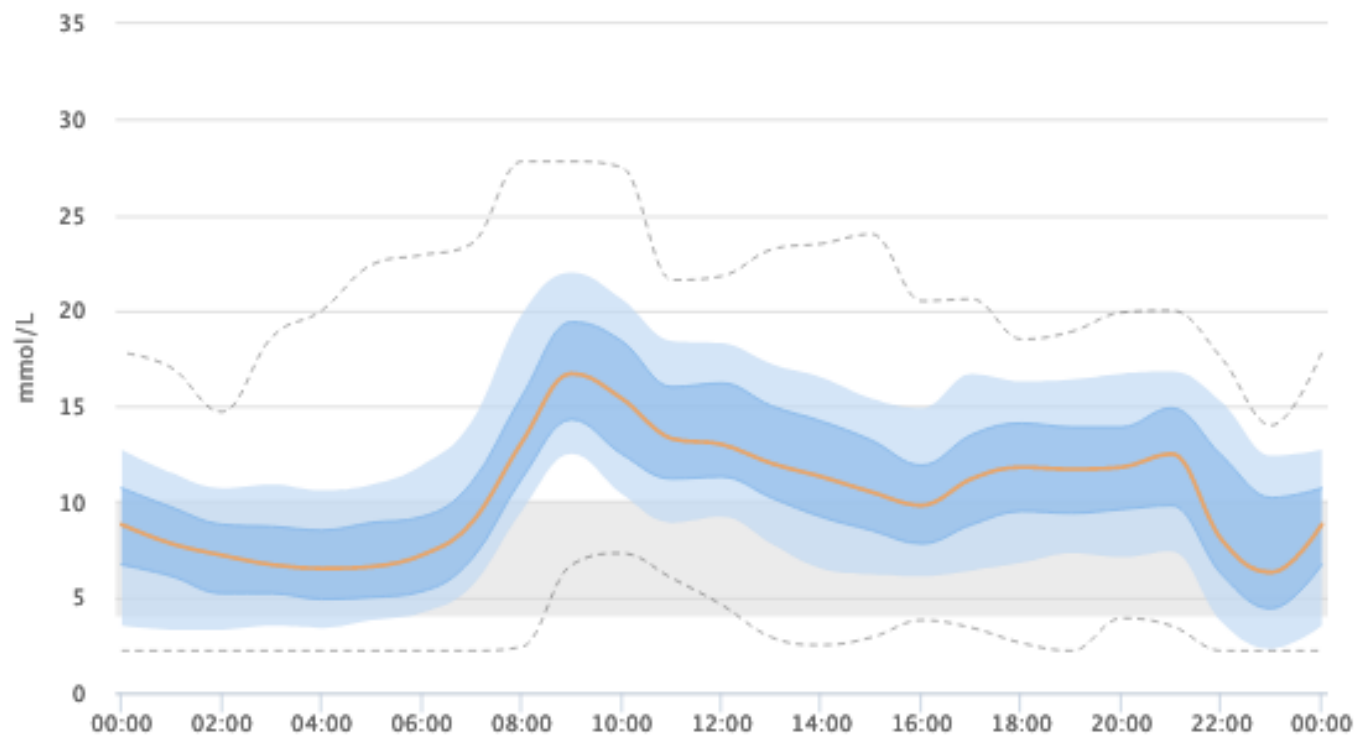
Ulla 71 år

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



Ulla 71 år

- Hemtjänst en gång per dag som ger insulin Insuman basal 60 E samt Insulin Lispro 20 E till frukost. Margareta och maken scannar sedan under dagen.
- HbA1c 67. Inga känningar.



När freestyle Libre ?

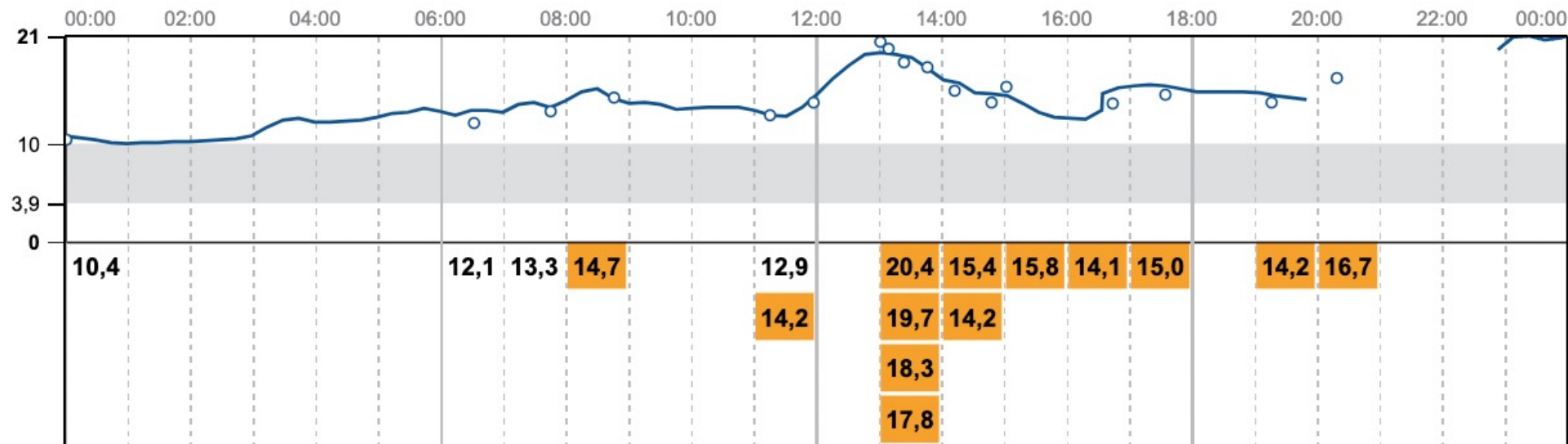
- Äldrevården (insulin)
- "blodsockerkurva" som underlag för beslut om behandling
- Insulinbehandling med bas och måltidsinsulin (även typ 2)
- I samband med gruppundervisning (vad händer vid mat och motion?)

Kenneth 61 år

- Prediabetes för 10 år sedan. BMI 32.
- Diabetes 5 år. Bra HbA1c med Metformin och Glimepiride. Hyperlipidemi. Hypertoni.
- För 6 månader sedan HbA1c 122. Trött men inga andra symtom.
- Läger om kosten totalt och promenerar 1 timme om dagen
- Insulinbehandling inleds med Abasaglar 8E och sedemera Lispro.
- Efter 6 månader 42 Abasaglar och 15 E x 3
- Gått ner 15 kg i vikt.
- HbA1c 95
- GAD 250
- Remiss ud TYP 1 ?

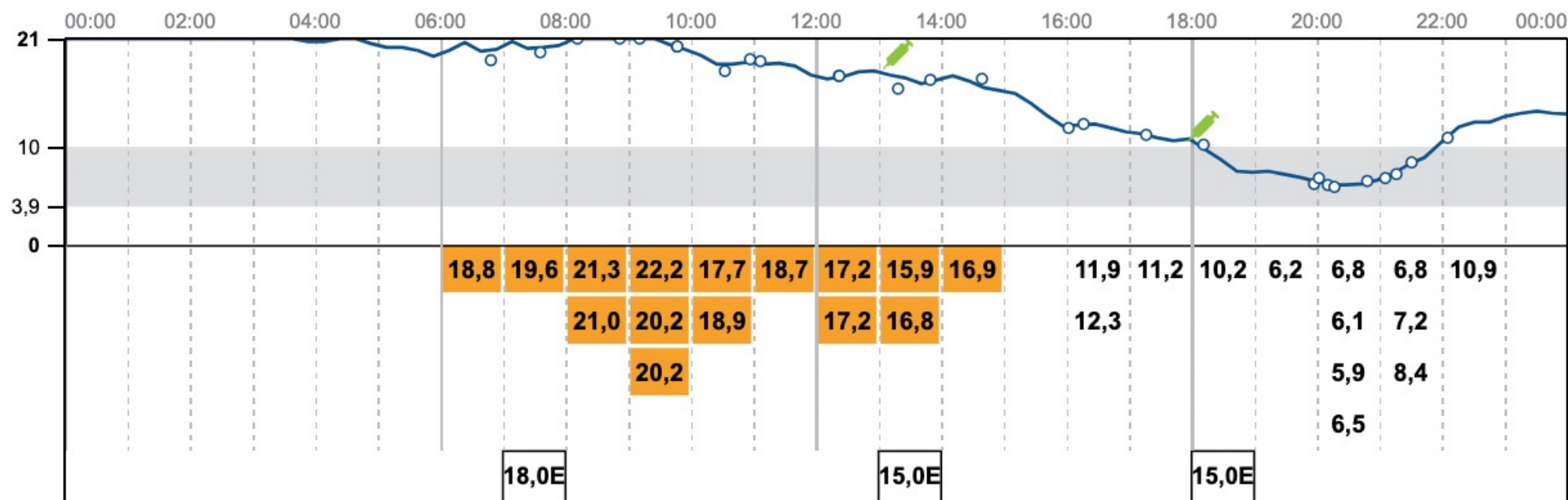
SÖN 2 okt

Glukos mmol/L



MÅN 3 okt

Glukos mmol/L



Direktverkande insulin

TOR 13 okt



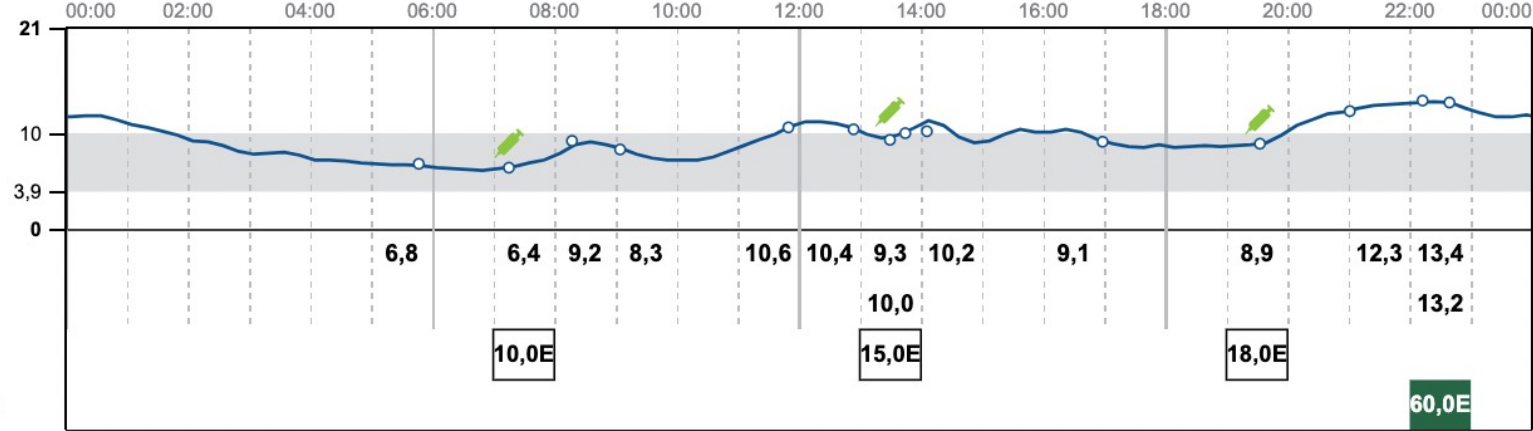
Glukos mmol/L



Direktverkande insulin



Långtidsverkande insulin



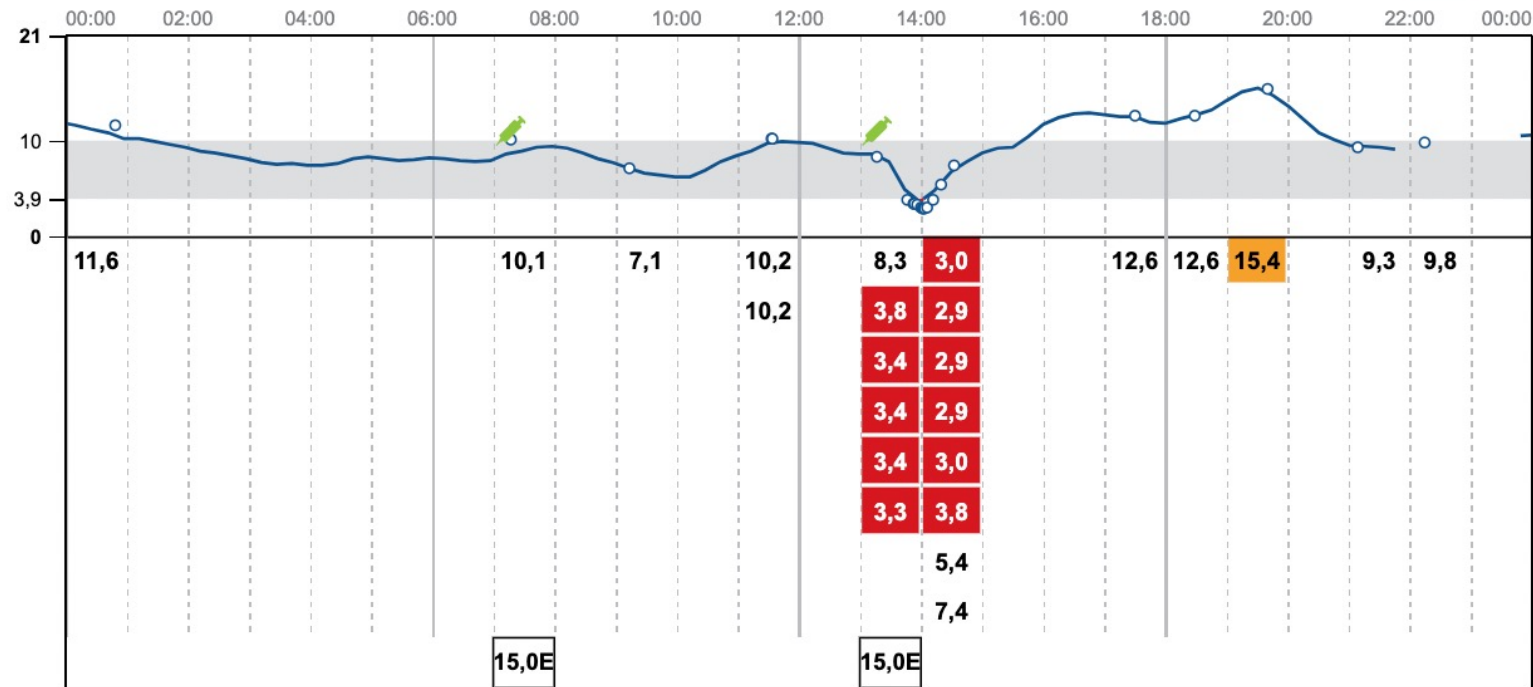
FRE 14 okt



Glukos mmol/L



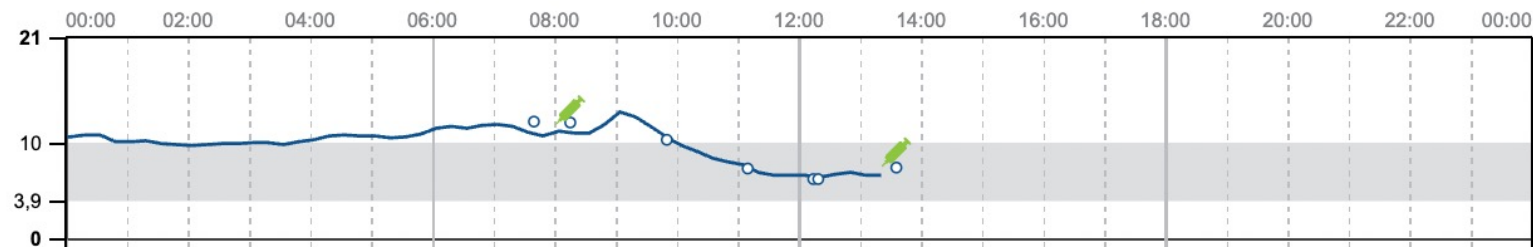
Direktverkande insulin



LÖR 15 okt



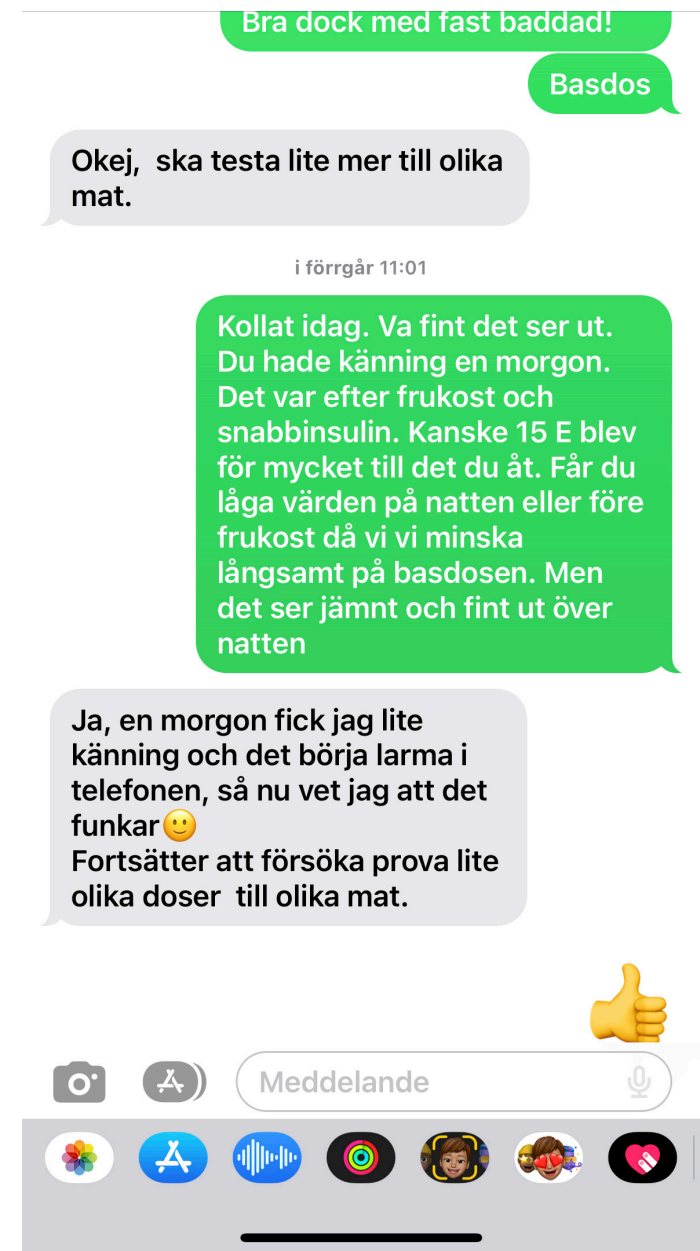
Glukos mmol/L



Budskap

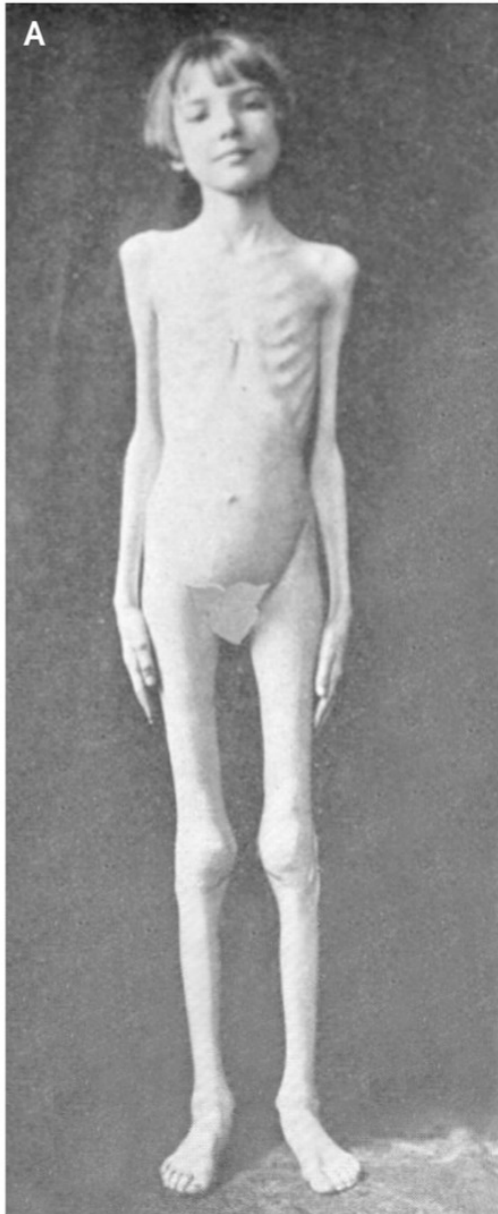
När fallerar det?

- OM MAN INTE VÅGAR GÅ UPP I DOS
!!! DOSÖKA I PROCENT !!!
- TÄTA UPPFÖLJNINGAR !!!

