

Skaraborgs Diabetesdag 2022

Den "vanliga" patienten

Peter Fors, Överläkare, Terapigruppsordförande
Margareta Hellgren, Docent i allmänmedicin



Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

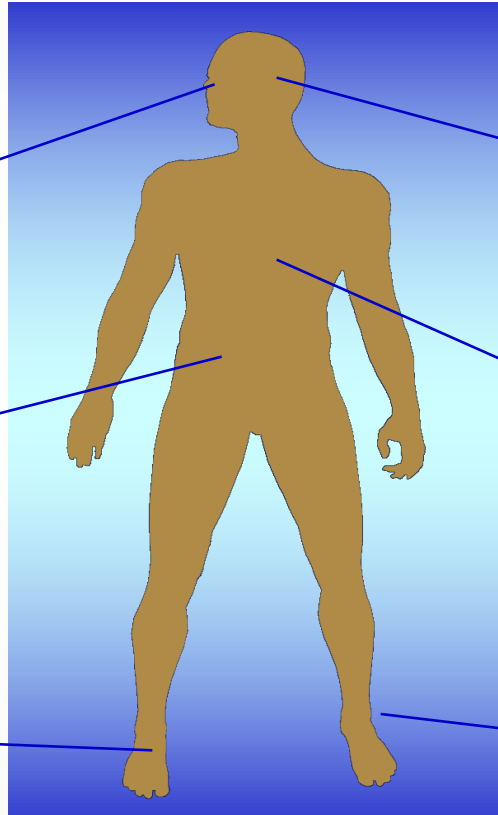
MAKROVASKULÄRA

CVL

Koronär
hjärtsjukdom

Perifer
Kärlsjd

HJÄRTSVIKT



Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

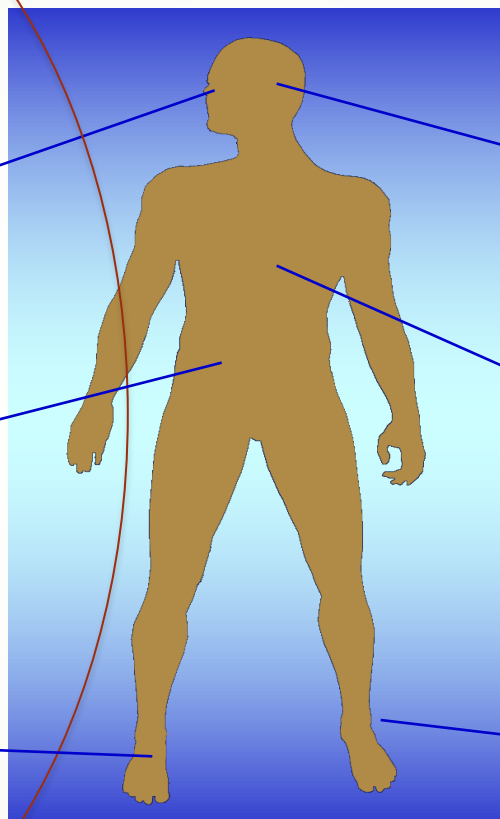
MAKROVASKULÄRA

CVL

Koronär
hjärtsjukdom

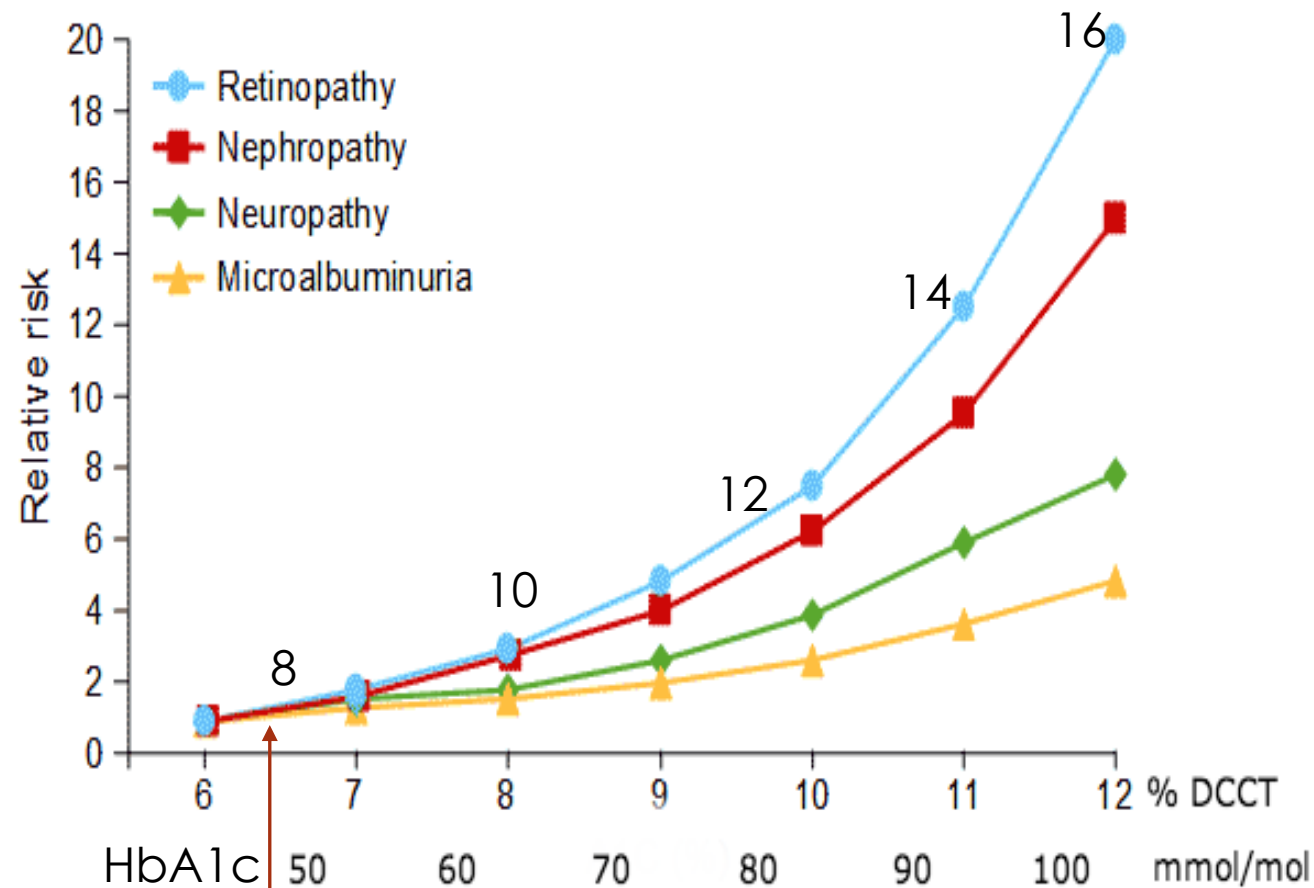
Perifer
Kärlsjd

HJÄRTSVIKT



Evidensläget P-Glukos Njurar och Ögon