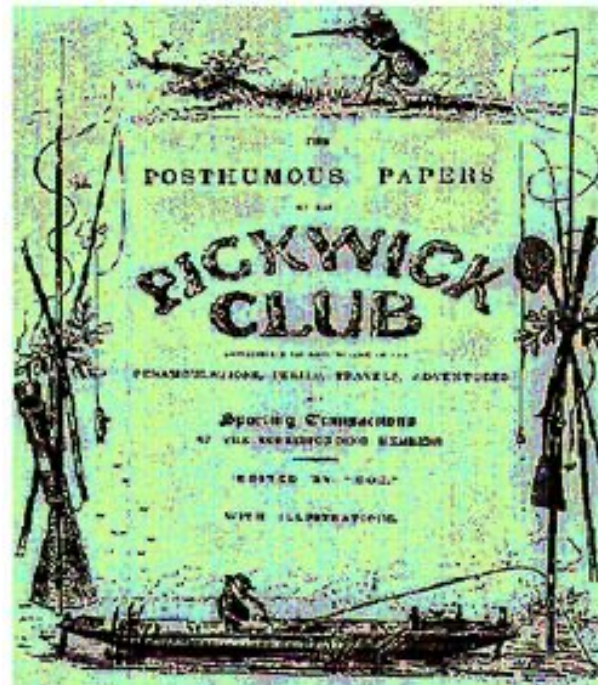


Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- **Varför behandla diabetes? Behandlingsmål**
- Kost och motion ?
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- Äldre och diabetes
- Kortison

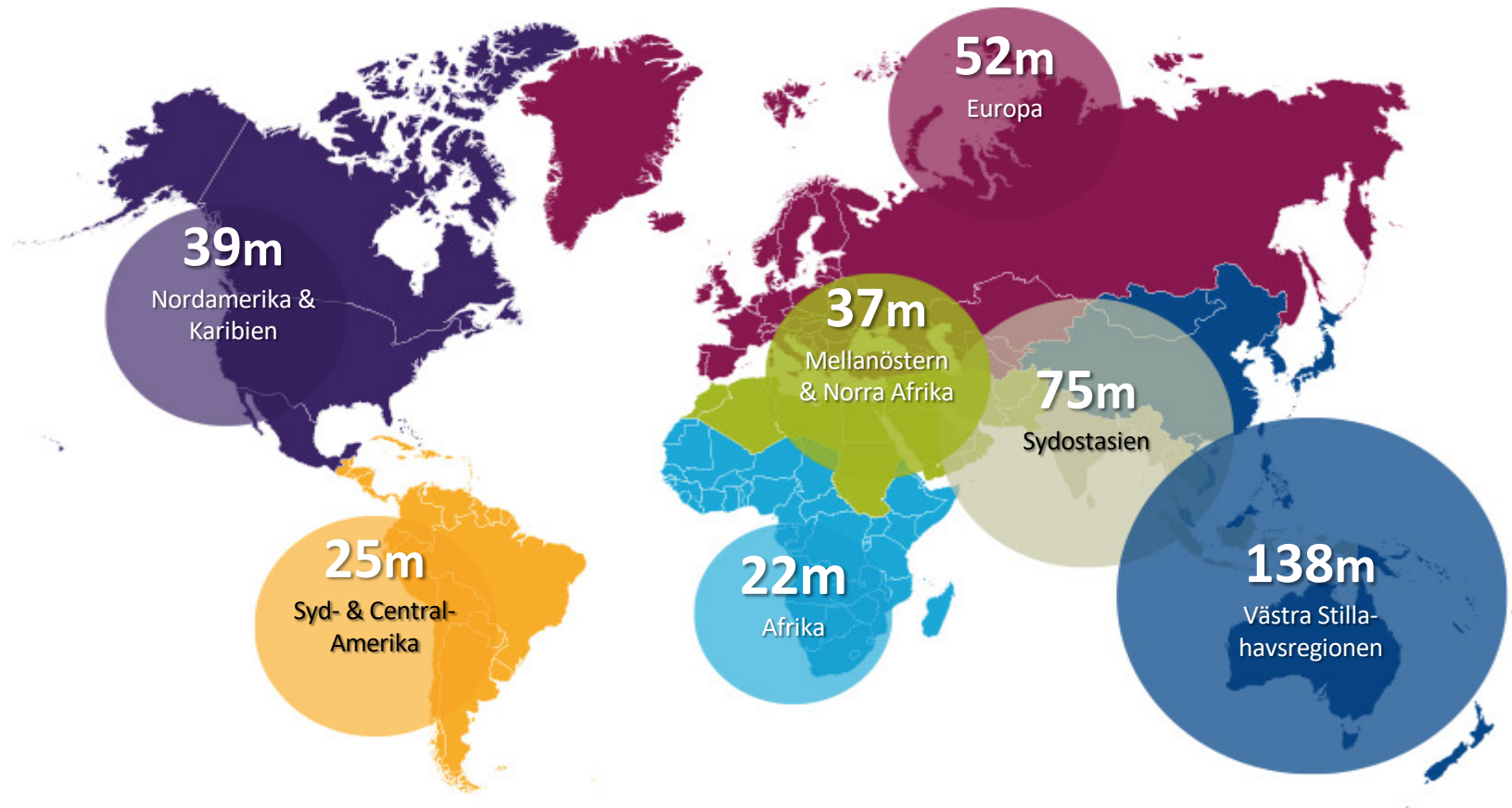


För 100 år sedan var
DIABETES en sällsynt sjukdom



Idag pratar vi om en global diabetesepidemi

387 miljoner människor har diabetes, världen över...



...och förväntas öka till 592 miljoner år 2035

Fall 5 Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Snusar

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

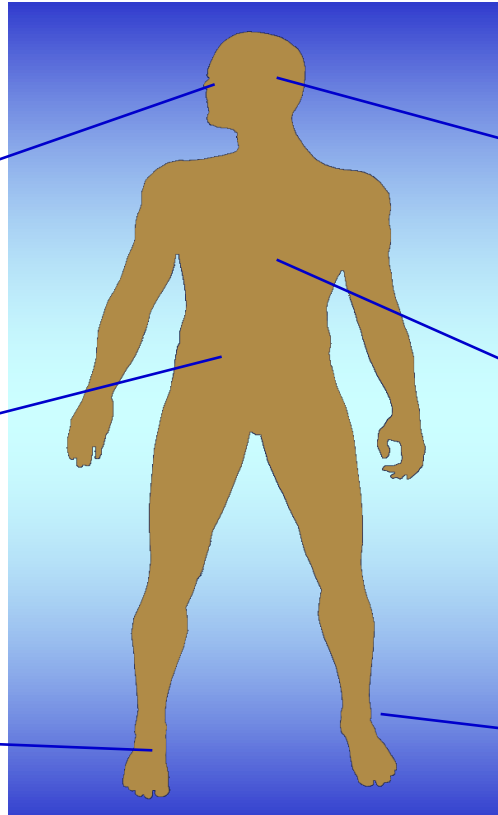
MAKROVASKULÄRA

CVL

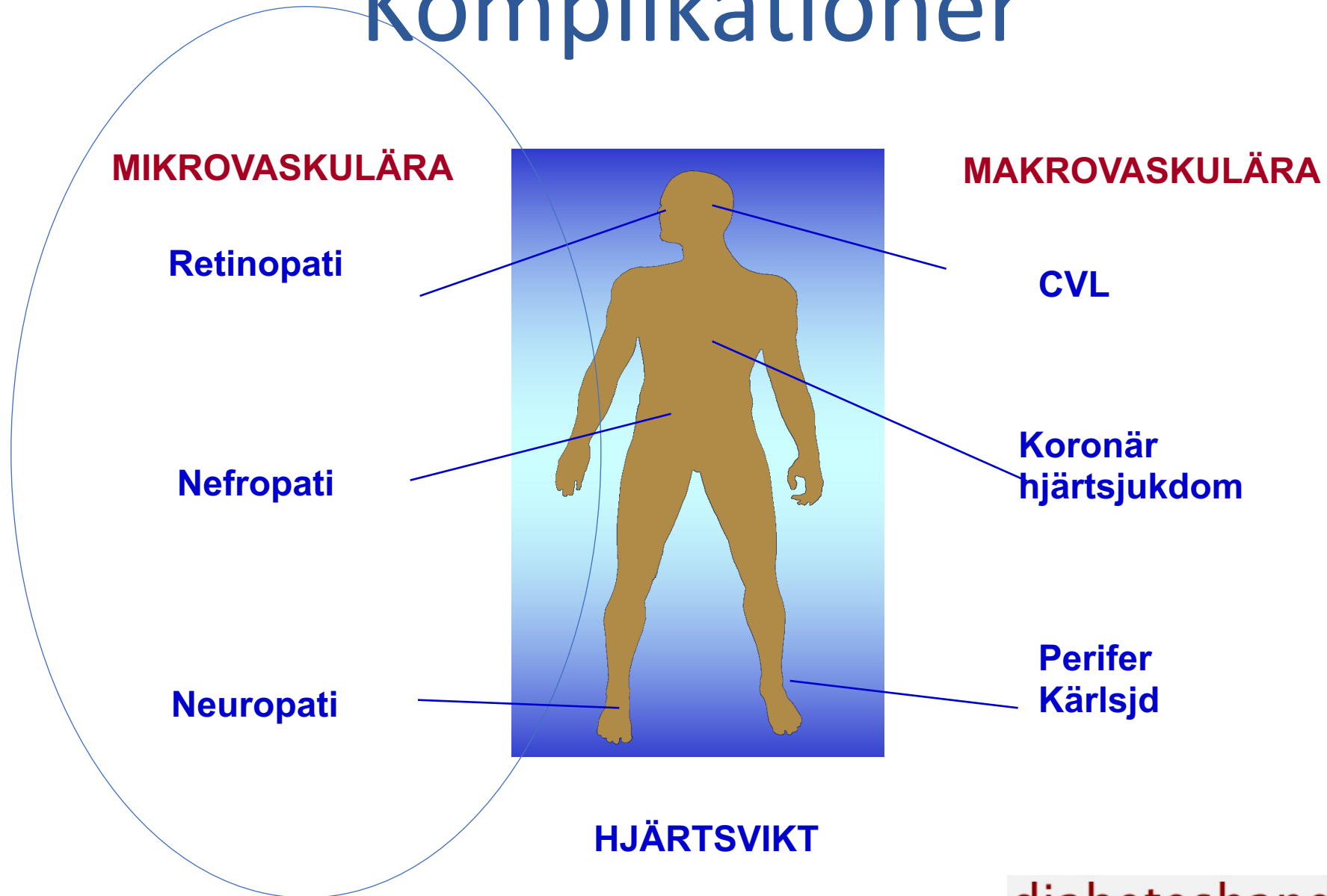
Koronär
hjärtsjukdom

Perifer
Kärlsjd

HJÄRTSVIKT

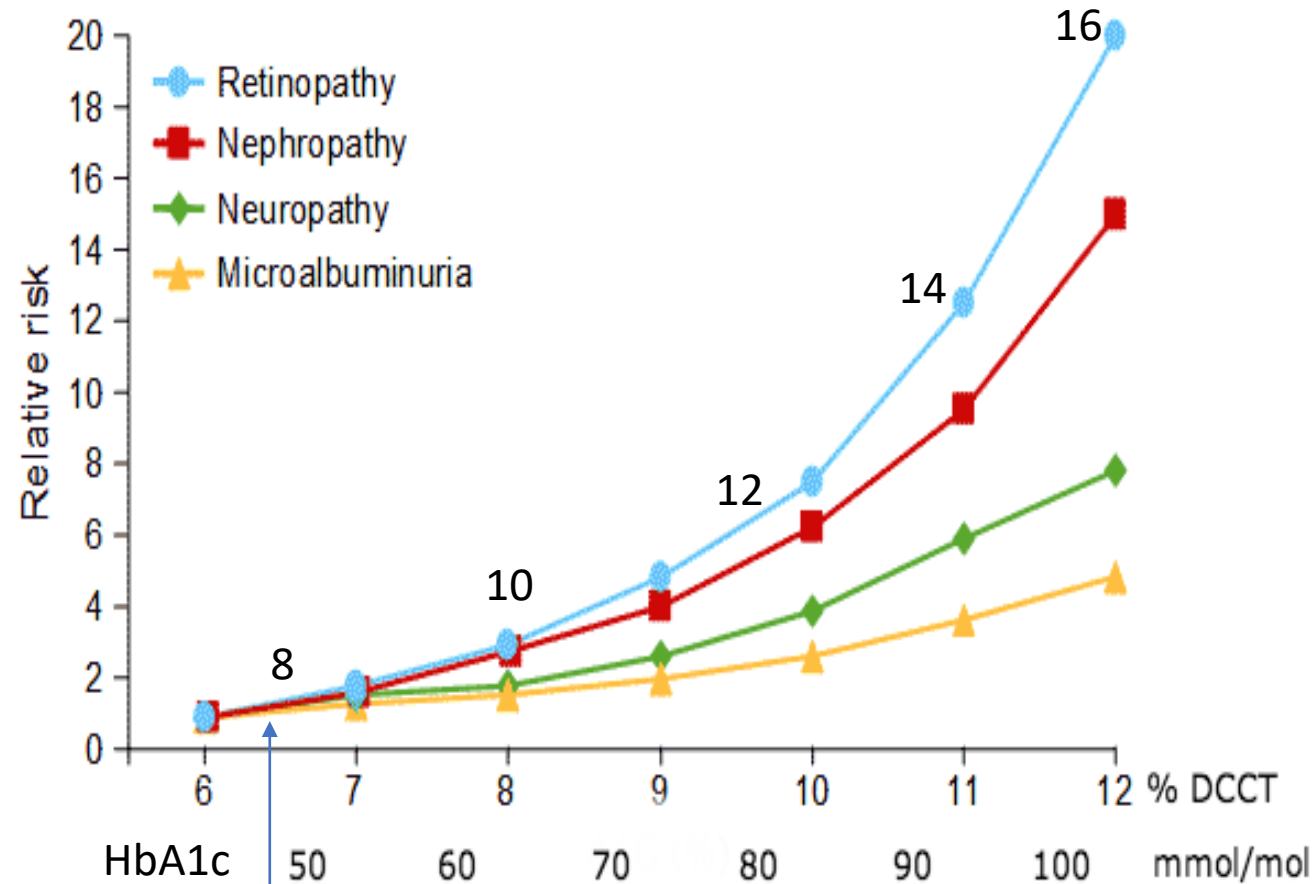


Komplikationer



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

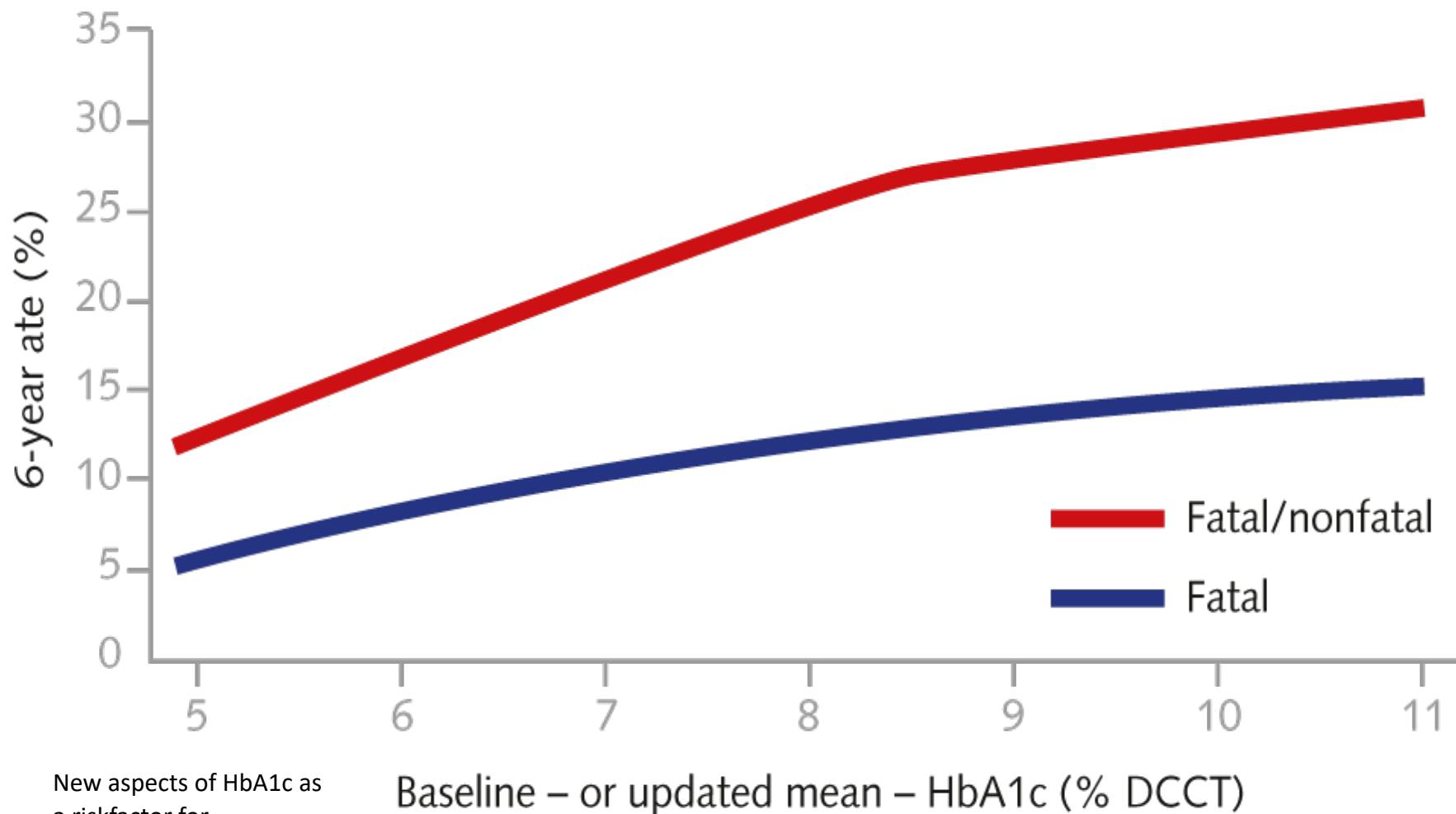
Koronär
hjärtsjukdom

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

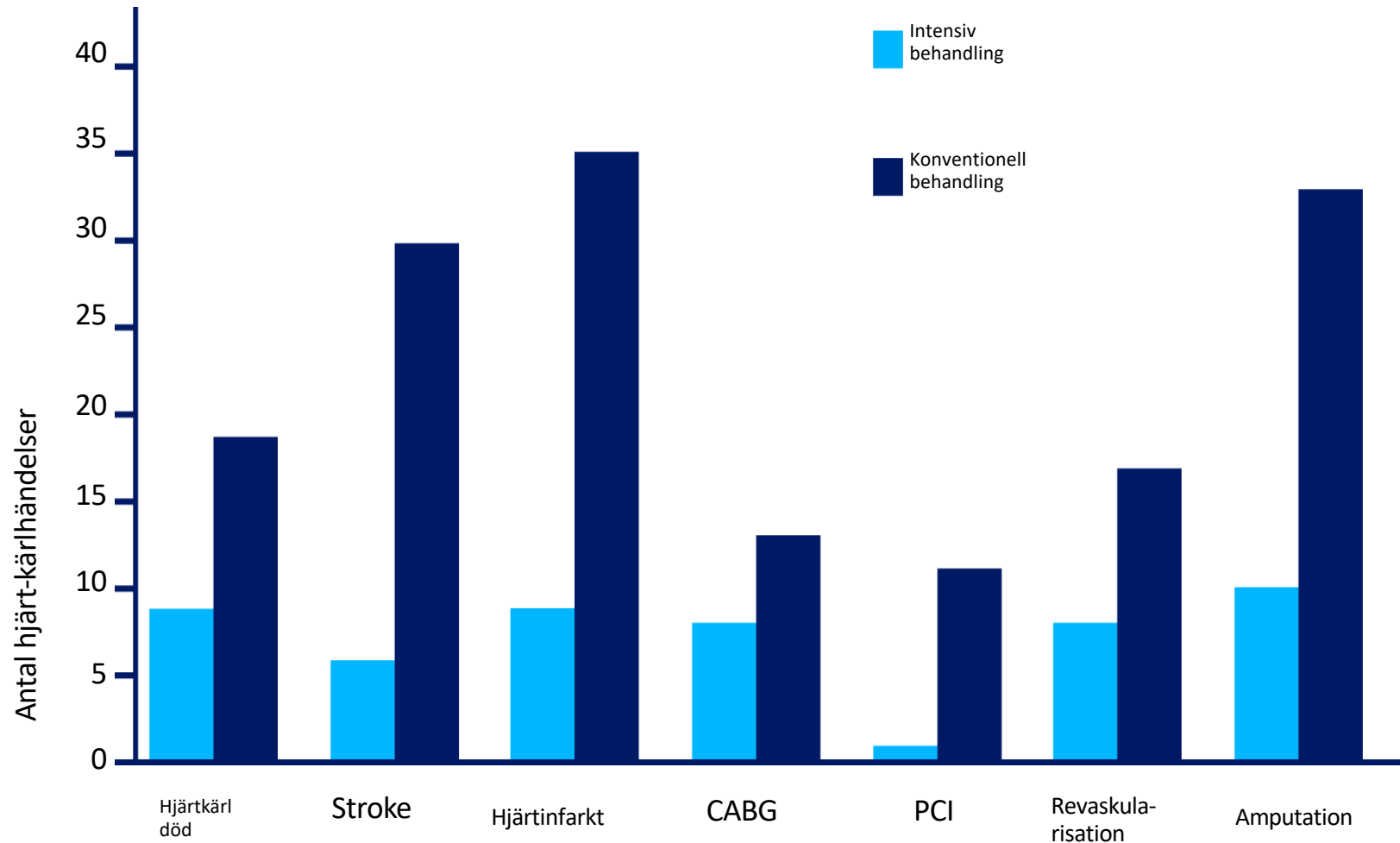
Diagnos

”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

Saknar du någon riskfaktor?