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



Diagnos

Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati

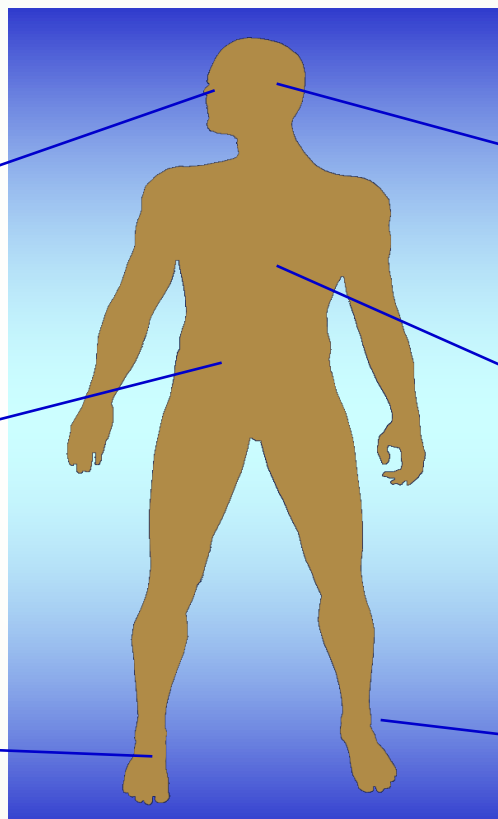
MAKROVASKULÄRA

CVL

Koronär
hjärtsjukdom

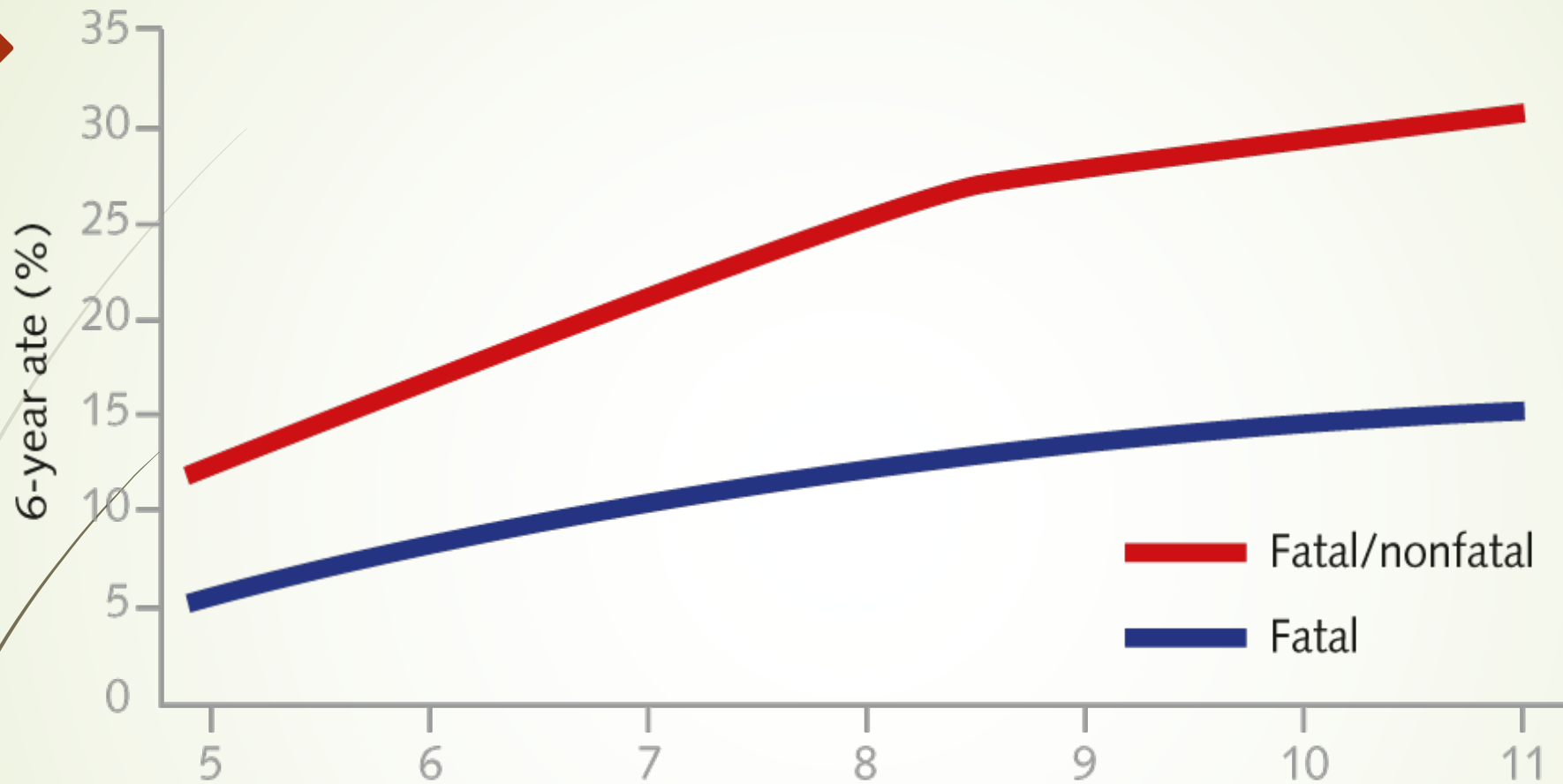
Perifer
Kärlsjd

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;268:171-82

Baseline - or updated mean - HbA1c (% DCCT)

42

48

60

70

80

90

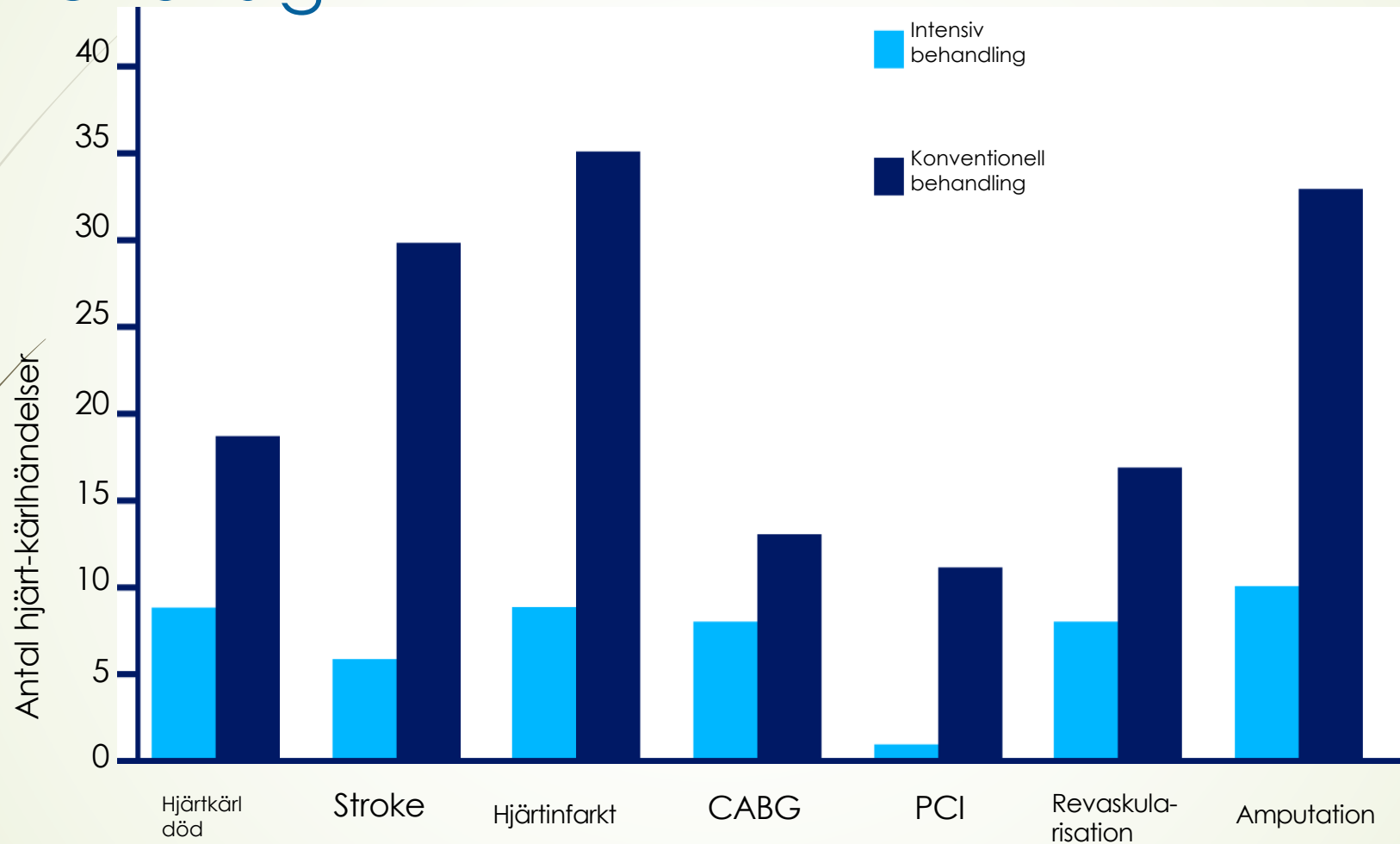
Diagnos

"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	≤ 130/80 Individualisera vid högre åldrar
6. HbA1c	< 52 mmol/mol (48?) Individualisera

Fler RIKSFAKTORER ???