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

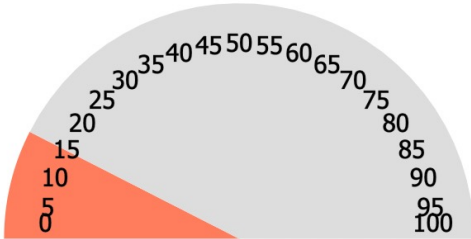
Total absolut 5-årsrisk för kardiovaskulär sjukdom vid denna **14,6%** mätning av riskfaktorena:

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

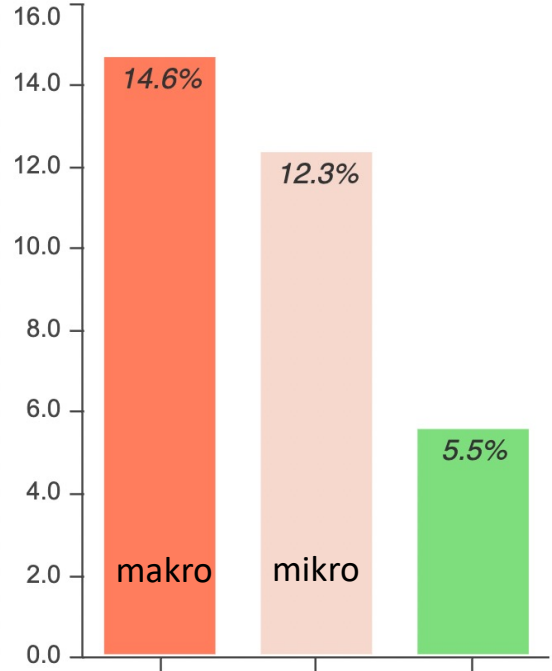
Modifierbar andel av 5-årsrisken (totala risken - risken vid normalvärden): **9,1%**

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

Absolut risk



Relativ riskökning



Kategori	Risk
Risk	14.6%
Föregående	12.3%
	5.5%

ken.se 

Hur bra är vi ?



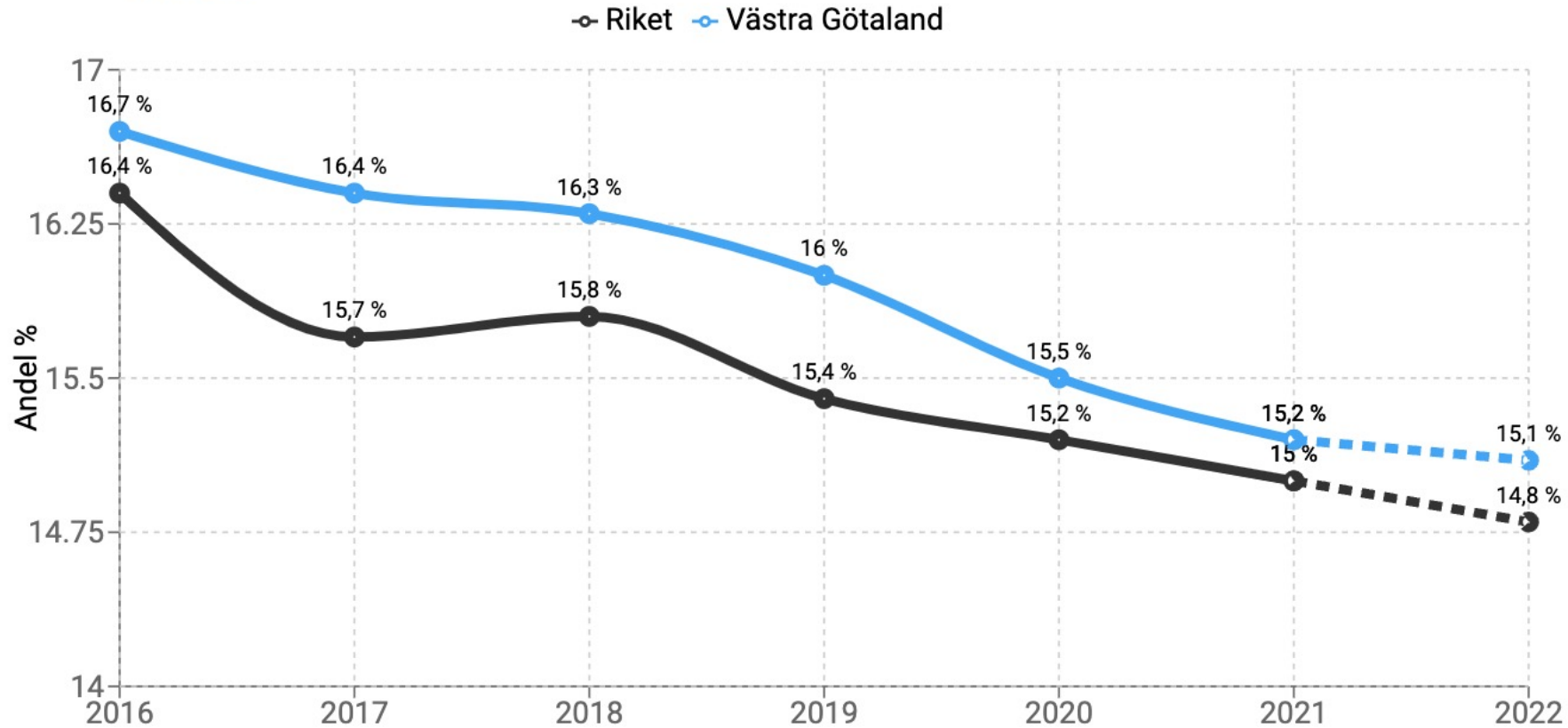
Andel Rökare

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 75 år

Visa pågående år

Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2022-10-15



Ca 7% av befolkningen (>16 år)

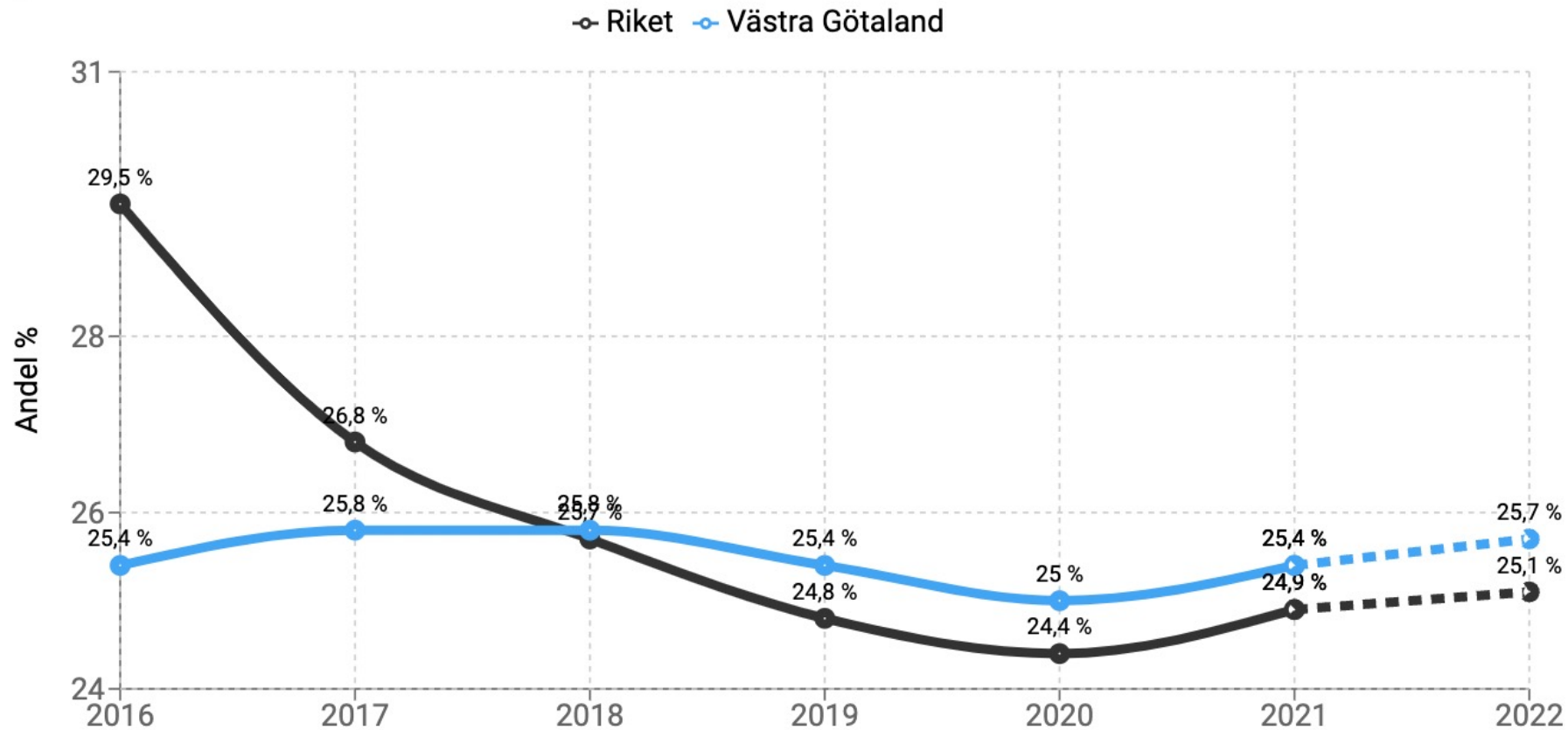
Andel Fysiskt inaktiv

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 75 år

Visa pågående år

Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2022-10-15



Def < 30 min promenad per vecka ?