Steno-2 – multifaktoriell behandling lönar sig



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

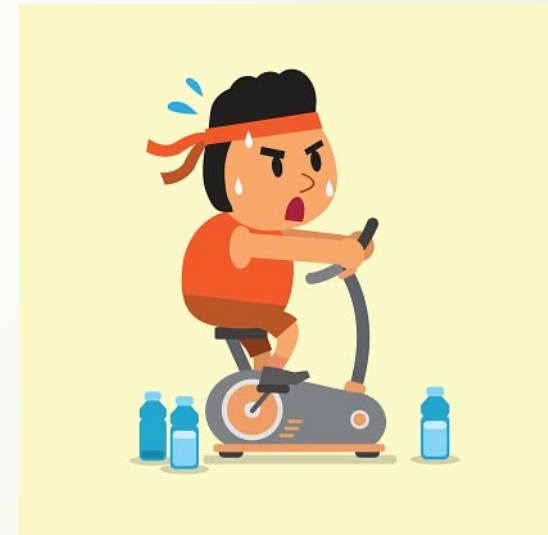
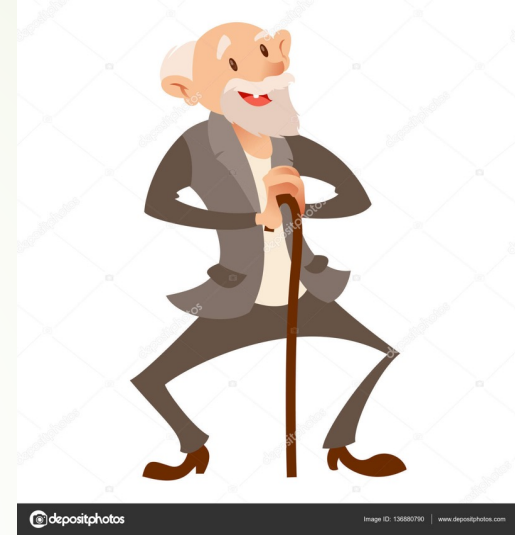


Bertil 75 år

- Bertil är en aktiv pensionär som har högt blodtryck sedan flera år. Tidigare ingenjör på ett större företag. Går på regelbundna kontroller på vårdcentralen. Kommer nu för sin årliga kontroll och har tagit prover i förväg. Promenerar ibland, men har hund så går lite varje dag. Säger sig må bra.
- Medicin: Candesartan 16mg x1, Felodipin 5 mg x 1
- Status: BMI 35 kg/m², midjemått 130 cm, Blodtryck 145/90, LDL 3,5, HDL 0,9, Triglycerider 3,2 mmol/L, fP-glukos 15,3 mmol/L, HbA1c 54 mmol/L.
- Vad göra?

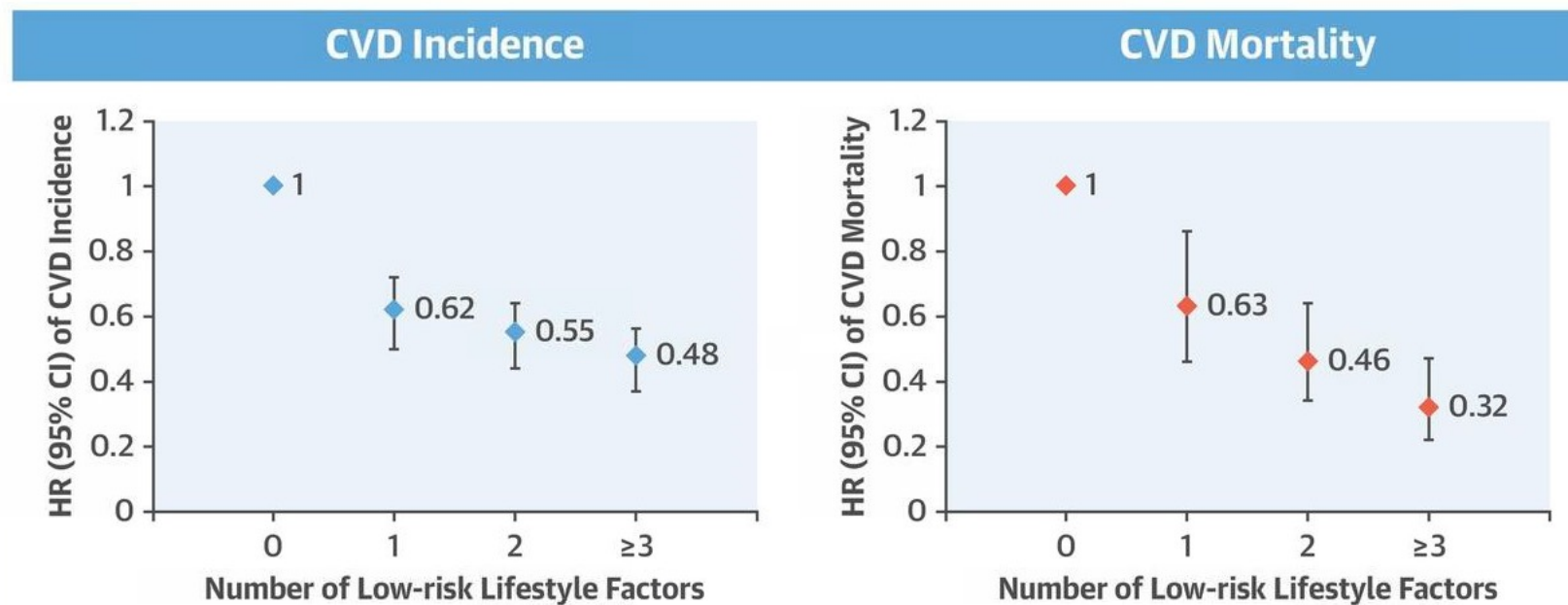
Enligt riktlinjer:

- Livsstilsåtgärder!
- Metformin direkt
- Sänka blodtrycket
- Sänka LDL
- Bertil: Vill bara försöka med livsstilsåtgärder. Ok? I så fall Hur länge?



Glöm ej levnadsvanefaktorerna, mycket viktiga för att påverka komplikationsrisken

CENTRAL ILLUSTRATION: Healthy Lifestyle and Cardiovascular Disease (CVD) Events Among Diabetic Patients



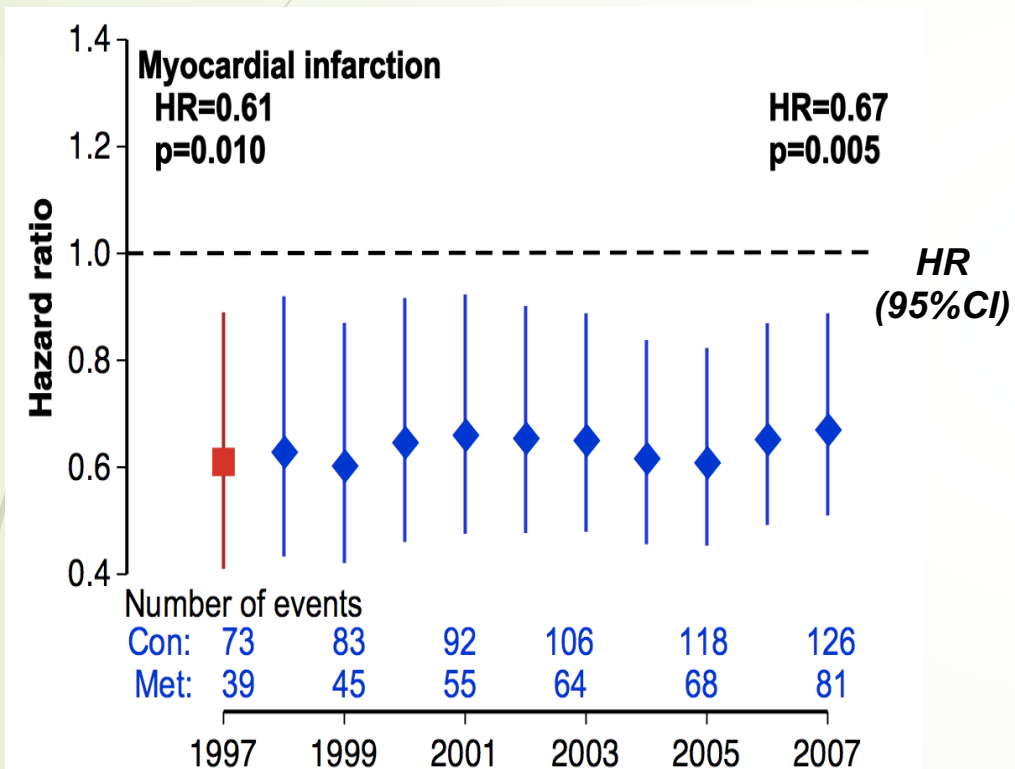
Liu, G. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;71(25):2867-76.

1. Inte röka
2. 150 min
Fyss varje vecka
3. Bra diet
4. Låg alkohol
konsumtion

UKPDS, resultat 10 år efter avslutad studie.

Makrovaskulära komplikationer

(fatal or non-fatal myocardial infarction or sudden death)
Intensive (metformin) vs. Conventional glucose control



“Legacy Effect of Earlier Glucose Control”

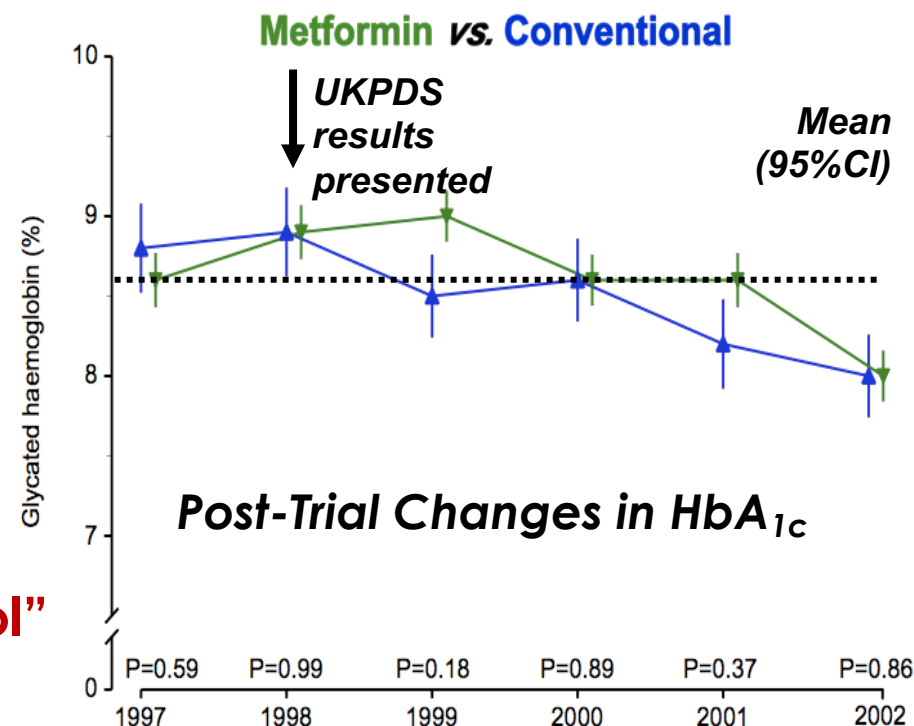
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

2008

ORIGINAL ARTICLE

10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes

Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D.,
David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P.



Vikten av att sänka sockret!

Skall normaliseras så tidigt som möjligt efter debut är av stor betydelse!

Risken för dödsfall och hjärtinfarkt minskar med 20 % vid tidig optimering av blodsockret*

Medan risken för dödsfall endast minskar med 3 % om man dröjer med att normalisera blodsockret till först efter 10 år

*

Diabetes Care Volume 44, October 2021



Historical HbA_{1c} Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88

Diabetes Care 2021;44:2231–2237 | <https://doi.org/10.2337/dc20-2439>

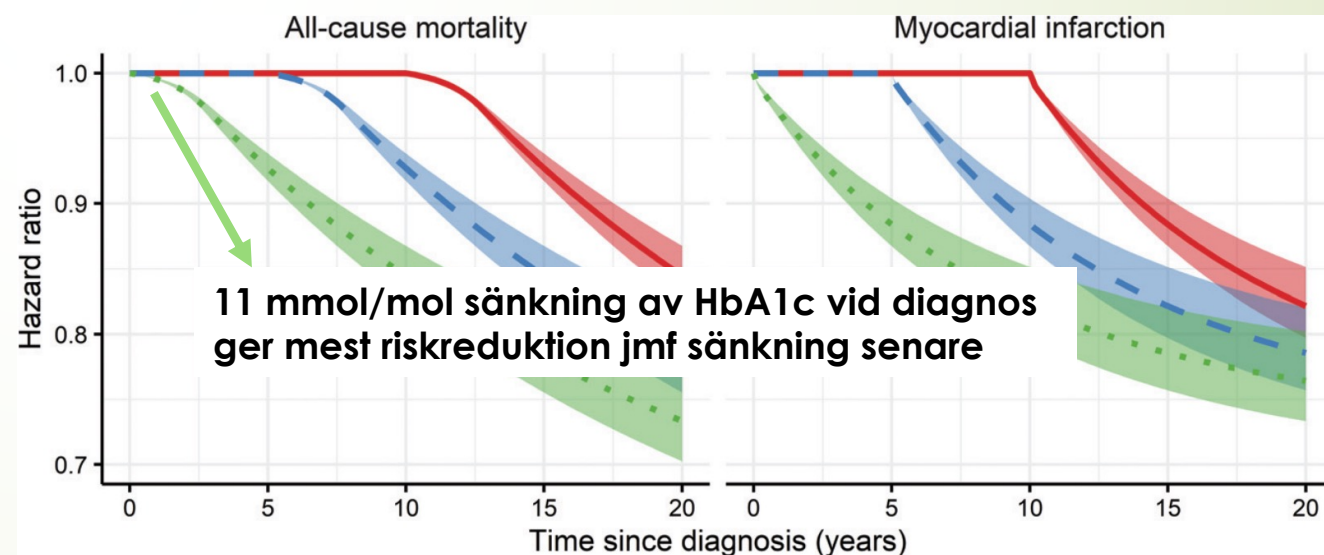


Figure 1—Time-dependent HRs for all cause-mortality (left) and myocardial infarction (right) from 0 to 20 years after diagnosis of type 2 diabetes, assuming a one percentage unit lower HbA_{1c} from diagnosis (green dotted lines), and when the same degree of HbA_{1c} lowering was imposed from 5 years (blue dashed lines), and from 10 years (red solid lines) after diagnosis. The shaded regions represent 95% confidence limits. HRs were calculated according to Eq. 6 in the Supplementary Material.



Följ upp!!!!

Patienten alltid i centrum!

Ge patienten 3 månader, max 6 månader om ej normalisering av värdena - åtgärd!

Även om normalisering av HbA1c (<48 mmol/mol) försök få in metformin. Förebyggande och håller nere sockret. Diabetes är en progressiv sjukdom.

UKPDS – 80

Medeltal 8,5 års uppföljning efter studiens slut

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

RRR = Relativ Risk Reduktion, P = Log Rank

UKPDS –80 – tidig metformin

(8,8 år efter studiens slut)

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

Metformin och njursvikt

- Halveringstid 14 timmar.
Linjärt clearance = 2 dos
- Metformin blockerar återbildande av laktat (mjöksyra) i levern
- Vid metforminintox kan vi drabbas av livshotande laktat-acidos
- Metforminintox inträffar vid AKUT njursvikt

- eGFR 45 mL/min = 1g
- eGFR 30 mL/min = 500 mg
- eGFR < 30 mL/min sätt ut

- Pausa i samband med arteriell kontrasttillförsel (oavsett eGFR)
- Pausa i samband med intravenös kontrasttillförsel vid eGFR <45 mL/min

**PAUSA VID
SAMTIDIG ANNAN
AKUT SJUKDOM !!!**



Metformin – slutsats – REK VGR

- 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 ???