Andel Fetma

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 75 år

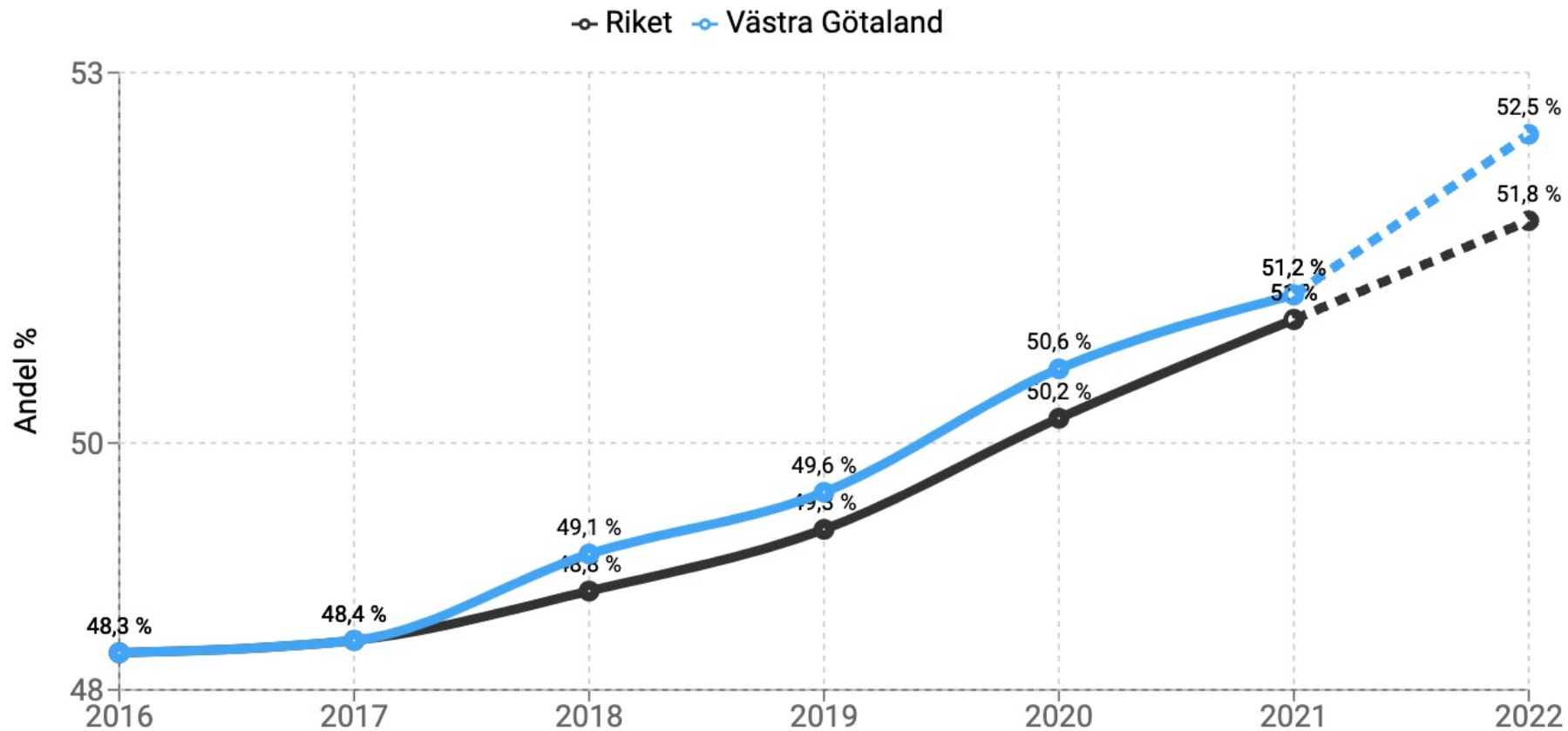
Visa pågående år



Anpassad y-axel



Uttagsdatum: 2022-10-15



14% av vuxna befolkningen

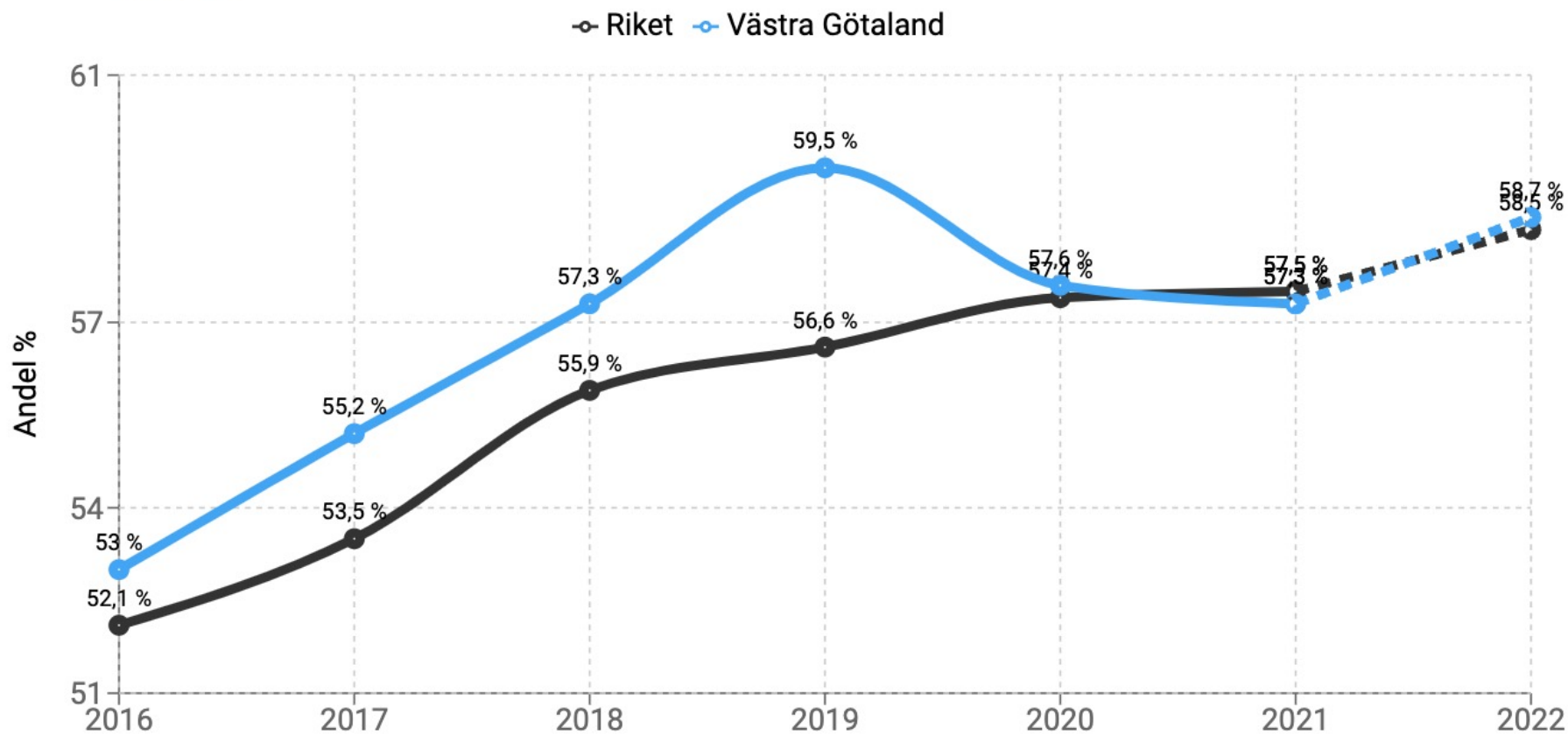
Andel HbA1c <52

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 75 år

Visa pågående år

Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2022-10-15

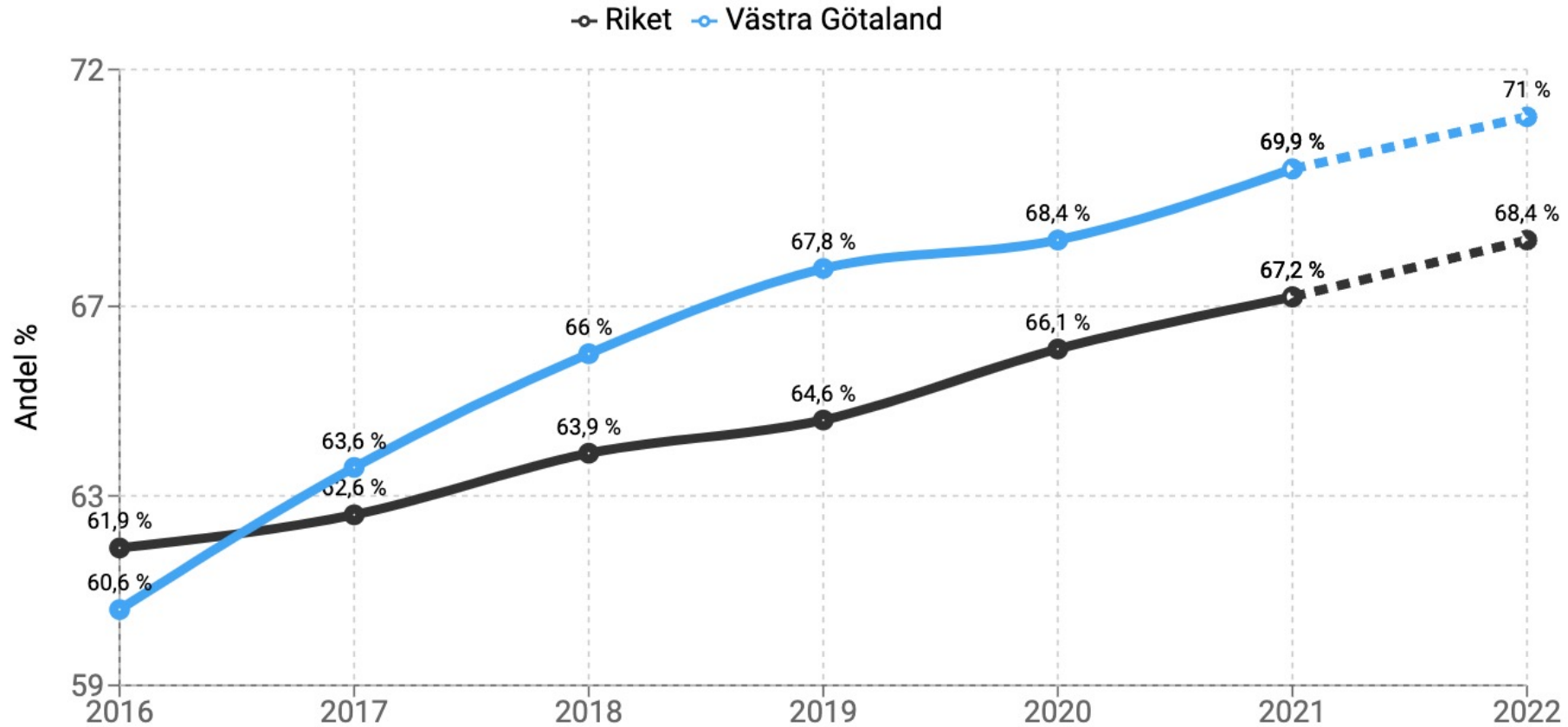


Andel Med lipidsänkande läkemedel

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 75 år

Visa pågående år ☒ Anpassad y-axel ☒

Utgagsdatum: 2022-10-15



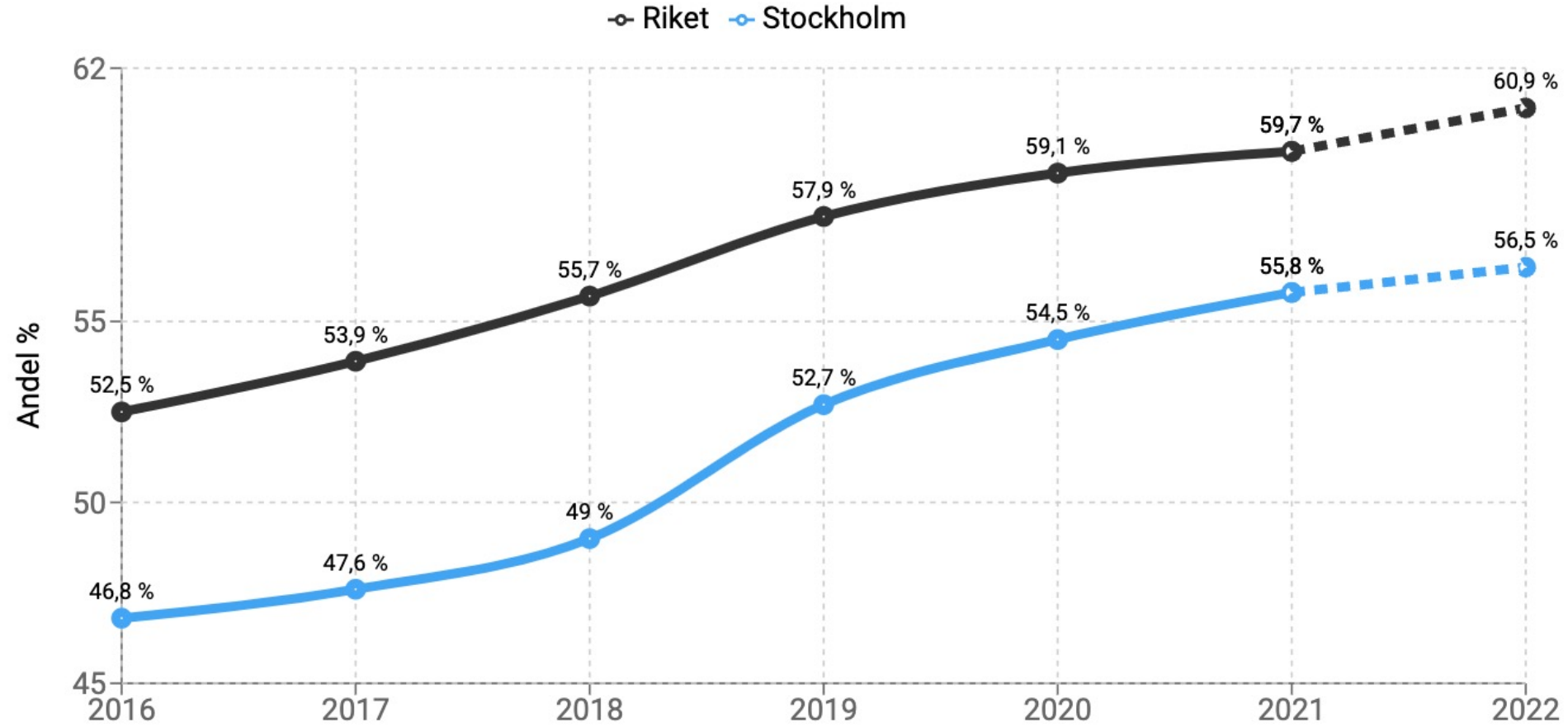
Andel LDL <2,5

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 70 år

Visa pågående år

Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2022-08-29



Andel Blodtryck <140/85

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 75 år

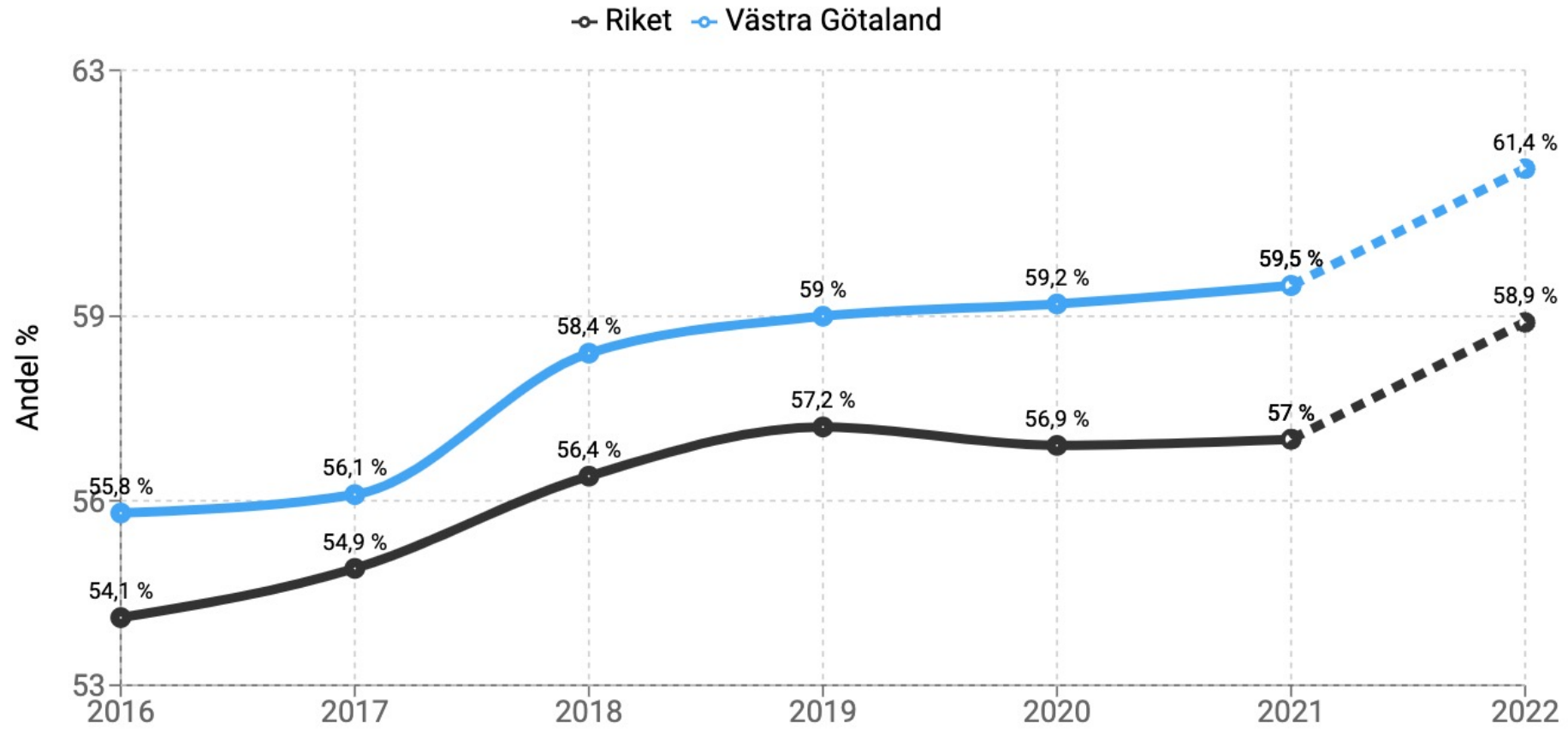
Visa pågående år

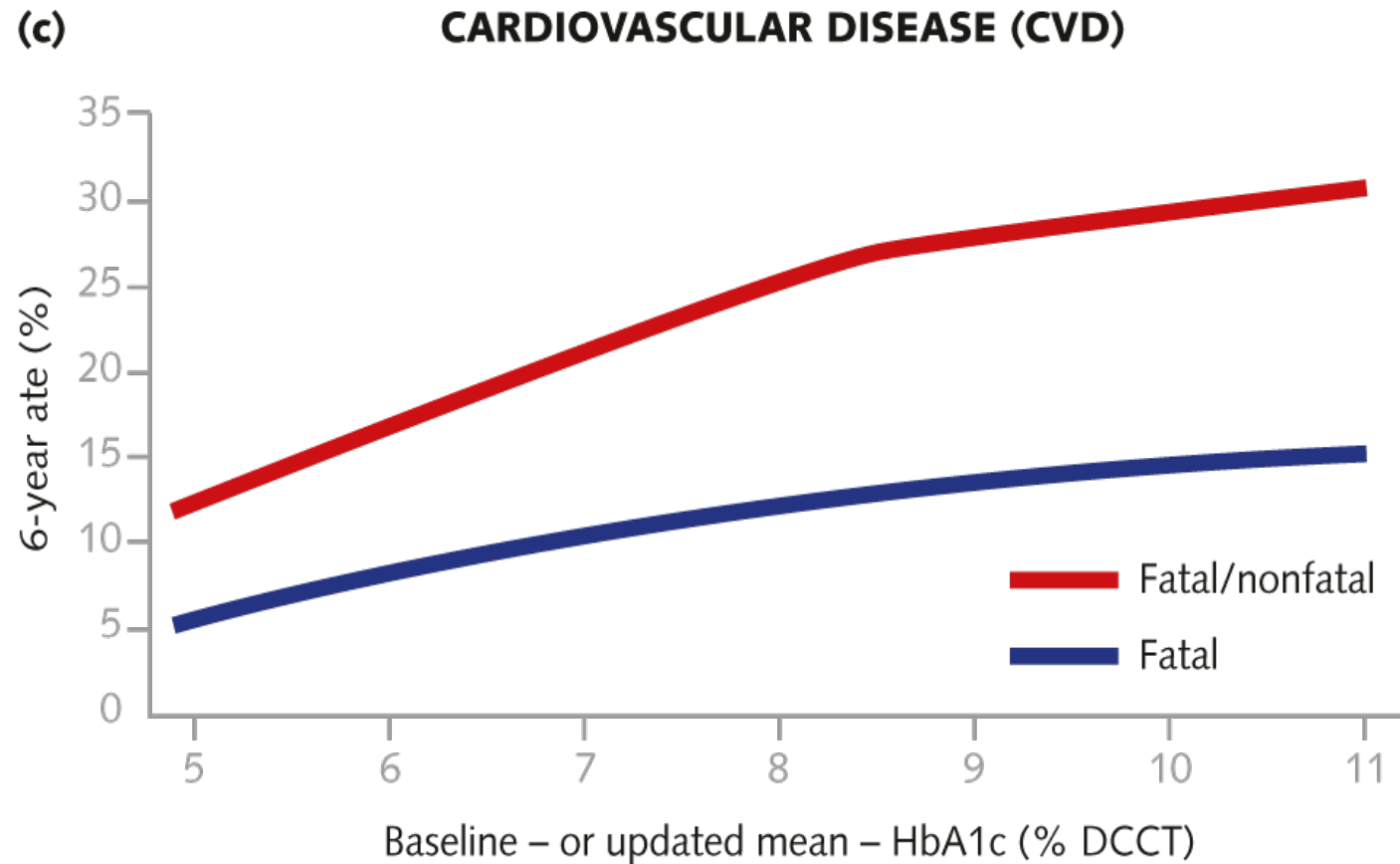


Anpassad y-axel



Uttagsdatum: 2022-10-15





Spelar det någon roll HUR man sänker blodsockret?

- **”Livstilsintervention” eller läkemedel? (Look Ahead?)**

Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- **Kost och motion ?**
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- Äldre och diabetes
- Kortison

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Snusar

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

Vad vill du veta mer?

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

Bosse 53 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	Kaffebröd ibland	Lagad mat Lättöl	Macka	
10	14	8-10	12	12	14	10

Alkohol: Ibland en whiskey på kvällarna, Vin eller öl på fredag och lördag.

Inte godis men gillar chips och nötter (kan man äta mycket!)

Kan motion, kostförändringar, minskad alkoholkonsumtion och viktnedgång va nåt?

(påverkar alla riskfaktorer utom rökning)

Effekter av 8% viktnedgång på överviktiga 20-åringar!

- Minskad fetthalt i levern 60%
- Leverns insulinkänslighet ökar 60%
- Musklernas insulinkänslighet ökar 97%

Vitola et al. Obesity (Silver Spring). 2009 September; 17(9): 1744–1748.

KOST

- Snabba kolhydrater
- Kolhydrater i relation till fysisk aktivitet
- Energimängd/Energitäthet
- Alkohol
- Dryck snacks mellanmål mm

ALKOHOL

- Höjer inte blodsockret (förbränns direkt eller omvandlas till fett).
- Sänker snarare blodsockret pga hämning av glukoneogenesen
- I små mängder (1-2 E/dag) påverkar det lipiderna gynnsamt.
- I större mängder leder till leversteatos och sämre insulinkänslighet, stigande blodsocker och rubbningar i lipidmönstret (höga LDL och TG)
- Fettlösande och leder till muskelatrofi, neuropati och demens.
- Saknas långtidsstudier rörande alkoholens ev gynnsamma effekter

1 starköl (33 cl)	150 kcal
-------------------	----------

1 flaska vin (75 cl)	ca 700 kcal
----------------------	-------------

1 flaska starksprit (75 cl)	2200 kcal
-----------------------------	-----------

ALKOHOL som oberoende riskfaktor och kvalitetsvariabel ???

Energimängd (kcal)

Exempel 3

- 2 starköl per dag eller ½ flaska vin = 300-350 kcal
- = 1 kg ökad fettmassa/månad

Fysisk aktivitet ?

- Kan man gå ner i vikt av det ?
- Har det andra gynnsamma effekter ?

Energibehov (kcal)

Basalmetabolismen + Termogenes

- 20-30 kcal/kg/dygn (1000-2000 kcal/dygn)
- 75% i CNS, GI-kanal och inre organ
- Minskar ca 3% per årtionde efter 35 års ålder
- Minskar 15% om man slutar röka
- Ökar med ökad muskelmassa och bättre kondition (syreupptagningsförmåga)

Fysisk aktivitet

- 100 kcal/dygn – 8000 kcal/dygn

Energiåtgång (kcal)

Basalmetabolism	Ca 20-30 kcal/kg/dygn
Promenad (långsam)	200 kcal/h
Promenad (snabb)	350 kcal/h
Trappgång	600 kcal/h
Klättra i berg	800 kcal/h
Springa, Skidor, Cykel	500 – 1000 kcal/h
Motionssim	400 kcal/h
Städa	300 kcal/h
Golf	300 kcal/h
Trädgårdsarbete	300 kcal/h

- Man kan gå ner i vikt om man håller på tillräckligt länge och regelbundet.
- Kräver en viss grundkondition !!!
- Om muskelmassan ökar så ökar dessutom basalmetabolismen och insulinkänsligheten i muskulatur.

Energiåtgång (kcal)

Exempel 4

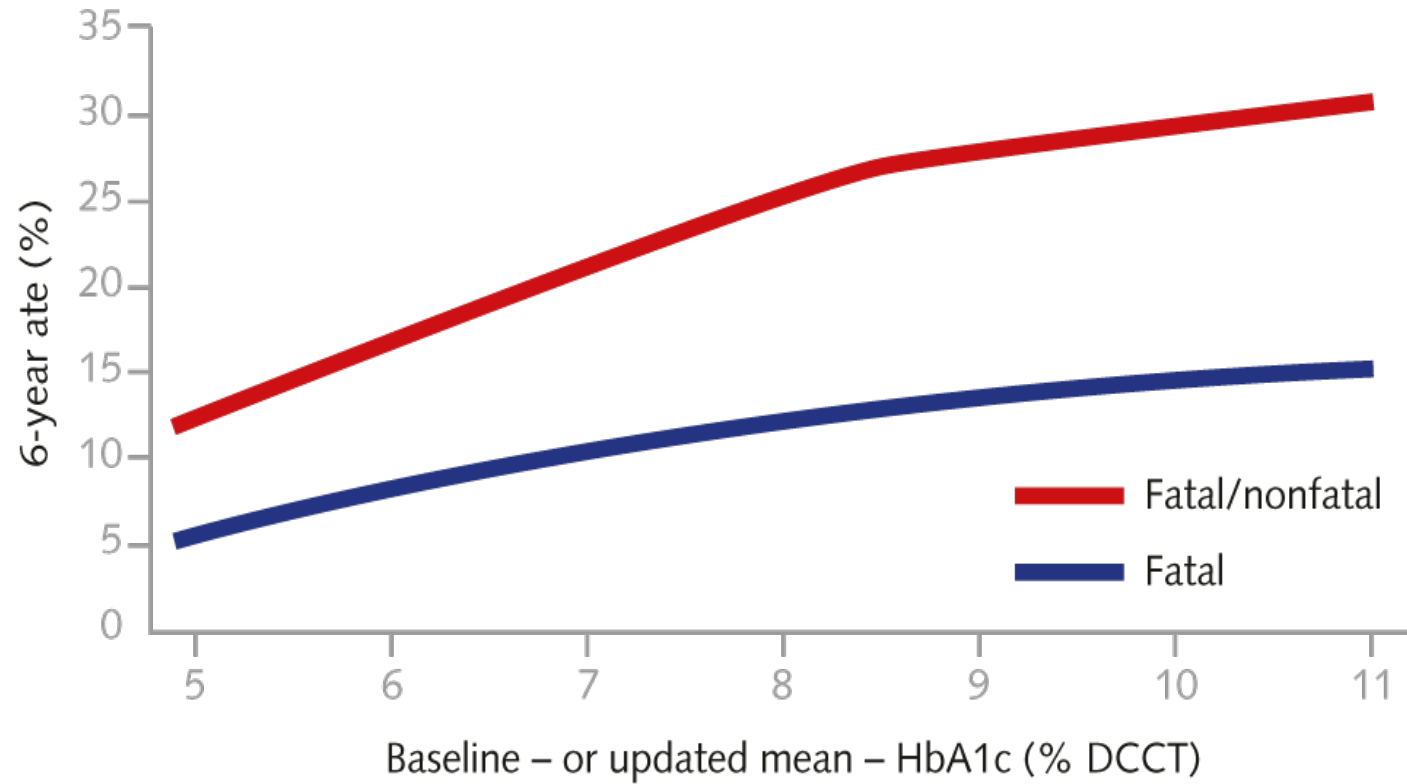
1 timmes "snabb" promenad 4 gånger per vecka bränner ca 5600 kcal/månad. Det motsvarar faktiskt drygt ½ kg fettmassa per månad.

Om man dessutom räknar med att basalmetabolismen ökar 5 % så ökar förbränningen för en 70 kg man med $0,05 * 30 * 70 * 30 = 3000$ kcal/månad = knappt ½ kg fett per månad ??? Detta är ifrågasatt !!!

Totalt ½ - 1 kg fett per månad om man inte äter annorlunda.

(c)

CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD)



Spelar det någon roll HUR man sänker blodsockret?

- Livsstilsintervention eller läkemedel? (Look Ahead?)
- **Skiljer det mellan olika läkemedel?**

Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- Kost och motion ?
- **Genomgång av "nya" och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar**
- **Diabetesläkemedel vid njursvikt?**
- Äldre och diabetes
- Kortison

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 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 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 tabletter 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 symptomgivande P-Glukos och samtidig viktneidgång (insulinbrist? Typ 2?) samt vid strikt LCHF.
GLP-1-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 (OBS 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					
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
	Trajenta	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?

*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: Dagtid under 10 (8)	Öka var tredje dag	
6-12 E före frukost		
Om höga värden före natten och på morgon	Lägg	
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

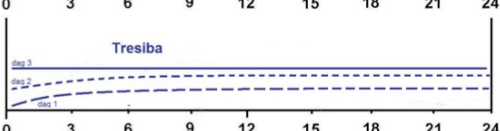
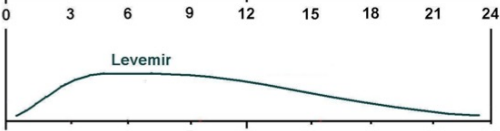
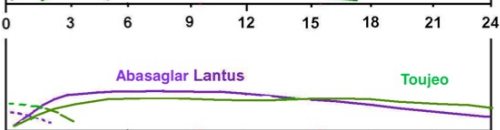
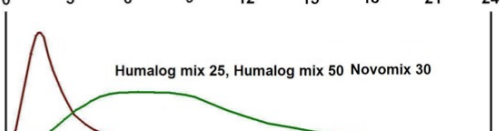
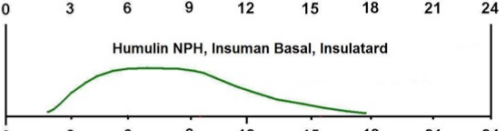
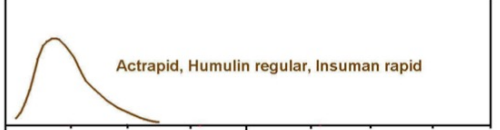
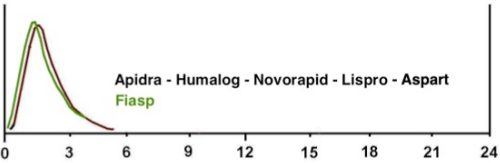
- Öka med minst 2-4 E var 3.e dag.
- Vid höga symptomgivande P-Glu-värden (>20) och/eller kortisonbehandling kan behövas en dosökning på 10-15 E var tredje dag för att komma ner till rimliga blodsocker. Ofta kan insulin doserna sedan sänkas och ibland helt sättas ut.
- Mät blodsocker Före frukost, före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



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 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.

Snusar,

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/dosminska 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 ???