Om han nu inte får ner sitt blodsocker
på livsstilsåtgärder och metformin.

➡ Vad gör vi då Peter???



Metformin

Upptitreras till 1 g 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 1 kr/dag	ca 3 kr/dag	Ca 1-4 kr/dag

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

Insuman Basal
Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi



Lena 59 år

Söker för trötthet och obehag i fötterna. Lena tycker inte om att gå till sjukvården och söker sällan. Hon har inga mediciner och betraktar sig som frisk.

Lena har ett stillasittande arbete och barnen är utflugna. Hon rör sig måttligt, någon promenad då och då, när det är vackert väder. Röker inte, måttligt med alkohol.

Status: Cor/pulm ua, blodtryck 160/100, midjemått 120 cm, BMI 37kg/m²

Lab: Hb 135 mmol/L, P-glukos 19mmol/L, HbA1c 100 mmol/mol, HDL 0,8 mmol/L, LDL 4,3, krea 56

Och nu då?



Lena

Blodsockret – troligen mycket insulinresistent, Lena mår inte dåligt, har sannolikt haft sin diabetes längre.

Åtgärd: Pratar Livsstil, t.ex ta upp dryck och skriv remiss till dietist

Sätter in Metformin direkt. Tät uppföljning.

Blodtrycket: Sätter in ARB eller ACE-hämmare

Blodfetterna: Sätter in Atorvastatin 40mg x1

OBS! Se till att du har patienten med dig! Kanske måste ta en medicin i taget, ge patienten chansen att förstå och ta till sig informationen. Max 6 månader



Lena

Återbesök efter 6 månader

Lena har börjat promenera varje dag, minst i 30 minuter, Hon har trappat upp Metformin till 500mg 2x2 men mådde lite illa och fick minska till 1+2 på kvällen. Fortsatt trött men motiverad att jobba med sin livsstil. Har varit hos diabetessköterska och hos dietist och fått råd. Vi har också satt in Atorvastatin 40mg för lipiderna och Candesartan 16mg för blodtrycket.

Status: Cor/pulm ua, Blodtryck 144/90, Midjemått 118 cm, BMI 36kg/m²

Lab: fP-glukos 8,2 mmol/L, HbA1c 86 mmol/mol

Vad gör du nu?



Åtgärda

Blodtryck – ok?

Lägger till Amlodipin 10mg

Blodsocker ?

Förslag GLP1-analog. Ozempic 1 mg



Återbesök efter ytterligare 3 månader

Lena är mycket glad, har gått ner fem kg i vikt efter insättningen av Ozempic. Klarat av att promenera lite mera. Hon har också fått kontakt med Hälsocoach on-line och fått bra hjälp där.

Status: Blodtryck 135/90, HbA1c 56mmol/mol, BMI 33kg/m²

Ok?



Lena

Blodtryck och HbA1c – borde egentligen komma ner längre, målblodtryck är <130/80 och för HbA1c <52mmol/mol.

Lena vill dock inte ändra medicin nu utan kämpa lite mer med promenaderna och vikten.



Lena Uppföljning efter 3 månader

Lena mår "sådär", har drabbats av hälsporre och inte kunnat promenera lika mycket. Känner sig lite nere. Vikten har inte fortsatt neråt men står i alla fall stilla.

Mediciner: Metformin 1+0+2, Ozempic 1 mg i veckan, Candesartan 16 mg x 1, Amlodipin 10mg x 1

Lab: fP-glukos 6,3 mmol/L, HbA1c 56 mmol/mol, blodtryck 138/92, alb/krea kvot 25

Åtgärd?

Metformin

Upptitreras till 1 g 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 GLP1 analoger som verkar på samma system

Insuman Basal
Insulin lispro Sanofi, Insulin aspart Sanofi



Lena Uppföljning efter 3 månader

Lena mår "sådär", har drabbats av hälsporre och inte kunnat promenera lika mycket. Känner sig lite nere. Vikten har inte fortsatt neråt men står i alla fall stilla.

Mediciner: Metformin 1+0+2, Ozempic 1 mg i veckan, Candesartan 16 mg x 1, Amlodipin 10mg x 1

Lab: fP-glukos 6,3 mmol/L, HbA1c 56 mmol/mol, blodtryck 138/92,
alb/krea kvot 25

Åtgärd?



Njurskador vid diabetes

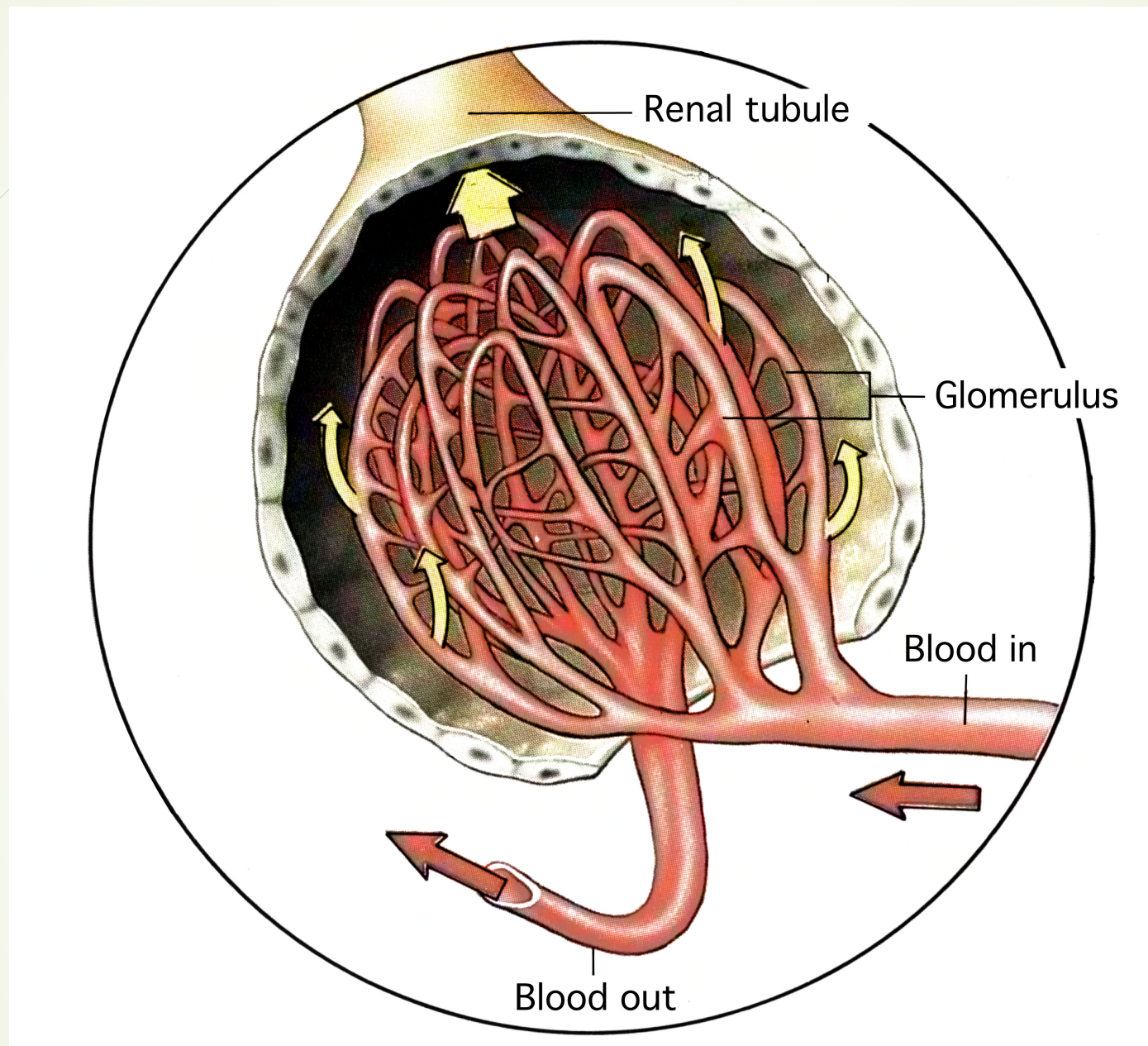
- Diabetesnefropati (glomerulär sjuk)
 - Nefroskleros (hyperton?)
 - Njurartärstenos (arteriell sjukdom)
 - mm
- 



Klassisk Diabetesnefropati (glomeruli)

"Kliniska" stadier

1. Glomerulär hypertension. Aktivering av RAS men även av ökad aktivitet i SGLT-2. Hyperglykemi. Inflammation. Oxidativ stress ???
2. Måttlig albuminuri (mikroalbuminuri): (U-Alb/krea 3-30). Normalt S-Krea.
3. Klinisk nefropati: (U-Alb/krea > 30). eGFR sjunker. Krea börjar stiga vid GFR 40-60.
4. Njursvikt: Stigande S-Krea, sjunkande GFR (3-10 ml/min/år). Sekundära effekter

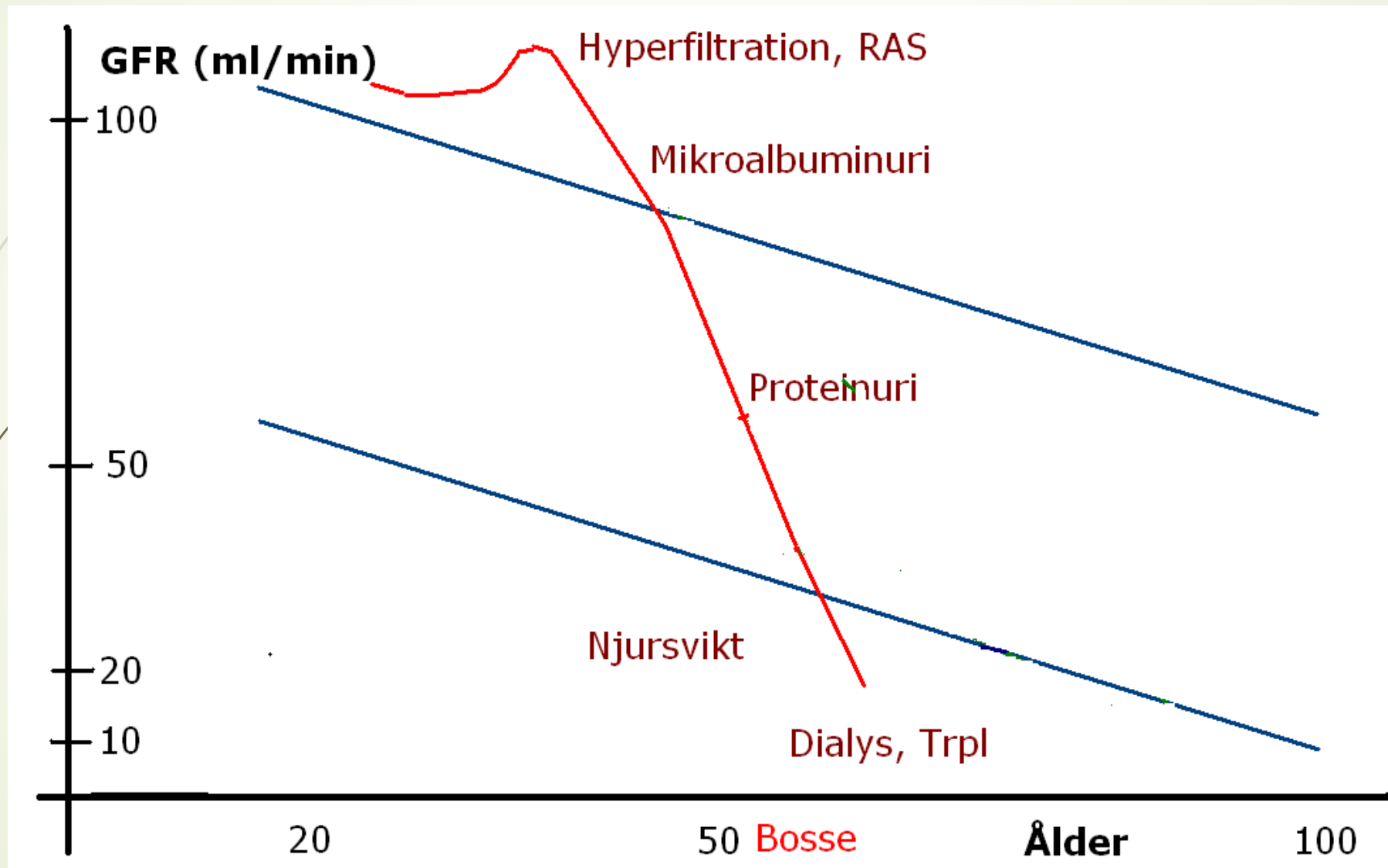




Prognos vid Måttlig albuminuri (mikroalbuminuri)

- 70-talet: 10 ml/min/år = utan intervention utvecklar 50% terminal uremi inom 10 år.
- Idag: Med dagens behandling 3-5 ml/min/år.
- Lena 16 år till eGFR 30 ??? 75 år

Kliniska stadier



Njursvikt

Stadieindelning

Stadie	GFR (ml/min)	Beskrivning	% av patienterna med diabetes (ca)
I	>90	Normal eller hyperfiltration	<u>60-65%</u>
II	<u>60-90</u>	Lindrig	<u>10-15%</u>
III a	<u>45-60</u>	Medelsvår	20%
III b	<u>30-45</u>		
IV	<u>15-30</u>	Svår	3%
V	<u>0-15</u>	Terminal njursvikt (<u>ESRD</u>) Eller dialys	2%



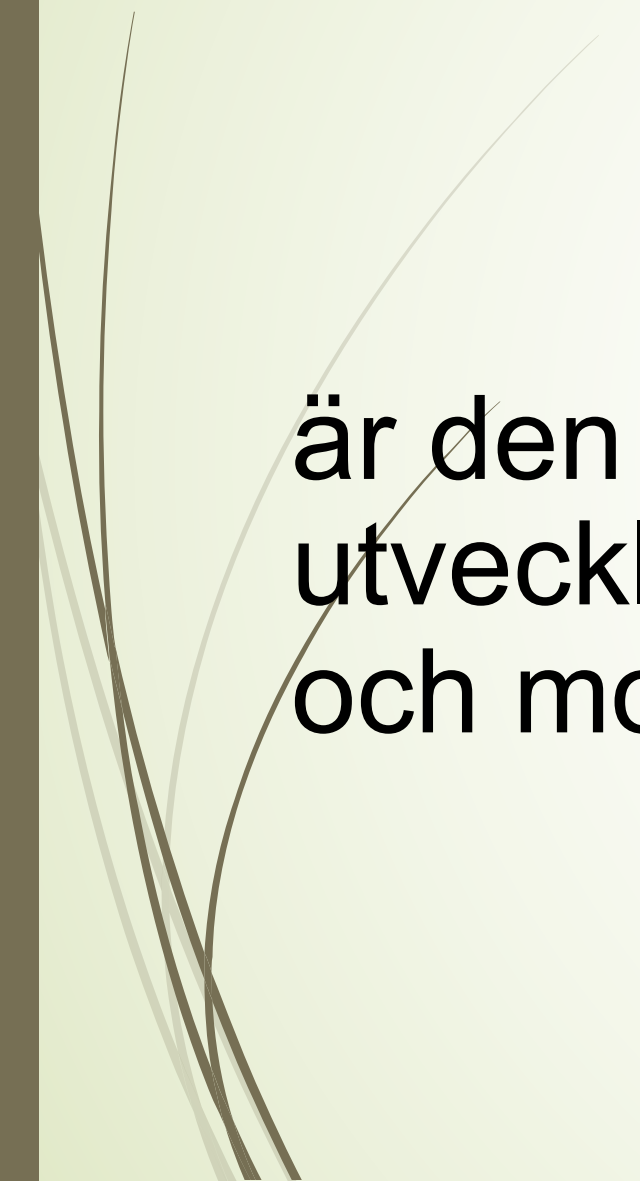
Diagnos Diabetisk njursjukdom

1. Albuminuri = albumin-kreatininkvot > 3
och / eller
2. Nedsatt njurfunktion CKD 3
(GFR $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$)