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

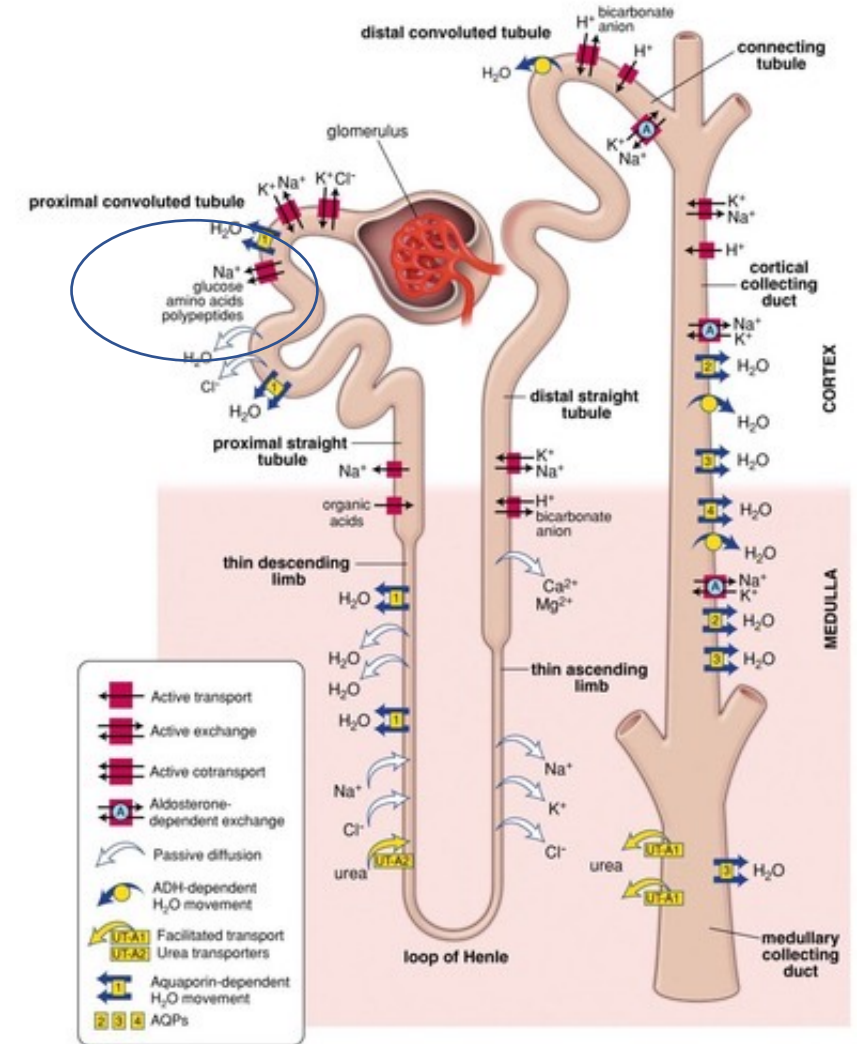
Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi

SGLT2-hämmare

Forxiga, Jardiance (Synjardy)

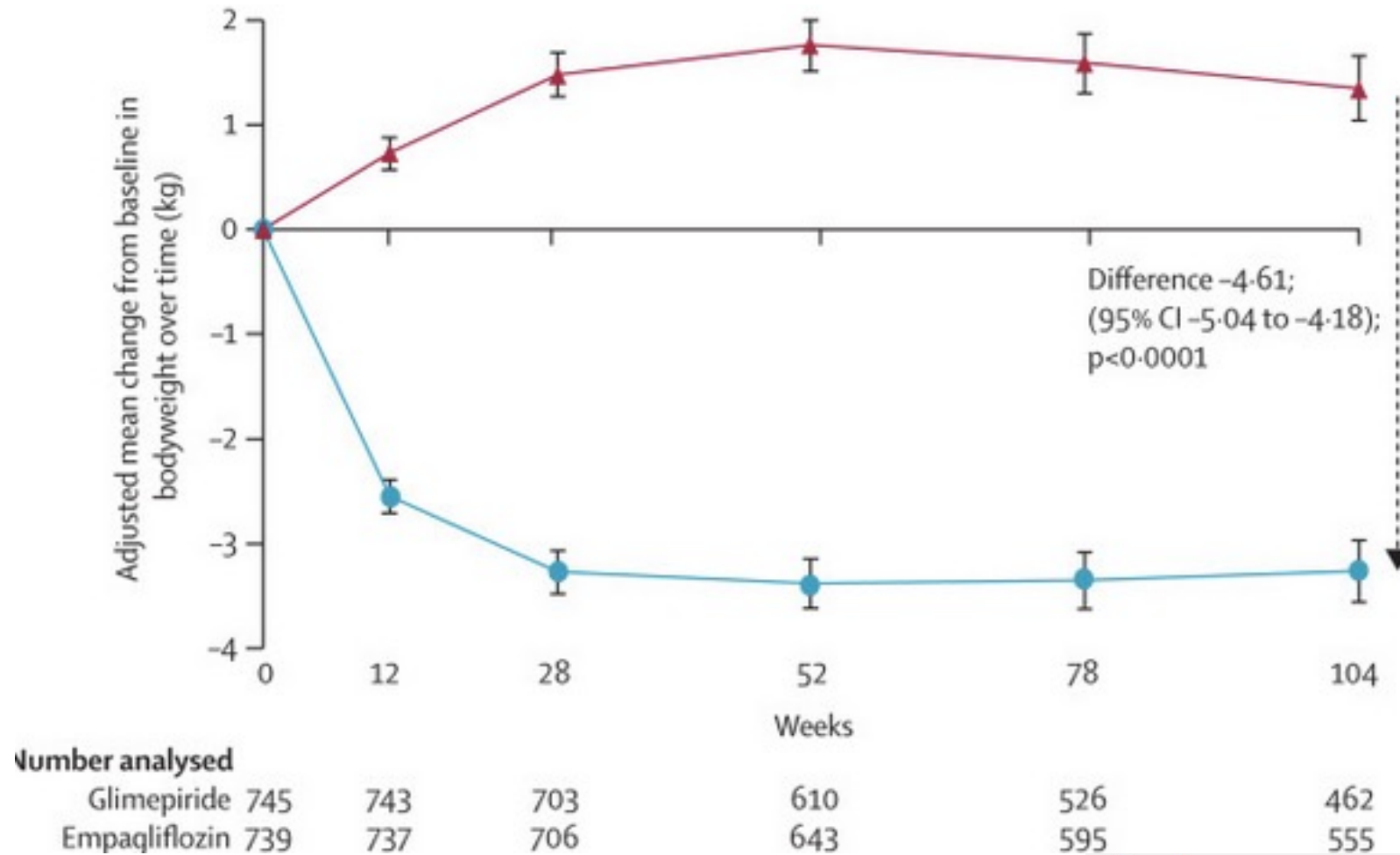
(Invokana, Steglatro)

- Man kissar ut 50 – 80 g socker per dag
- Viktnedgång 2-3 kg
- HbA1c 4-10 mmol/mol (**eGFR > 45**)
- Viss diuretisk effekt
- Svampinfektioner i underlivet
- Urinvägsinfektioner (Fourniers gangrän?)
- "Normoglykem ketoacidosis"?
- 14 - 16.- kr/dag (8.- kr?)



Viktminskning av SGLT2

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

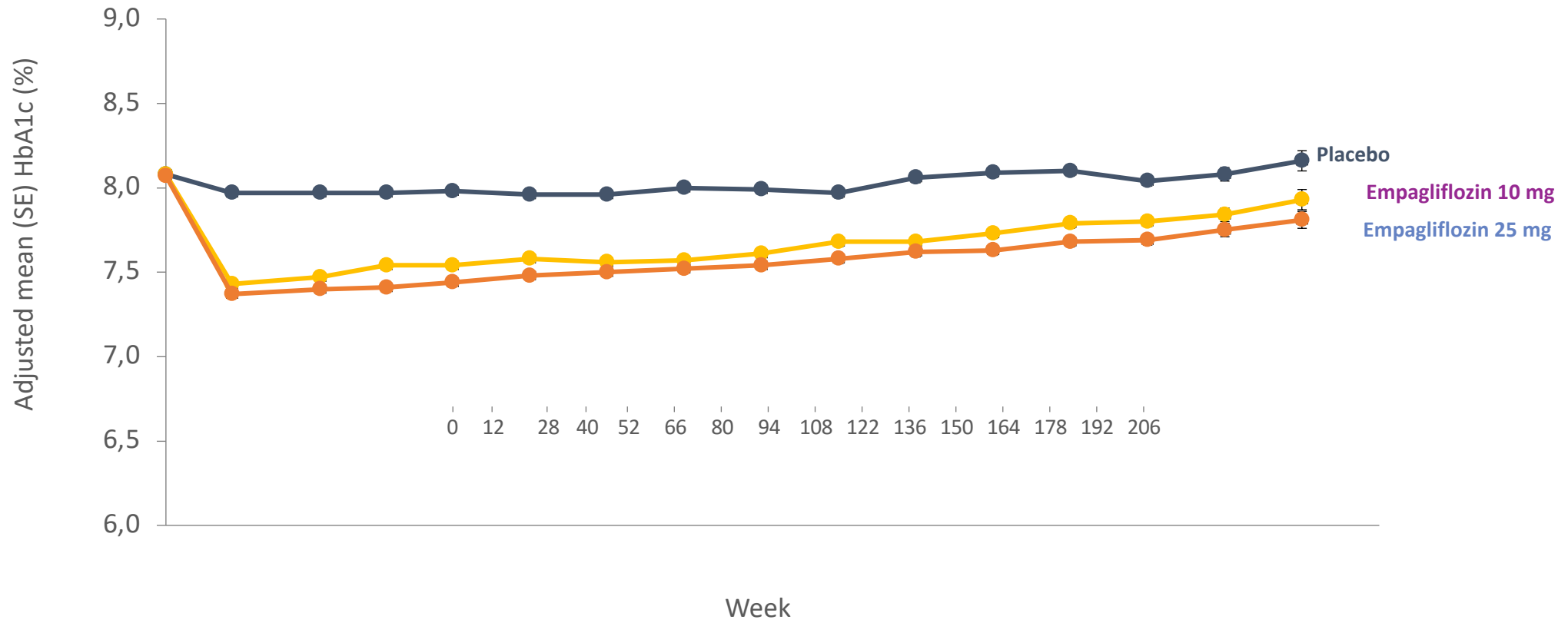




EMPA-REG
OUTCOME®

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

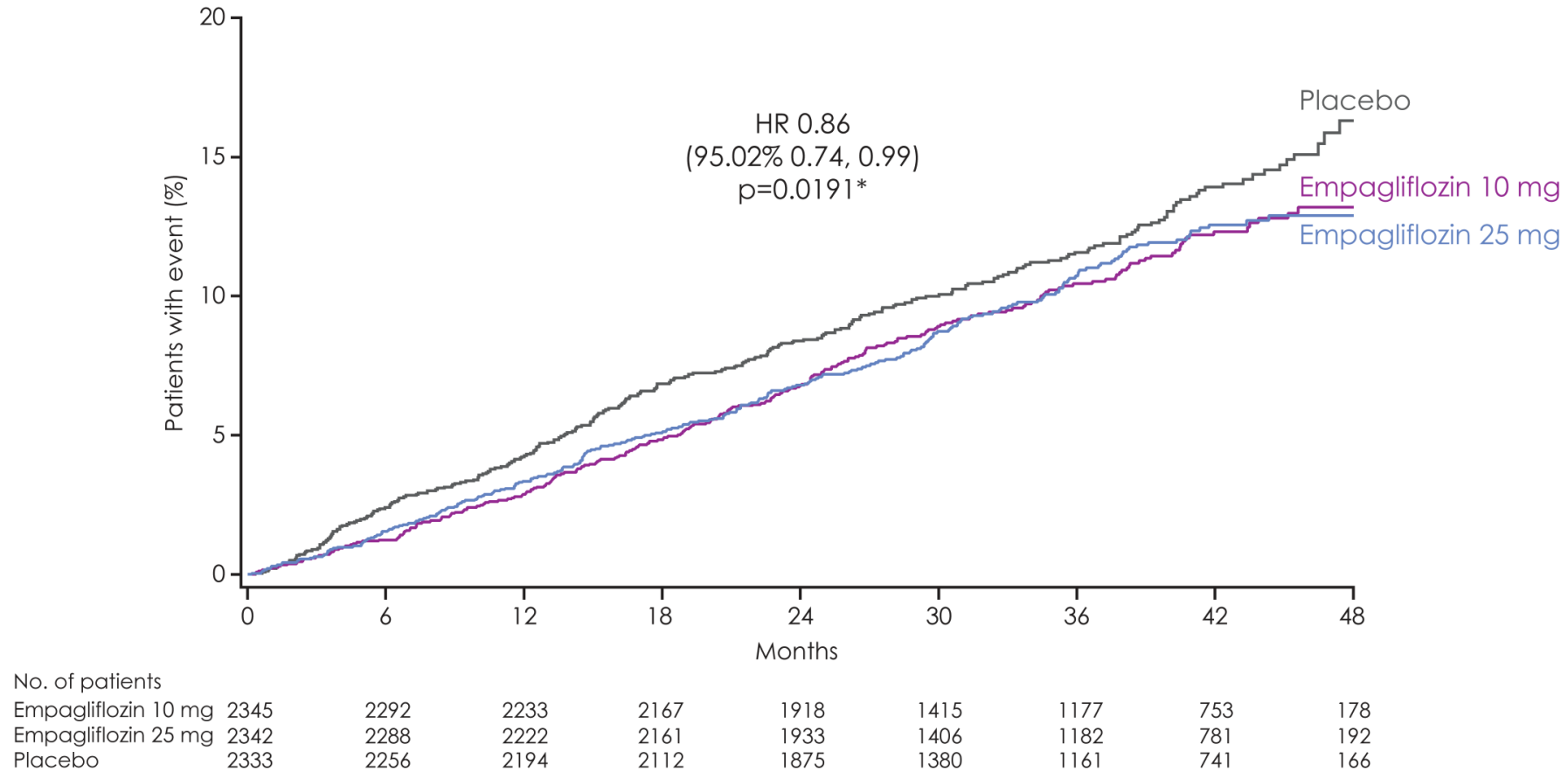
HbA1c



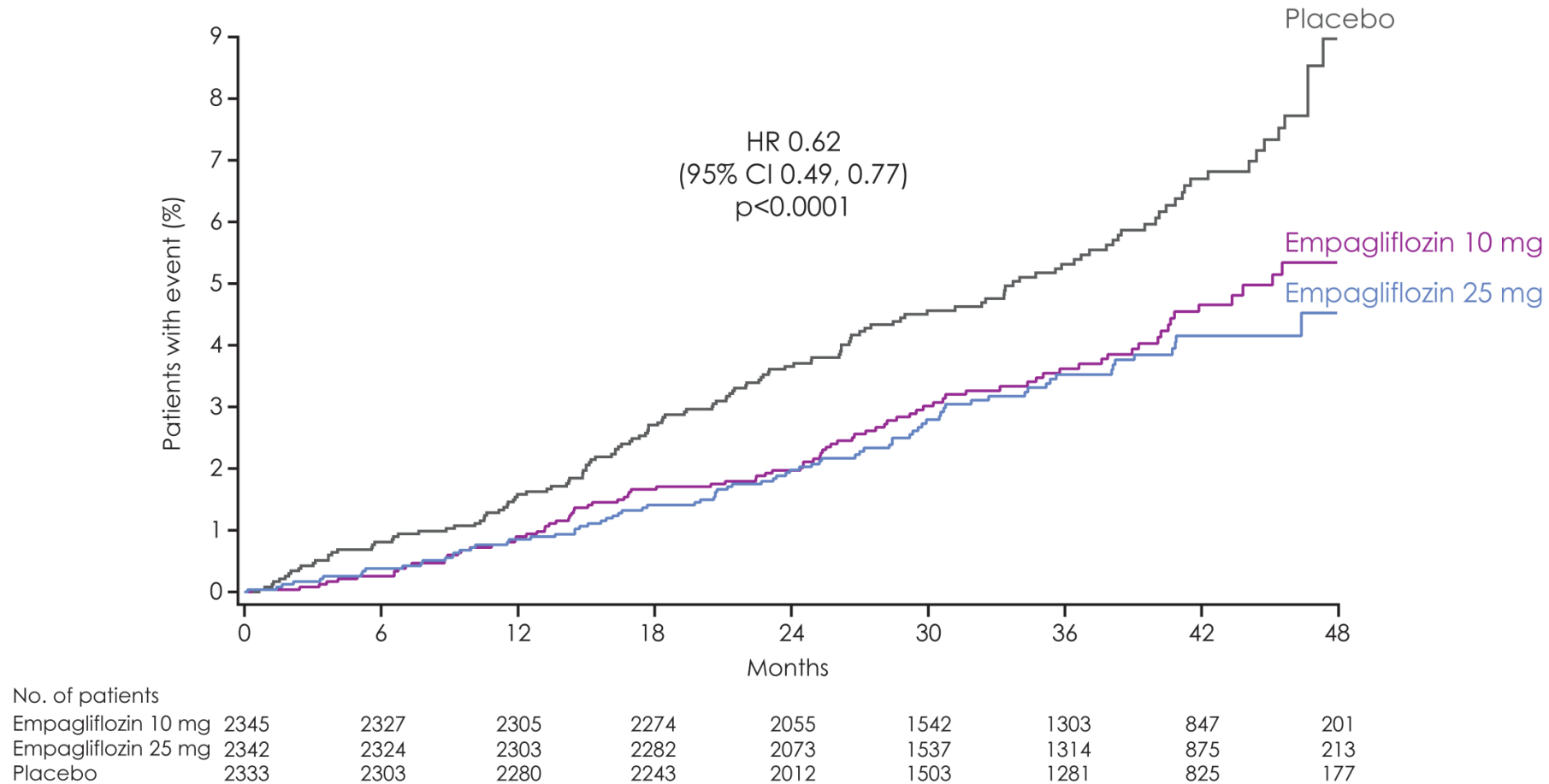
136

3-point MACE

Stroke, Hjärtinfarkt eller kardiovask död



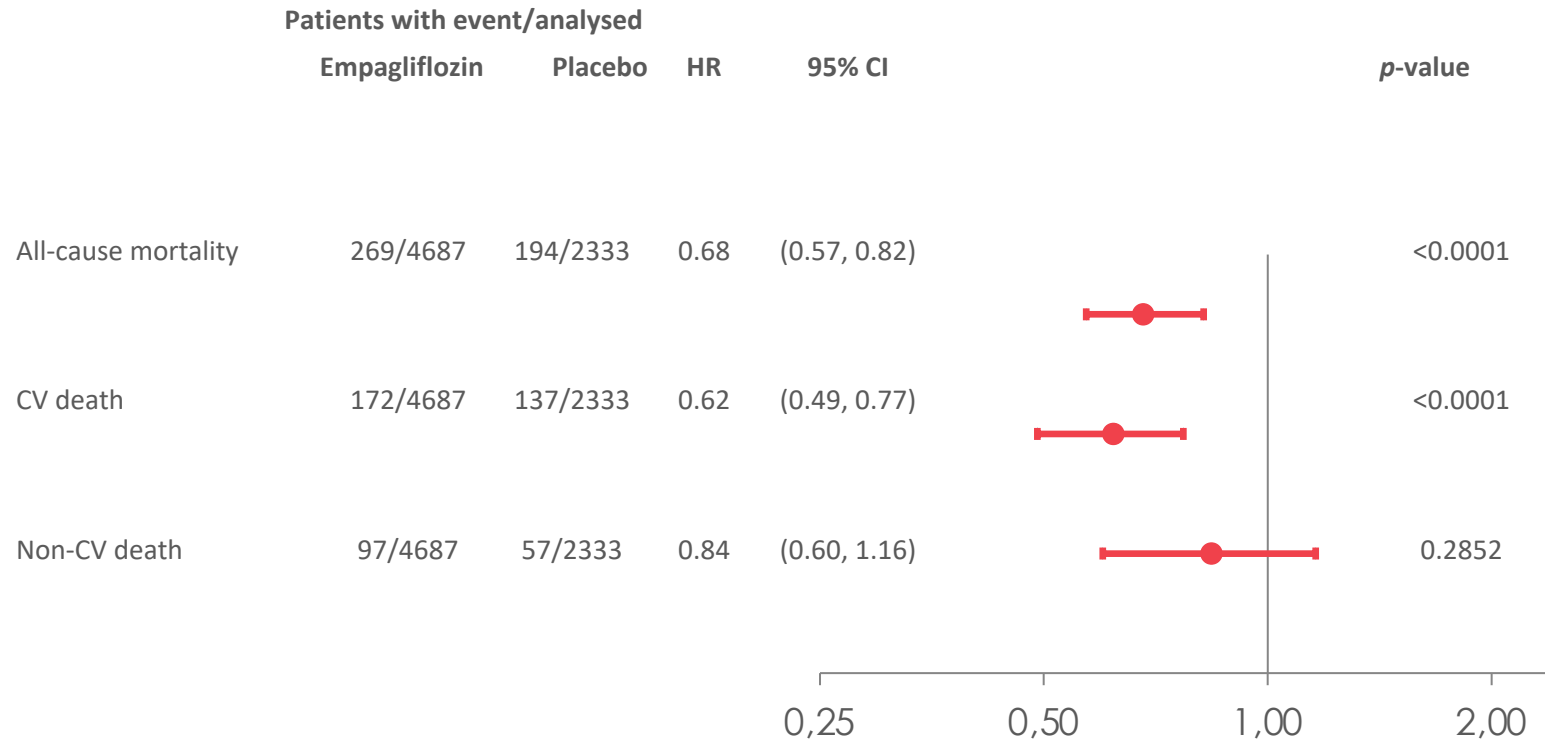
Kardiovaskulär död



Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

Totalmortaliet

AR 3,6% = NNT 38 (3 år)

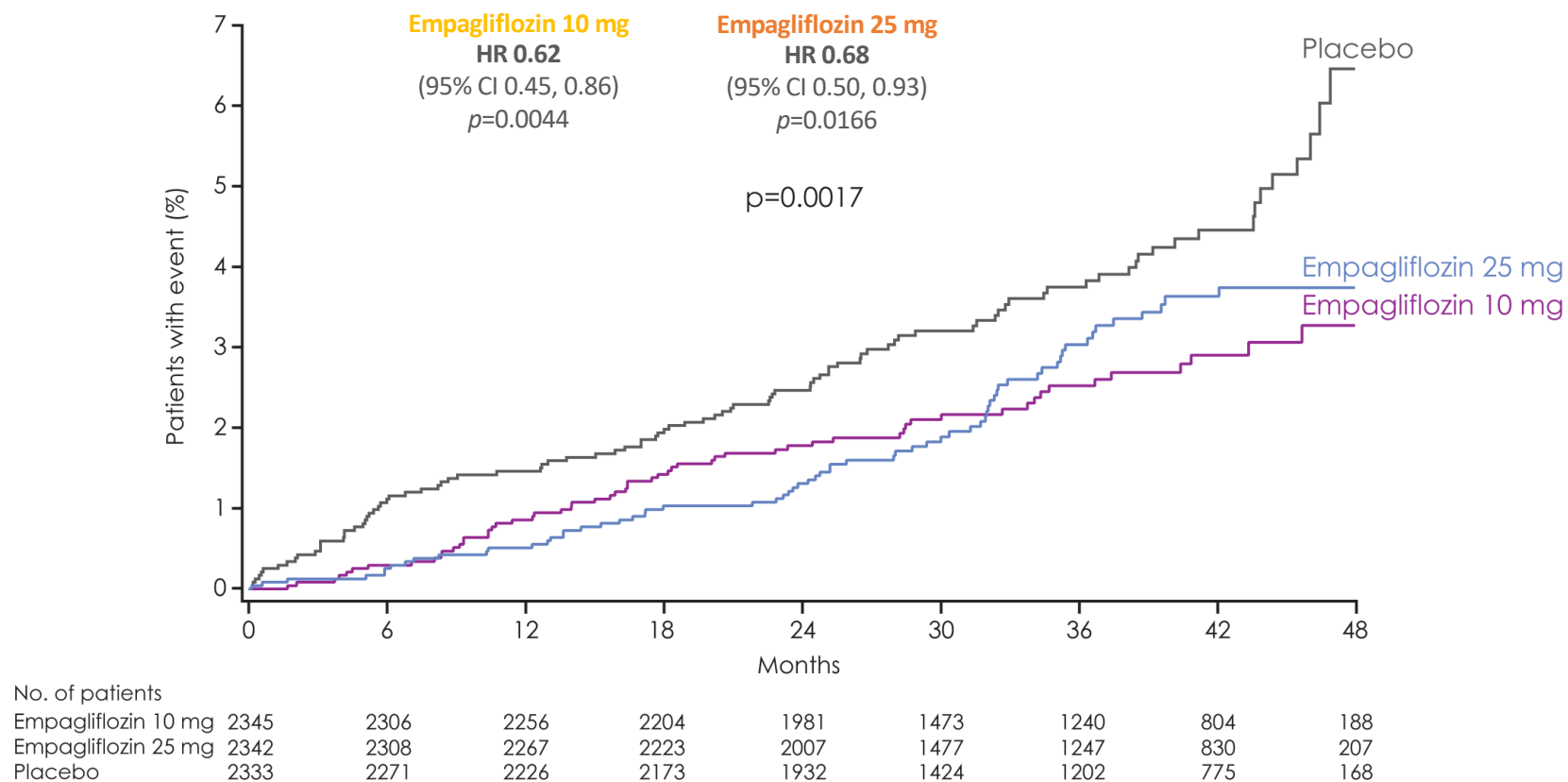


NNT 38 på 3 år = 580 000.- kr för att förhindra ett dödsfall

Indikationer för SGLT-2 vid diabetes

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

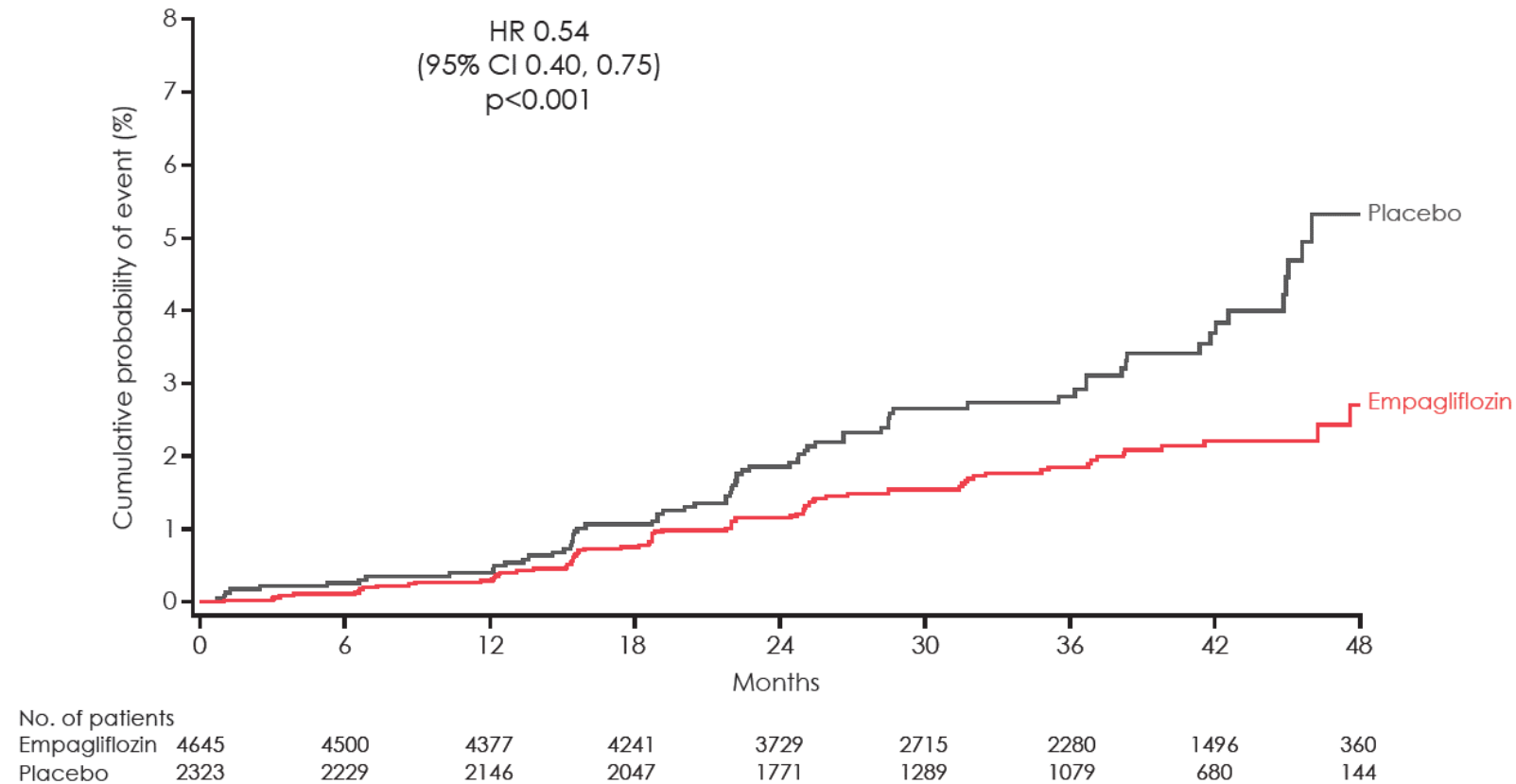
Inläggning på sjukhus för hjärtsvikt



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.

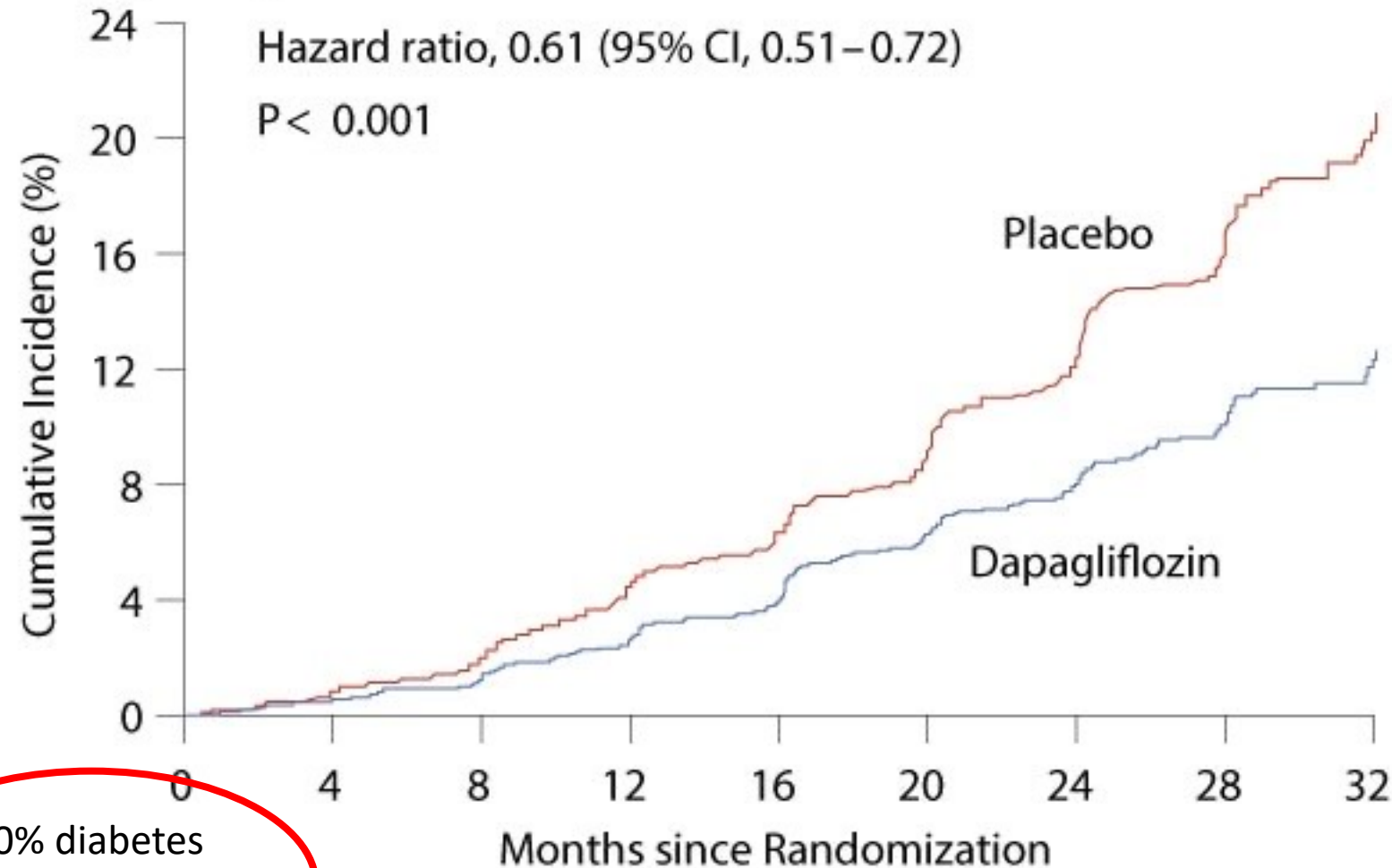
Studier på SGLT-2-hämmare med och utan diabetes !!!

- 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
- 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. and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure (**EMPEROR**). N Engl J Med 2020; 383:1413-1424
- M. Packer et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction (**EMPEROR PRESERVED**). Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction N Eng J Med 27 aug 2021.

DAPA-CKD (Forxiga vs "placebo")

Primary Composite Outcome

Dubbling av Krea, terminal njursvikt, död av njursjd



NNT 19

NNT 19 på 2,5 år
= 250 000.- kr
(dubbling av S-
Krea, dialys eller
njurdöd)

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

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

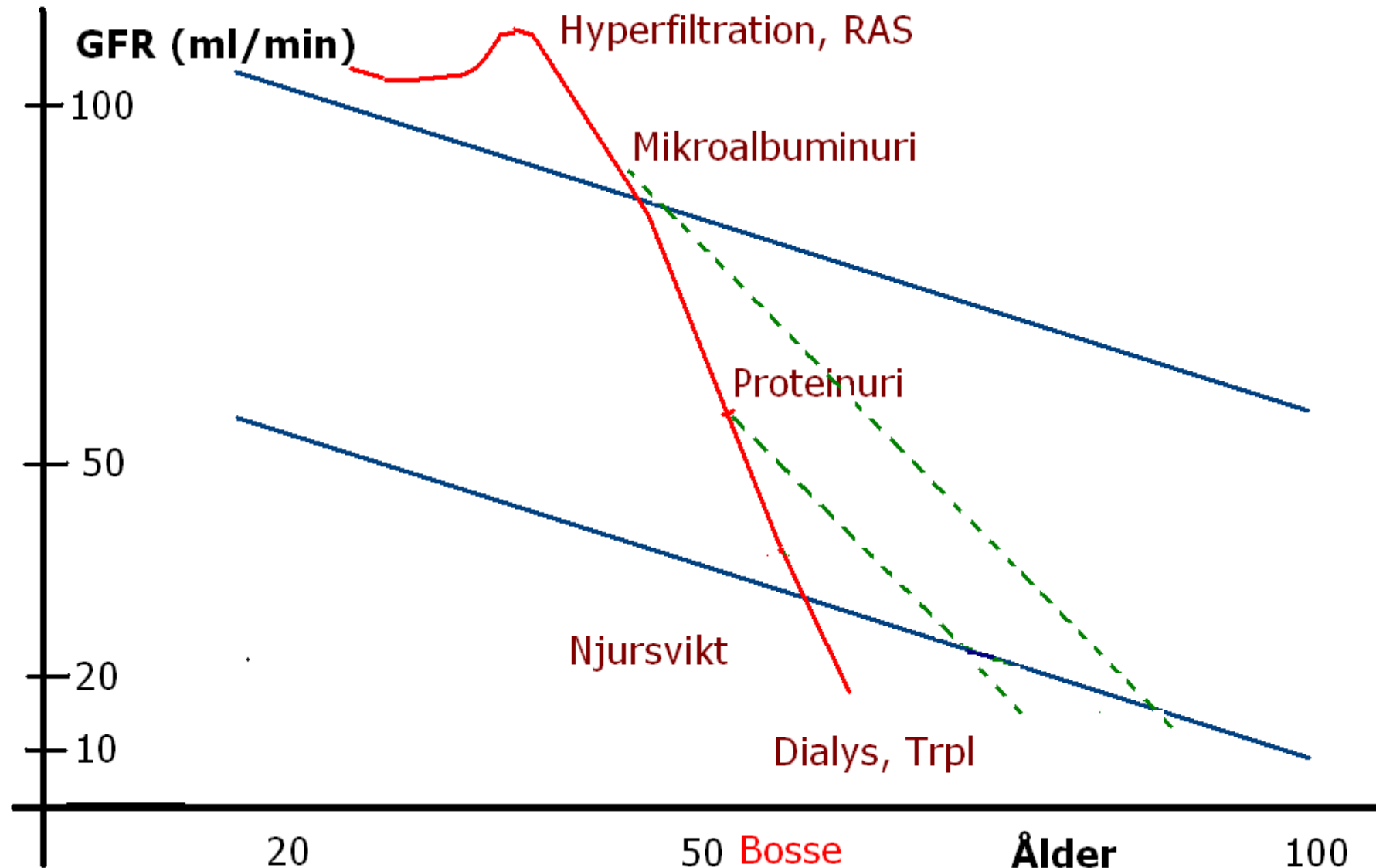
finerenon-Kerendia

- Icke steroid hämmare av mineralkortikoidreceptor (jfr Spironolakton)
- Indikation: albuminuri och/eller CKD 3-4 (samma som SGLT-2) vid typ 2
- Effekt: NNT 29 (SGLT 19). Kostnad 20.-/dag (SGLT 14.- kr/dag)
- Kostnad: 550 000.- kr på 2,6 år (SGLT2 250 000.- kr på 2,5 år) för en händelse.
- Kostnadseffektivt vid albuminuri/CKD 3-4, typ 2 som inte kan ta SGLT-2

Val av läkemedel vid diabetes typ 2 och kronisk njursjukdom

- ACE-hämmare eller ARB och ett blodtrycksmål 130/80 samt lipidibehandling med LDL-mål 1,8 (pga hög kardiovaskulär risk).
- Vid albuminuri eller eGFR under 60 mL/min bör man sätta in en SGLT2-hämmare i tillägg till metformin. Detta oberoende av blodsockerläget. SGLT2-hämmare kan sättas in vid eGFR ned till 25 mL/min och fortsättas även vid sjunkande eGFR under 25 mL/min.
- *Om patienterna inte kan ta en SGLT-2-hämmare bör man istället behandla med finerenon (Kerendia) 10-20 mg (beroende på njurfunktion). Obs Risk för hyperkalemi.*
- Vid sjunkande eGFR bör man behålla metformin så länge som möjligt (ner till eGFR 30 mL/min) men dosreducera enligt rekommendation (se ovan). Detta istället för att byta till en DPP4-hämmare som ofta görs.
- DPP4-hämmare kan användas vid terminal njursvikt (även under dialys) men är inte så effektiva så oftast är insulin att föredra.
- GLP1-analoger kan användas ner till eGFR 15 mL/min om patienten inte är katabol och man önskar uppnå viktnedgång.
- Glitazoner kan användas vid njursvikt men bör undvikas vid vätskeretention.
- SU-preparat bör undvikas hos äldre patienter med njursvikt pga. risken för hypoglykemier.

Tidig Intervention !!!



Bosse

Ålder

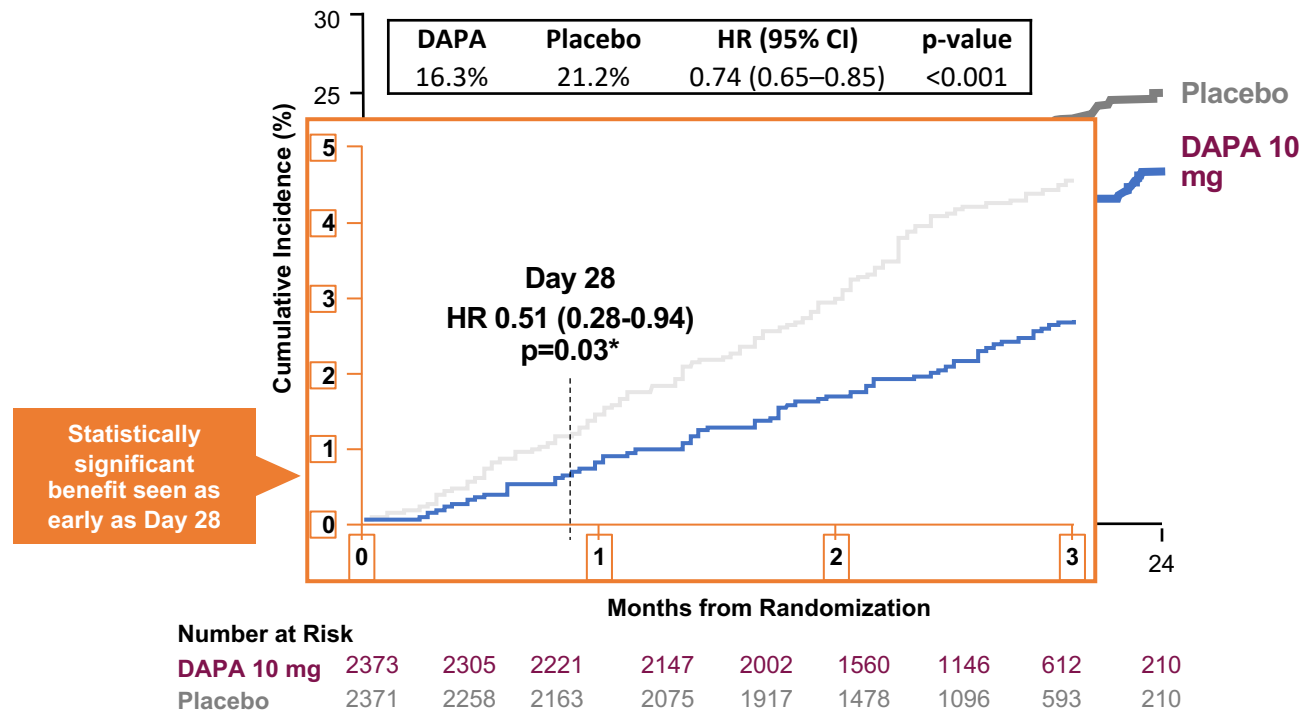
100

oken.se



DAPA HF

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



26%
RRR

4.9% ARR

NNT=21

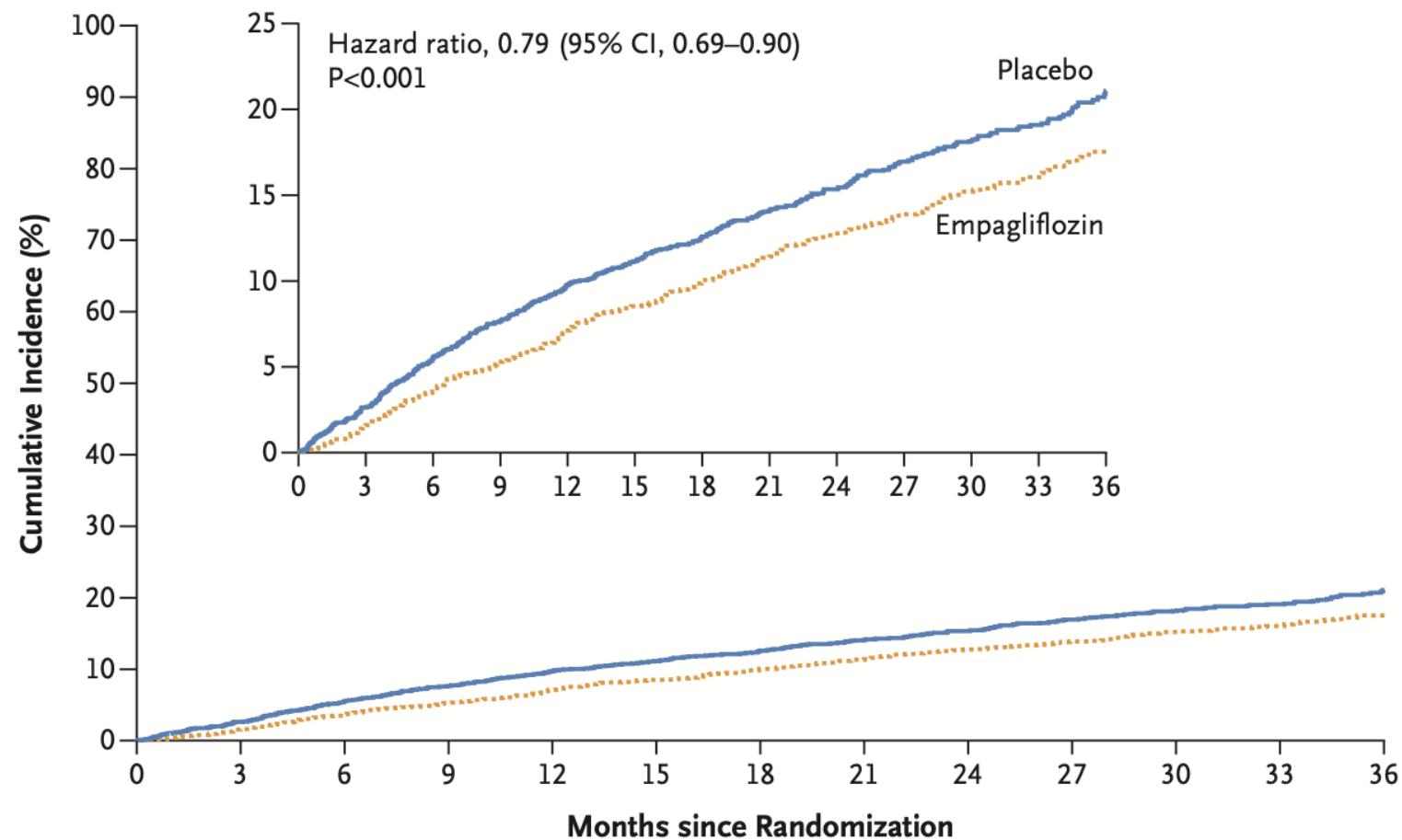
NNT 21 på 3 mån
= 30 000.- kr
(sjukhusinläggning)

AstraZeneca

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
-
- Svår diagnostik på ofta multisjuka ?
 - Klinisk signifikans?