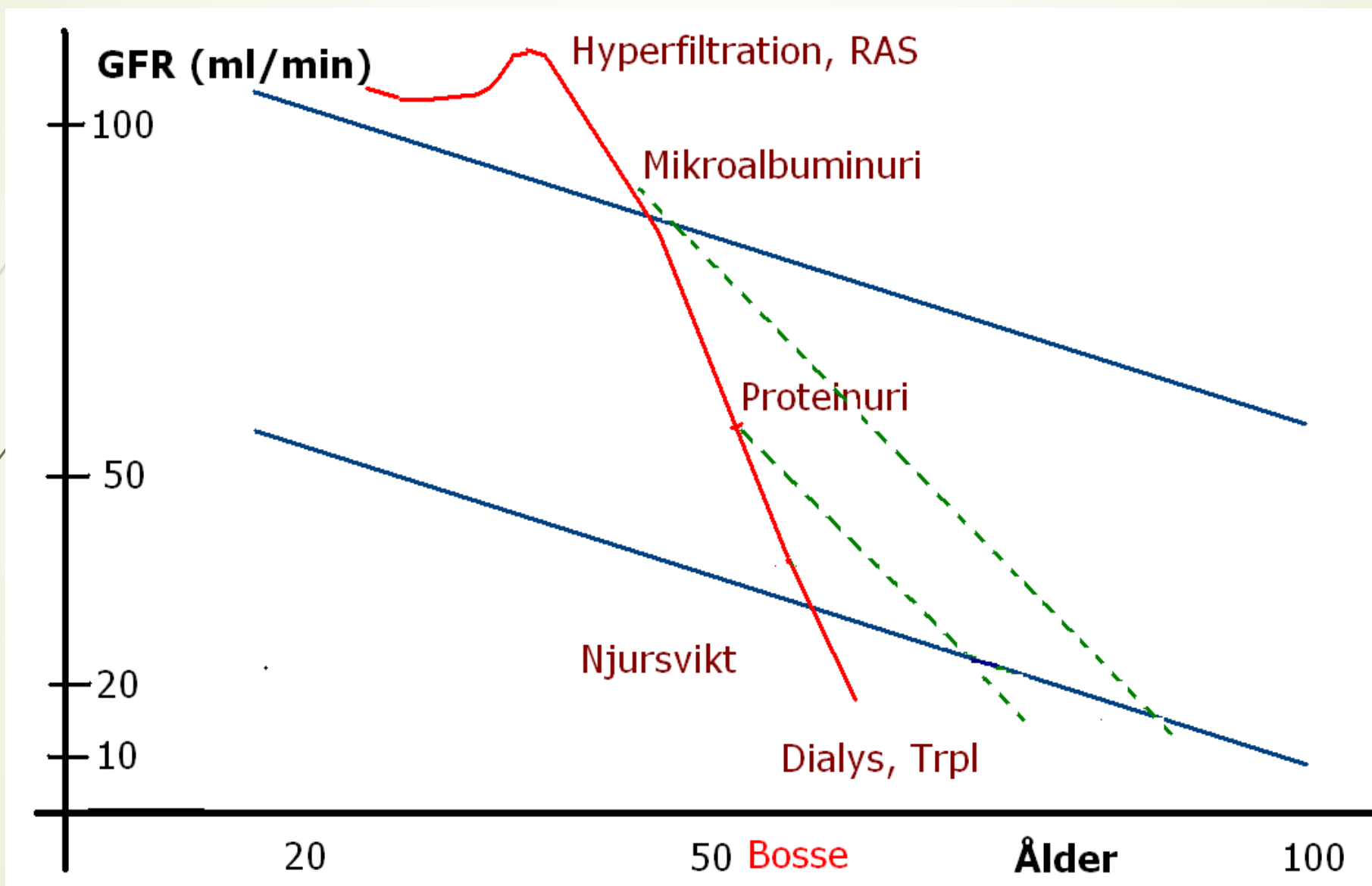


Mikroalbuminuri

är den starkaste riskfaktorn för utveckling av kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (HOPE-studien).



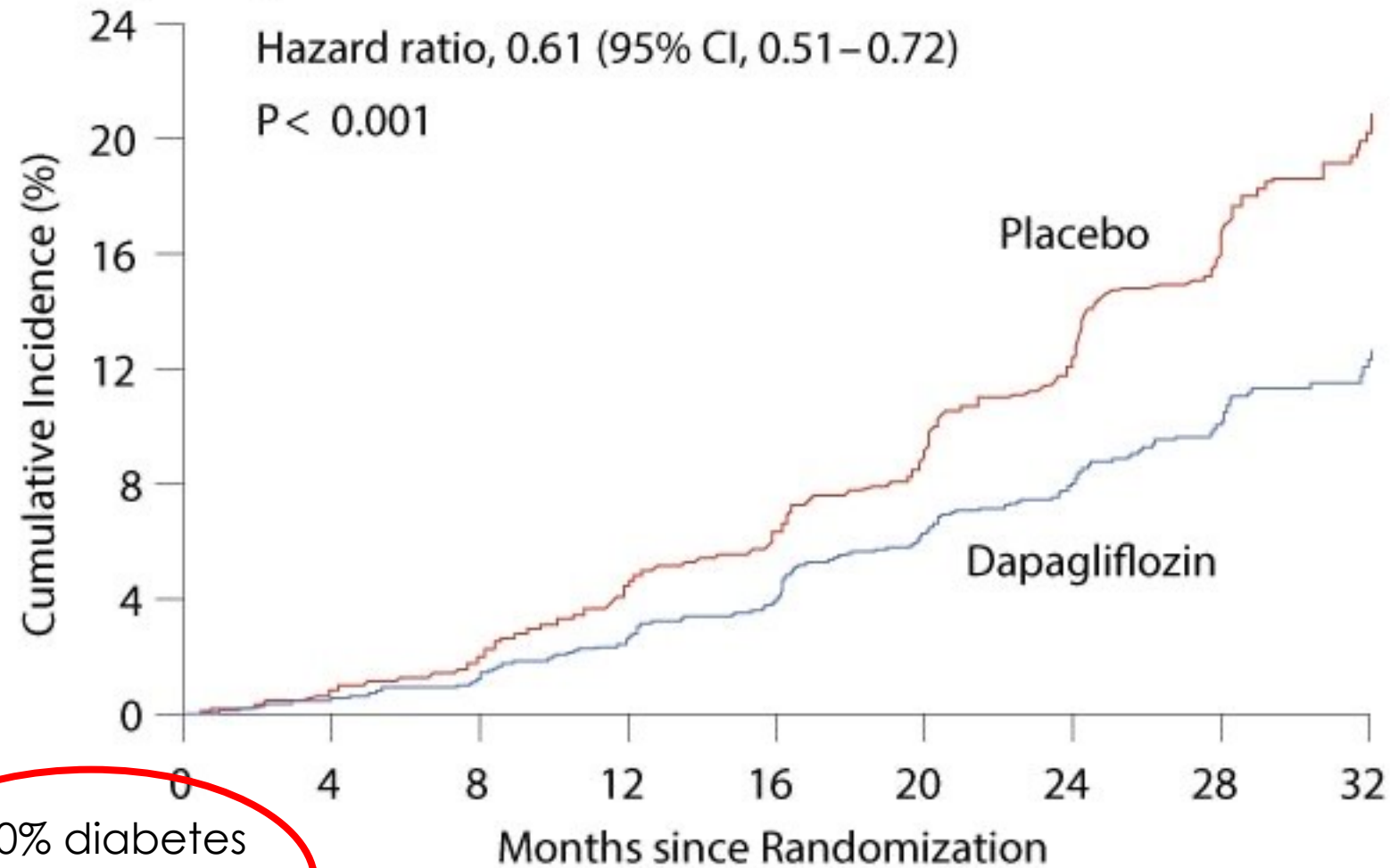
Tidig Intervention !!!