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								

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 (oavsett diabetes)

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Snusar

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 förvänta oss för effekt?

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
 - För Normalstor vct (ca 150 pat) = 5000.- kr per år = **750 000.- kr/år**
 - Om indikationen hjärtsvikt ???

Tomas 73 år

- Akutbesök på VCT
- Sedan 3 dagar tilltagande illamående, extrem trötthet
- Diabetes 10 år.
- Januvia, Jardiance och Repaglinide
- P-Glukos 11
- Kardiopulmonellt ua, ingen feber.
- ???

Tomas 73 år

- Undersöks av ST-läkare som remitterar till akuten under frågeställningen "normoglykem ketoacidosis"
- Hb 145
- CRP 3
- Krea 67
- P-glukos 11
- pH 7,25
- BE -11
- Laktat 1,7
- Ketoner 3 mmol/l

Tomas 73 år

- 2 liter Ringeracetat
- 6 E Lispro sc
- Nästa morgon får han fint och går hem utan Jardiance.
- Har kvar Januvia 100 mg och Repaglinide 0,5 mg 1x3
- Ska äta minst 60-80 g kolhydrat per dag

Tomas 73 år

Bedöms som en kombination av:

- Strikt LCHF efter julhelgens utsvävningar (kolhydratsvält)
- Jardiance (kissar ut de sista kolhydraterna)
- Insulinbrist ? (10 års diabetes)
- C-peptid 0,8
- Bra kontroll nu med Metformin plus GLP-1

Fall 8 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

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

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.
- Ej vid graviditet!
- Äldre ???

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

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

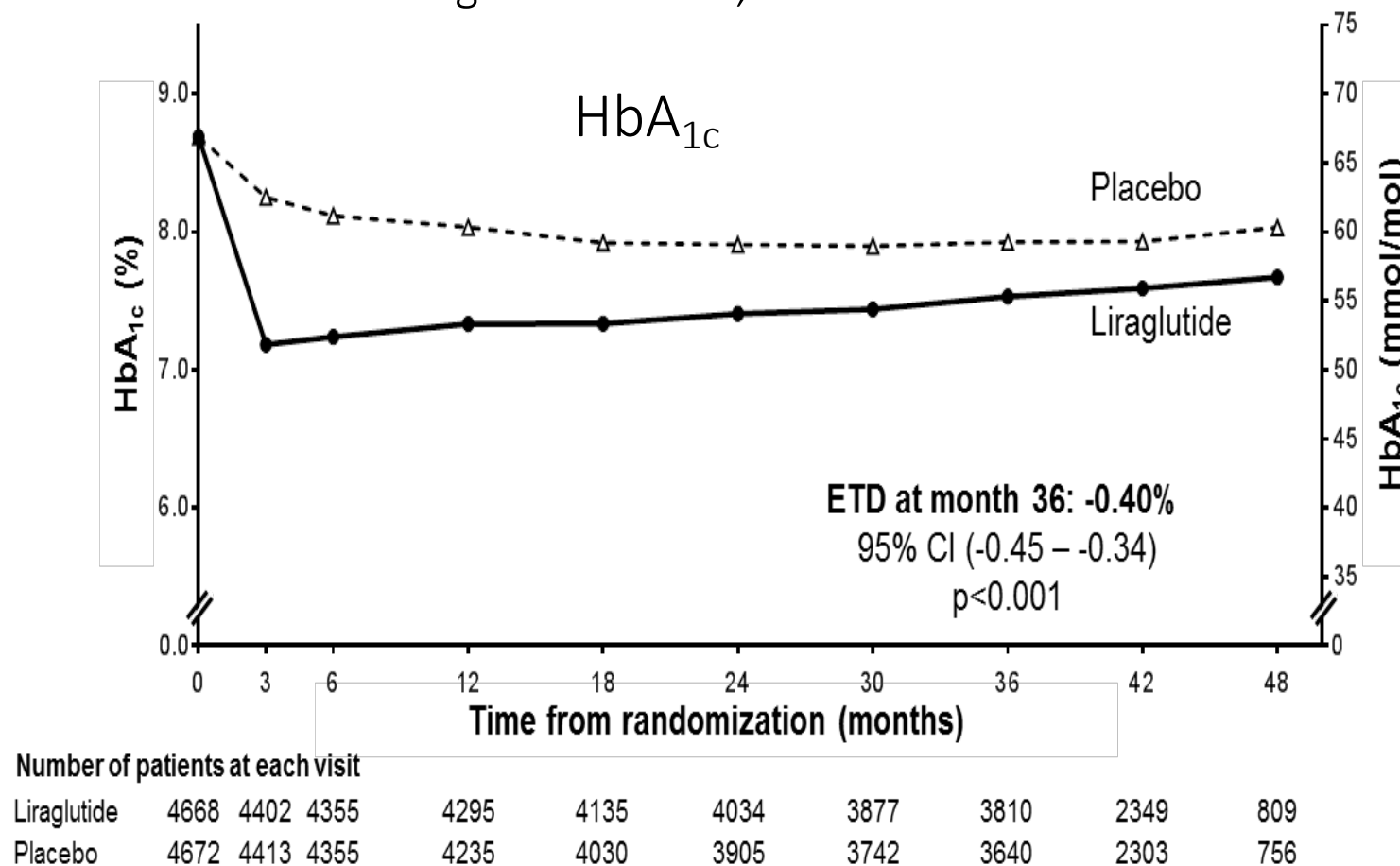
- "Inkretiner" är kroppsegna hormon (peptider)
- Stimulerar insulinfrisättning vid matintag
- Hämmar glukagonfrisättning
- Viktregulation
- Förlångsammnar magsäckstömning
- Påverkar CNS (mättnadskänsla)
- Mycket kort halveringstid (1-2 min)
- Bryts ner av enzymet DPP4

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.

Liraglutide (Victoza) and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

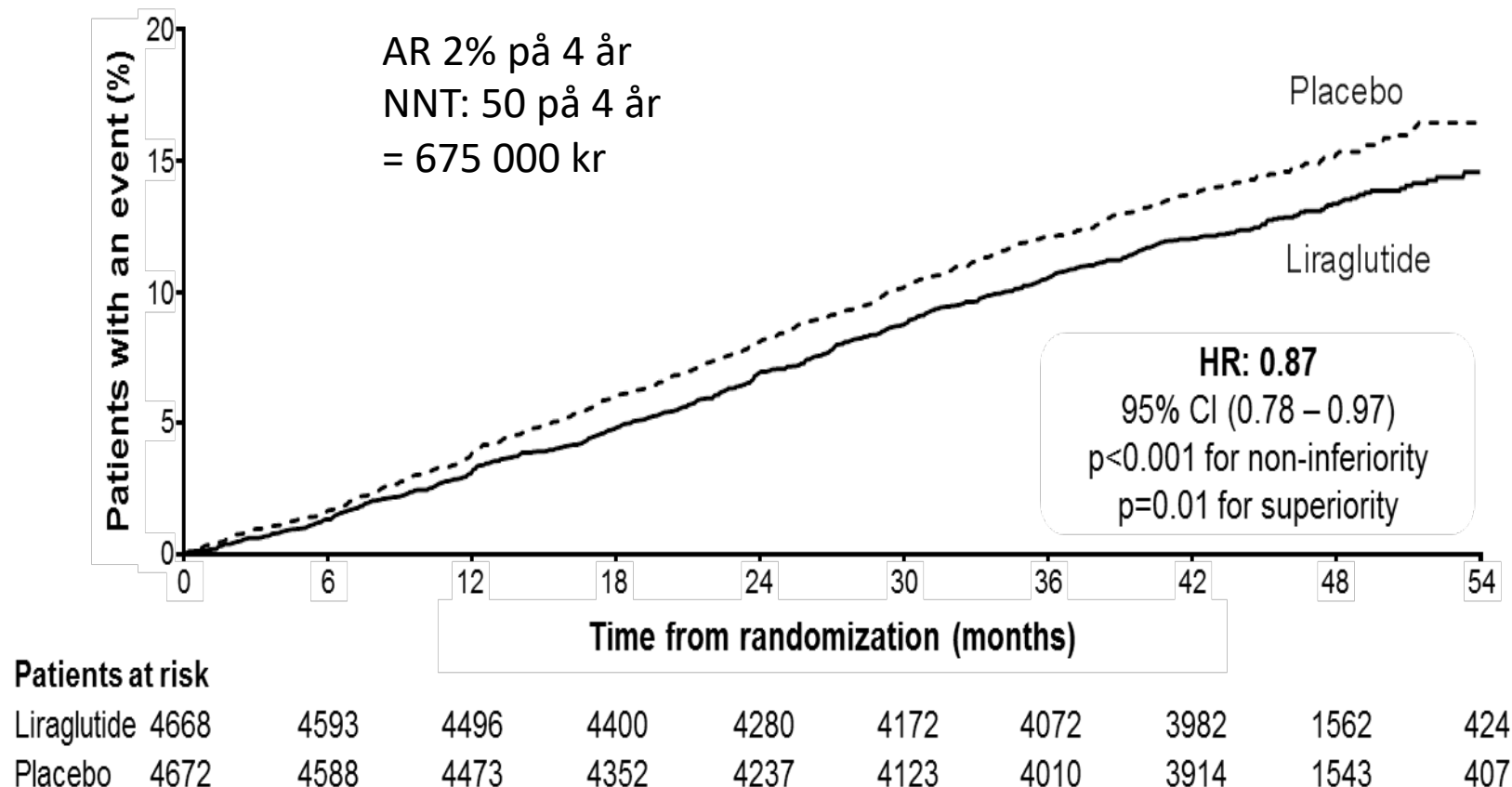
N Engl J Med 2016; 375:311-322



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

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.

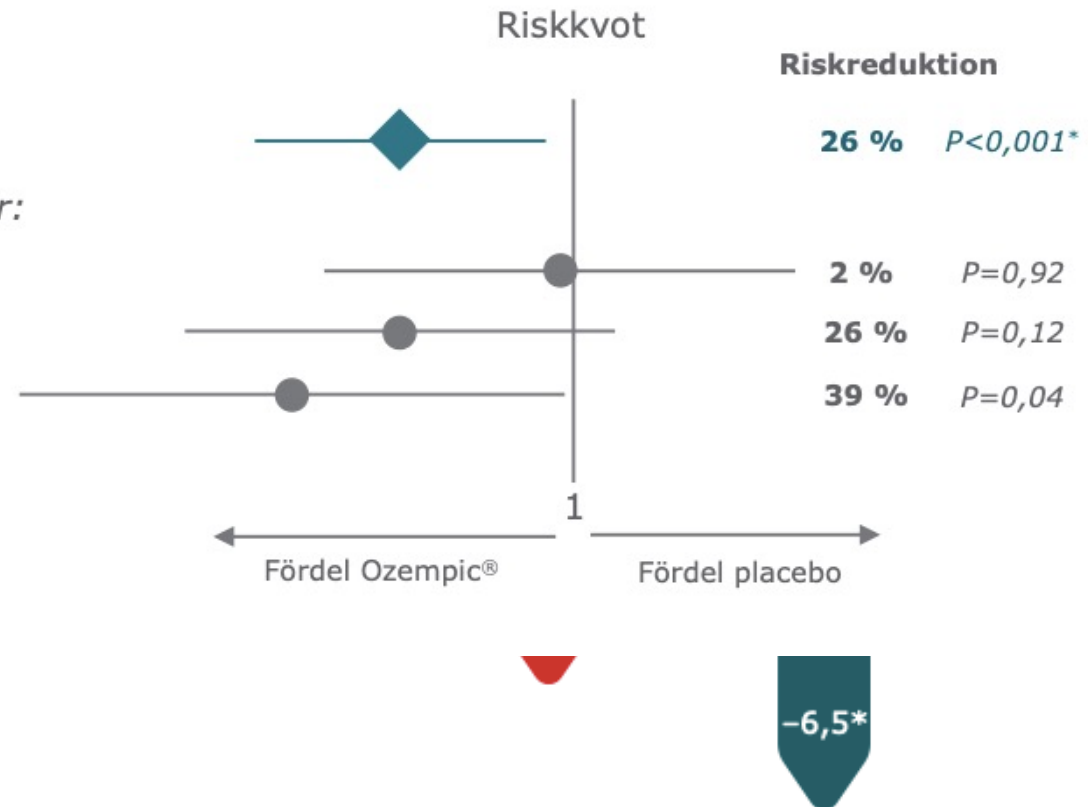


SUSTAIN 6 (Ozempic 0,5-1,0 mg)

Primärt resultatmått

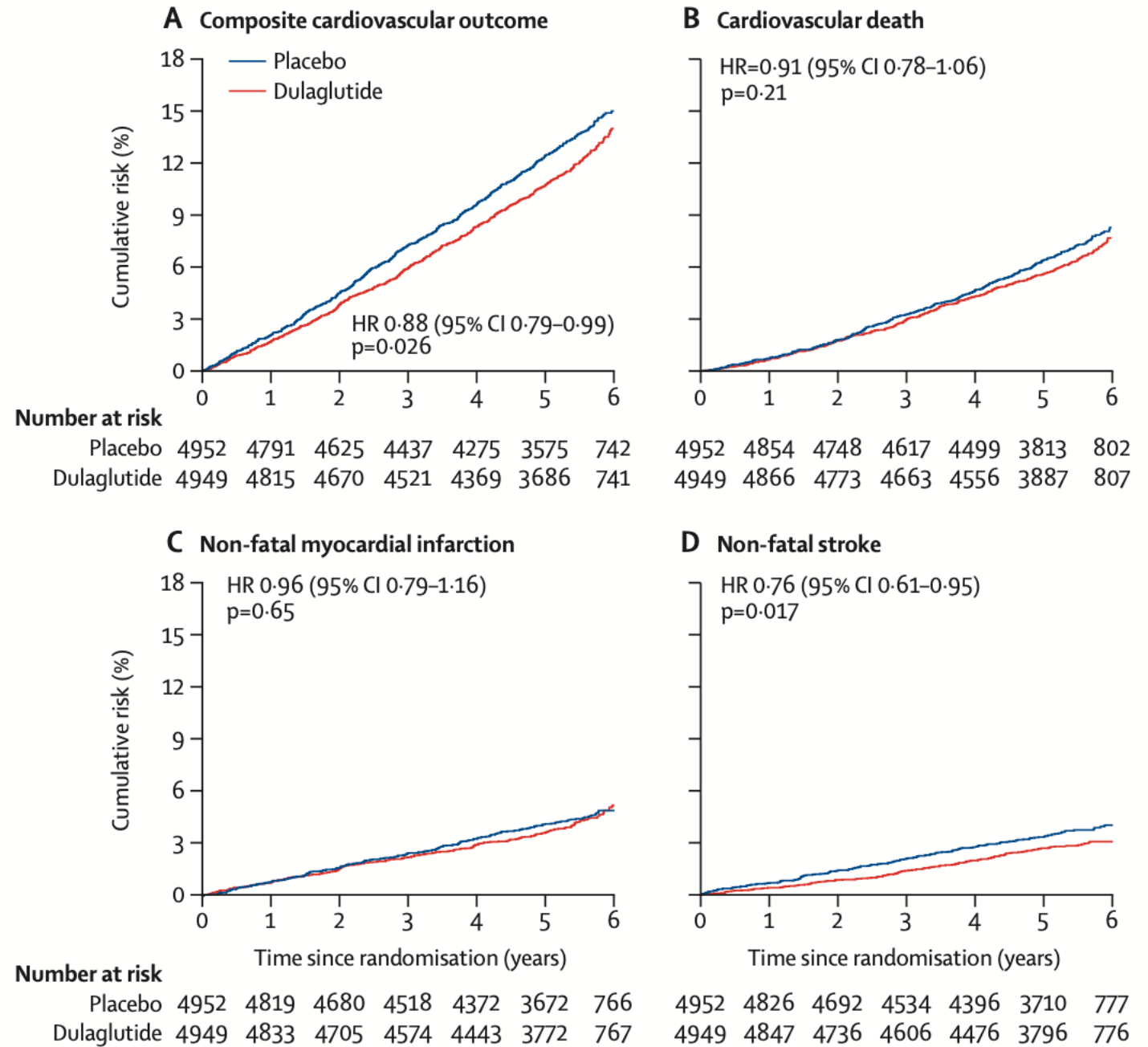
Det primära resultatmåttets komponenter:

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



Rewind Trulicity

- 5 år
- 10 000 patienter
- Endast 1/3 hjärt kärlsjuka
- 2/3 hög risk
- Superiority for MACE
- 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

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. Hertz C Gerstein Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (**REWIND**). *Lancet* Volume 394, Issue 10193, 13–19 July 2019, Pages 121-130

GLP-analoger

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

Kostnad att förhindra 1 hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulärt dödsfall

- Ex Ozempic (SUSTAIN 6) NNT 43 på 2 år = 1 200 000.- kr för en MACE
- Ex Trulicity (REWIND) NNT 72 på 5 år = 4 500 000.- kr för en MACE

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 ???

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:
 - För normalstor vct: **2,5 milj kronor per år.**

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

Tabell 1.	Avsaknad av hjärtinfarktdiagnos (N=203.299)				Hjärtinfarktdiagnos (N=50.424)			
Region / (%)	Ingen	GLP1RA	SGLT-2h	Båda	Ingen	GLP1RA	SGLT-2h	Båda
Södra	64,4	12,9	12,6	10,1	55,2	10,8	21,9	12,1
VGR	68,5	8,0	15,9	7,6	55,1	5,6	29,1	10,2
Östra	67,8	11,0	13,0	8,2	60,6	9,1	20,7	9,6
Stockholm	63,1	15,7	12,1	9,2	53,3	12,3	22,3	12,2
Mitt	59,5	13,4	13,9	13,1	50,9	11,8	22,2	15,1
Norra	60,4	13,0	14,7	11,9	49,0	10,8	24,5	15,7
RIKET	63,6	12,6	13,6	10,2	53,8	10,3	23,2	12,7

Konklusion: Av individer med typ 2 diabetes som haft en hjärtinfarkt och var yngre än 75 år hade knappt hälften förskrivits en SGLT-2 hämmare eller GLP1RA. Förskrivningsmönstret skiljde sig mellan landets sjukvårdsregioner och underskrider tydligt den för RAS-blockad. Behov av en strukturerad implementeringsplan synes föreligga.

I Pipeline: Tirzepatide (Mounjaro) 2013 !!!

- Kombinerad GIP/GLP-1-molekyl
- 5/1
- Veckoinjektion
- HbA1c 25 mmol/mol
- Vikt -12 kg ("reversibelt")
- OBESITAS utan diabetes: Vikt – 17% mot placebo vid BMI 38 (utan diabetes)
- PRIS ???

Obesitas (ej diabetes)?

- Orlistat (enda med subvention)
- Mysimba
- Saxenda (liraglutide 3 mg)
- Wygevo (semaglutide 2,4 mg)
- Tirzepatide 15 mg

Tirzepatide (Surmont 1)

- Effekten på vikt utmärkt. Resultat i klass med Gastric Bypass
- Inga SAE under studieperioden.
- Måttligt med AE
- Bestående effekt?
- Kardiovaskulär säkerhet och effekt?

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Snusar,

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 också?

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. Januvia blir generika 2022?
- 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

* 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

DPP4-hämmare

- Januvia finns nu som generika. 1/10 av priset.
 - Sitagliptin 400.- kr/år (1,10 kr/dag)
 - Trajenta 4000.- kr/år
-
- *”Från och med hösten 2022 finns generiskt sitagliptin på marknaden och rekommenderas därför före linagliptin (Trajenta) pga. lägre pris. Sitagliptin måste dock till skillnad från linagliptin dosreduceras vid nedsatt njurfunktion (se FASS)”*

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Snusar,

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

Actos / Avandia

Vad visste vi år 2000

- Potent läkemedel mot central insulinresistens via reglering av genen PPAR-gamma i fettcellerna.
- Inga hållpunkter för cancer eller levernekros.
- Inga känningar.
- Vätskeretention (hjärtsvikt)
- Försiktighet ihop med insulin.
- Positiva effekter på "surrogatmarkörer"

Glitazonerna



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

[HOME](#)

[SUBSCRIBE](#)

[CURRENT ISSUE](#)

[PAST ISSUES](#)

[COLLECTIONS](#)

[HELP](#)

[GO](#)

[Advanced Search](#)

Please [sign in](#) for full text and personal services

ORIGINAL ARTICLE

Published at www.nejm.org May 21, 2007 (10.1056/NEJMoa072761)

Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes

Steven E. Nissen, M.D., and Kathy Wolski, M.P.H.

ABSTRACT

Background Rosiglitazone is widely used to treat patients with type 2 diabetes mellitus, but its effect on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

THIS ARTICLE

- ▶ Abstract
- ▶ PDF

TOOLS & SERVICES

- ▶ Add to Personal Archive
- ▶ Add to Citation Manager

diabeteshandboken.se 

PROactiv (3 år 5238 pat)

- Actos (pioglitazon) mot Metformin, insulin och SU)
- Ingen superiority för primär sammansatt endpoint (5 variabler)
- 16% RR för kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke !

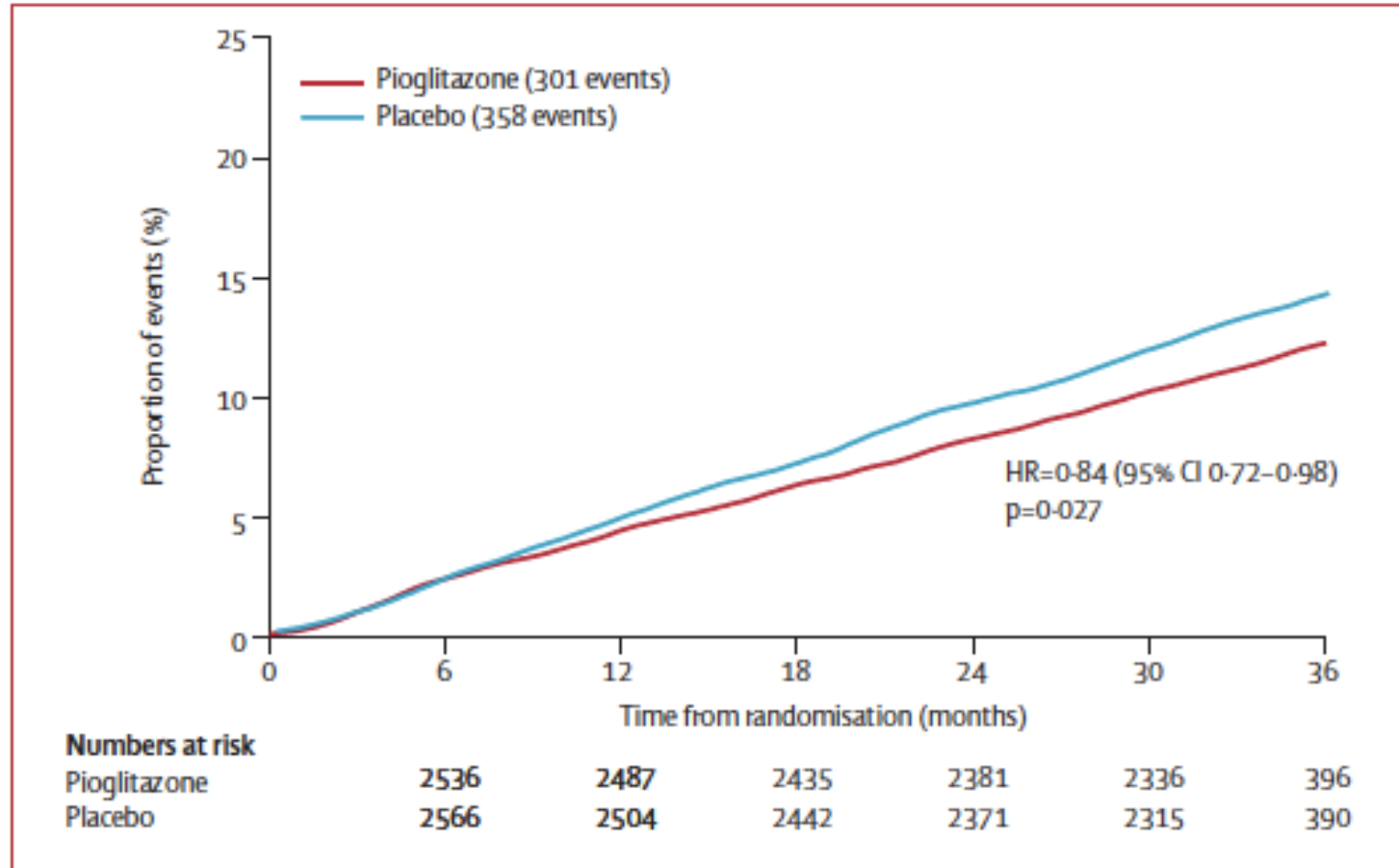


Figure 3: Kaplan-Meier curve of time to main secondary endpoint*

*Death from any cause, non-fatal myocardial infarction (excluding silent myocardial infarction), or stroke.

Indikationer Pioglitazone

- Inga känningar
- Alternativ eller tillägg till metformin.
- Kan användas vid njursvikt/terminal uremi
- Vid stor insulinresistens - om ej vätskeretention
- Försiktighet vid hjärtsvikt och maculaödem.
- 30 mg 1x1 = 3,90 kr/dag

Bosse 53 år

Diabetes typ 2 i 12 år.

Snusar,

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

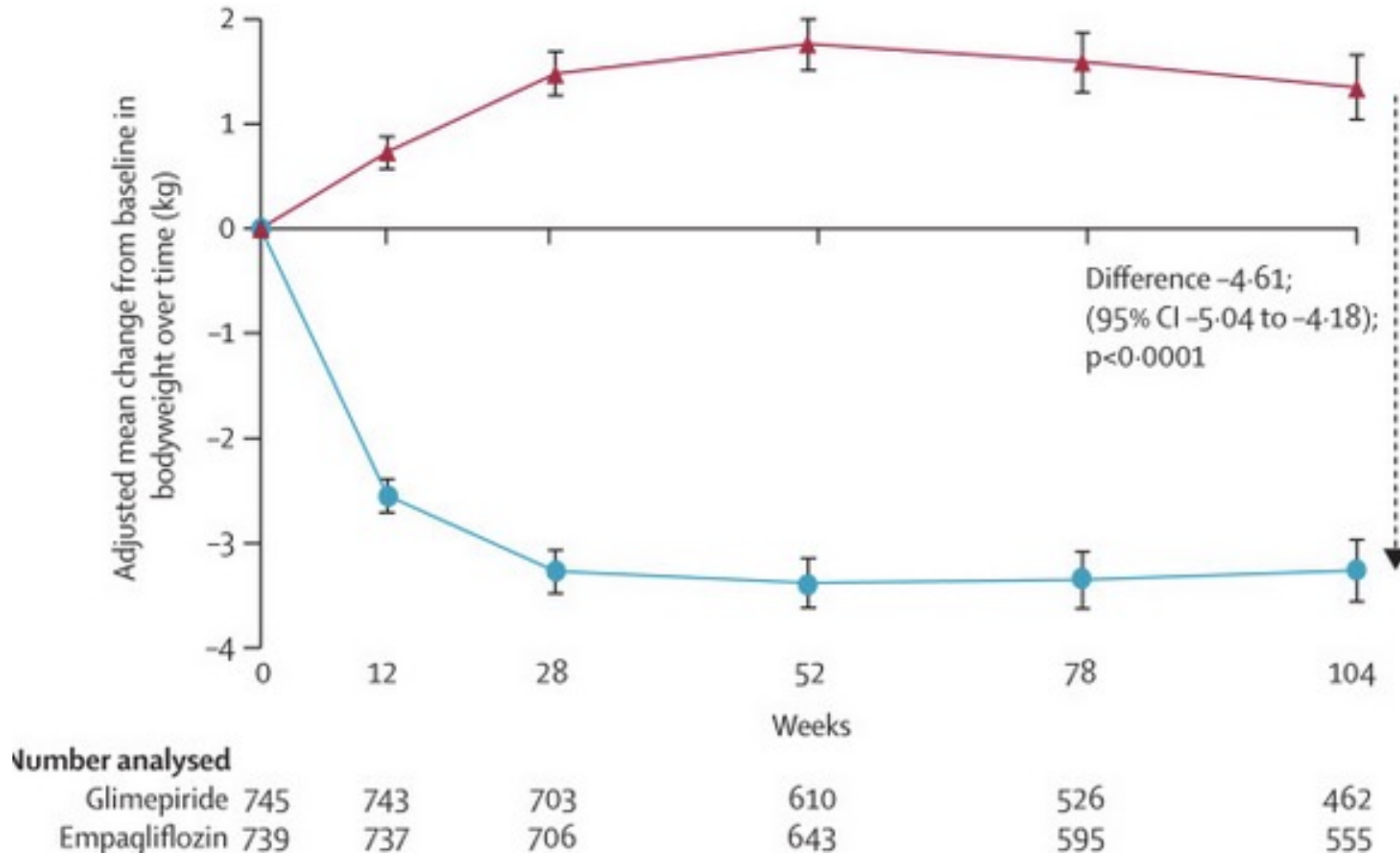
Medeltal 8,5 års uppföljning efter studiens slut

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.

Snusar,

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?

Vem ska ha 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
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 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

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?”

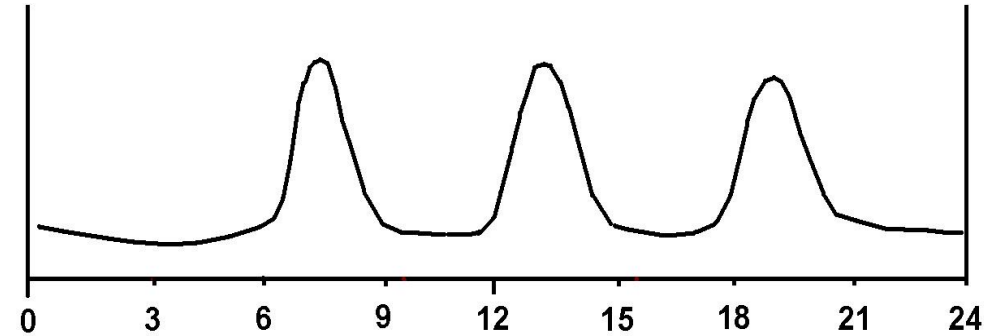
Bltr	150/85
BMI	30

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

Patofysiologin vid typ 2 ?

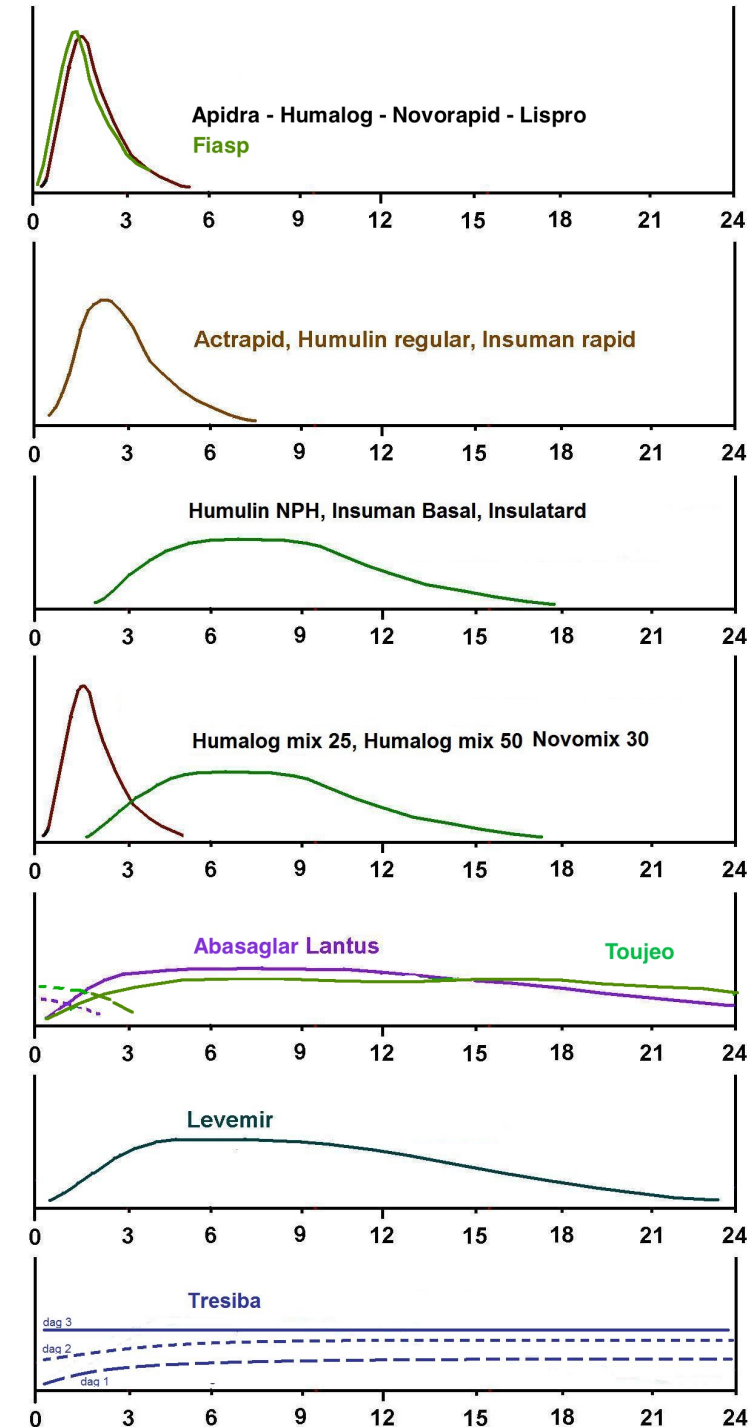


1. Dålig insulinkänslighet i lever och muskelceller leder till höga postprandiella värden eftersom det finns en gräns för hur mycket extra insulin som kan frisättas från pankreas
2. Betacellerna har en nedsatt funktion att frisätta insulin vid stegrat blodsocker vilket leder till höga värden efter kolhydratrik måltid.
3. Vid bukfetma och höga triglyceridvärden tenderar levern att nattetid frisätta glukos vilket kan leda till höga fasteglukos.
4. Rubbningar i regleringen med antiinsulinära hormoner (kortison, GH, glukagon, somatostatin, testosteron)?
5. Insulinproduktionen avtar med åren vilket leder till absolut insulinbrist med både höga fastevärden och postprandiella värden.

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

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 10-20% var 3.e dag.
- 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.

Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- Kost och motion ?
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- **Äldre och diabetes**
- Kortison

Ella 84 år

Nyinflyttad på särskilt boende. Diabetes typ 2 oklart hur länge. Hjärtsvikt, haft hjärtinfarkt och stroke. Vikt 78 kg. Haft sår på fötterna som är läkta nu. Metformin 1,5 g, Glimepiride 4 mg (+ 12 andra läkemedel för svikt, blodtunnande, depression mm).

Vikt 78kg

HbA1c 82 (mmol/l)

Krea 154

eGCR (CG) 30 (Obs Överskattat !!! Vid låga GFR eller liten muskelmassa)

Vad motsvarar HbA1c ?

Hur hanterar vi detta? Vad vill vi veta mer ?

diabeteshandboken.se 

HbA1c KONVERTERARE

Fyll i ditt HbA1c eller blodsocker så omvandlas det till motsvarande värden för övriga standarder. Fyll i det värde du vill omvandla och tryck på returtangenten.

Medelblodsocker

mmol/l

mg/dl

HbA1c

IFCC

Monos-S

DCCT

JDS

Ella 84 år

FRUKOST: Äter oftast halv portion men inte alltid

LUNCH: ??

MIDDAG: ??

Är förtjust i kaffebröd men dottern vill gärna att hon äter frukt och morötter istället ?

Metformin och Glimepiride är utsatta

Frukost	MM	Lunch	MM	Middag	Kväll	Natt
Kaffe Gröt (halv) Halv smörgås?		Lagad mat Wichyvatten Ibland inte hungrig	Kaffebröd ibland	Lagad mat (halv port) Lättöl		
11		14-16		19-25	25-28	23

Mål HbA1c (fråga 17)

Behandling (fråga 18)

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 Läggtill: 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.

Dagens innehåll

- Lite historik
- Klassifikation
- Normalfysiologi. Hur regleras blodsockret
- Principer för insulinbehandling.
- Varför behandla diabetes? Behandlingsmål
- Kost och motion ?
- Genomgång av ”nya” och gamla diabetesläkemedel – fördelar och nackdelar
- Diabetesläkemedel vid njursvikt?
- Äldre och diabetes
- **Kortison**

Selma 72 år

- T Metformin 500 mg 2x2.Enalapril 20 mg 1x1
- Patienten har fått svår muskelvärk och stelhet i axlar och höfter.
- Patienten kontrollerar blodsockret varje dag och har noterat högre fastevärden runt 10. Brukar normalt ligga runt 6-7.

CRP 34

SR 85,

Hb 120

Urinsticka ua

Selma 72 år

Är trött och tagen. Du misstänker PMR och planerar att på försök sätta in Prednisolon 20 mg.

Vad kommer att ske? När ska hon mäta blodsocker

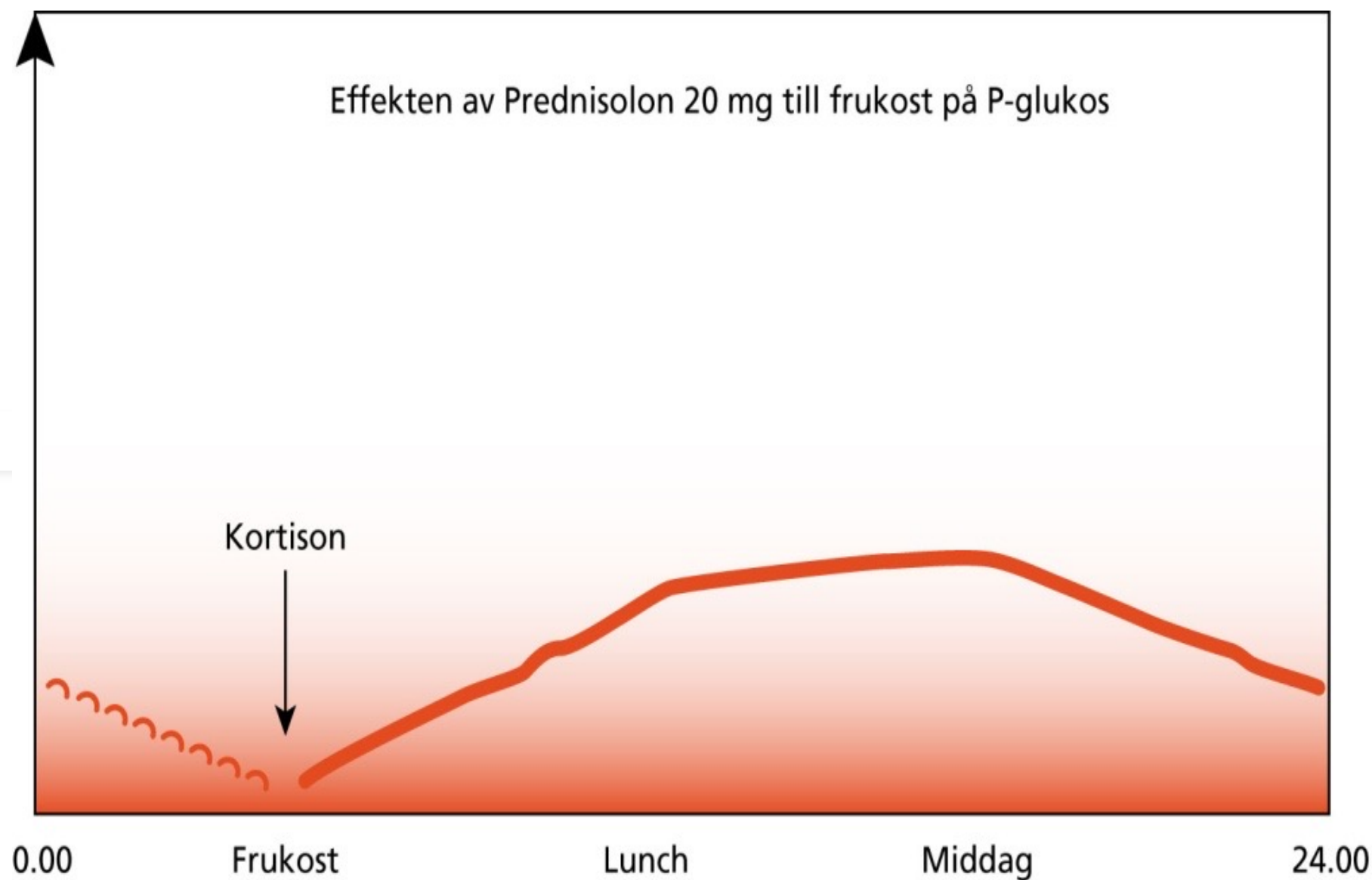
Plan ???

Selma 72 år

Telefonsamtal efter 2 dagar

Mycket bättre med hennes värk men har fått väldigt högt P-Glukos. Morgon 12 mmol/l, före middag 25 mmol/l och till natten 18 mmol/l

Insulin ???



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 10-20% var 3.e dag.
- 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.