DAPA-CKD (Forxiga vs "placebo")

Primary Composite Outcome

Dubbling av Krea, terminal njursvikt, död av njursjd



NNT 19

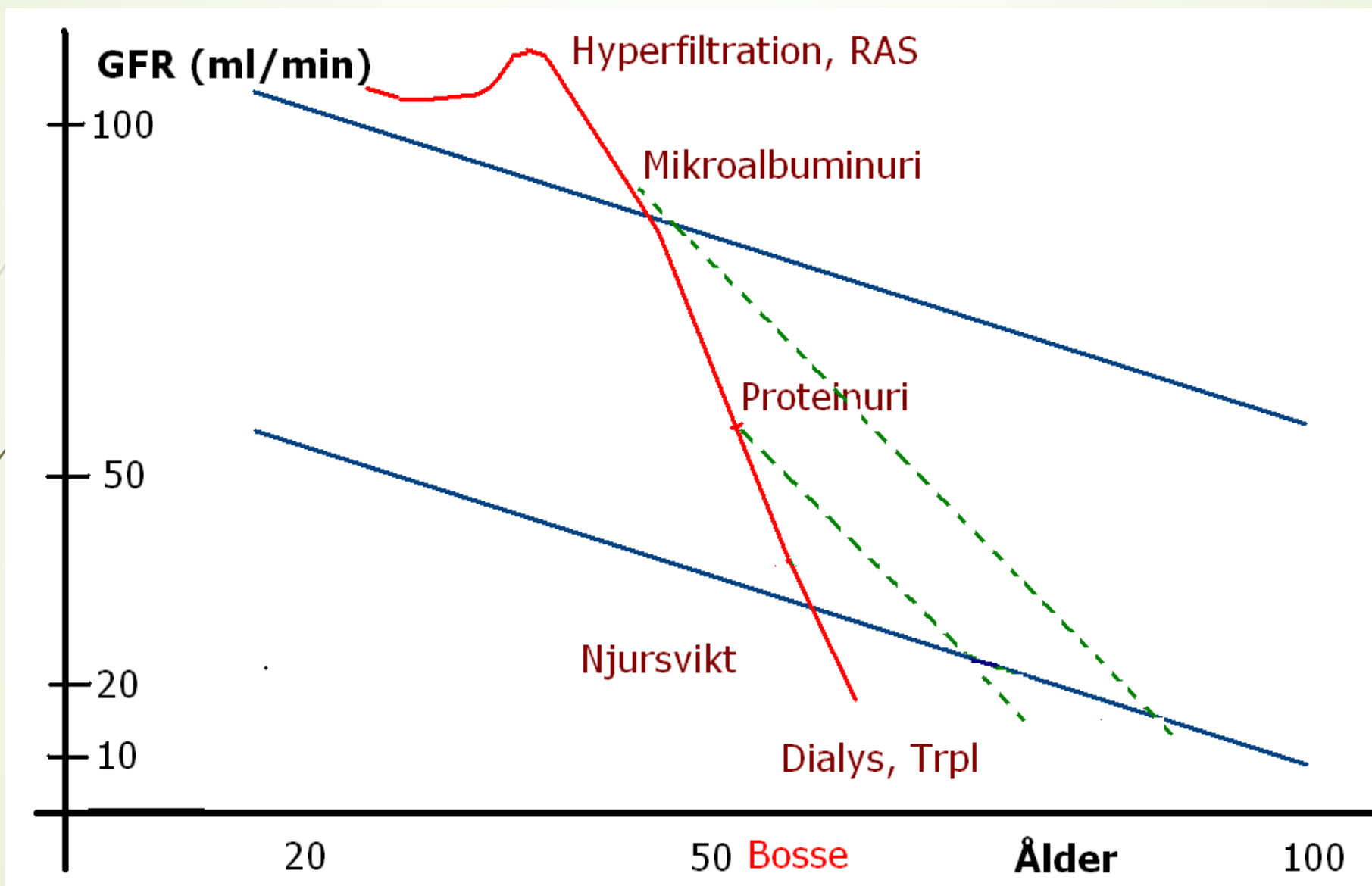
60% diabetes
U-Alb/Krea 20-500
eGFR >25



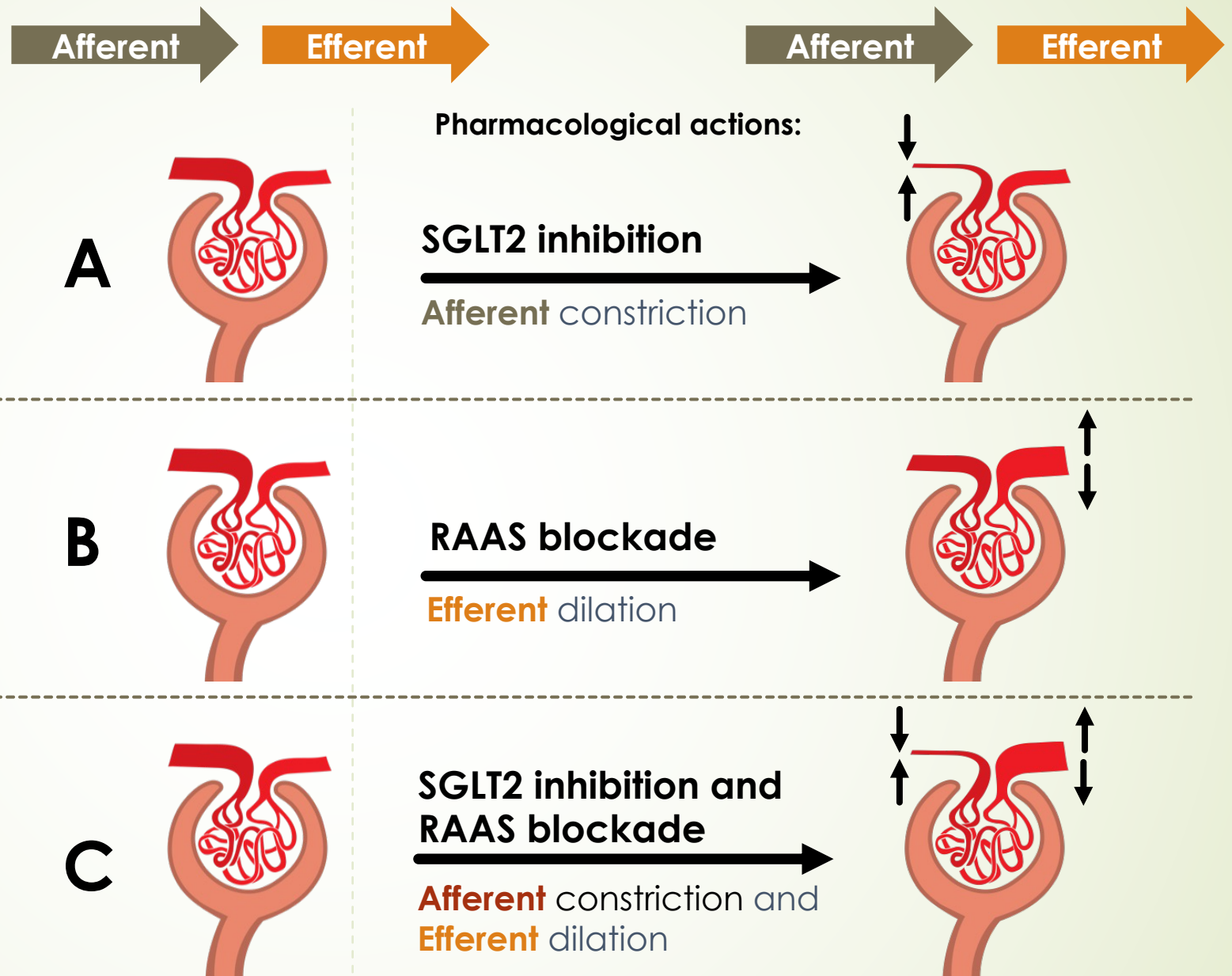
Tidig intervention vid måttlig albuminuri (mikroalbuminuri) som första tecknet till njursvikt

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

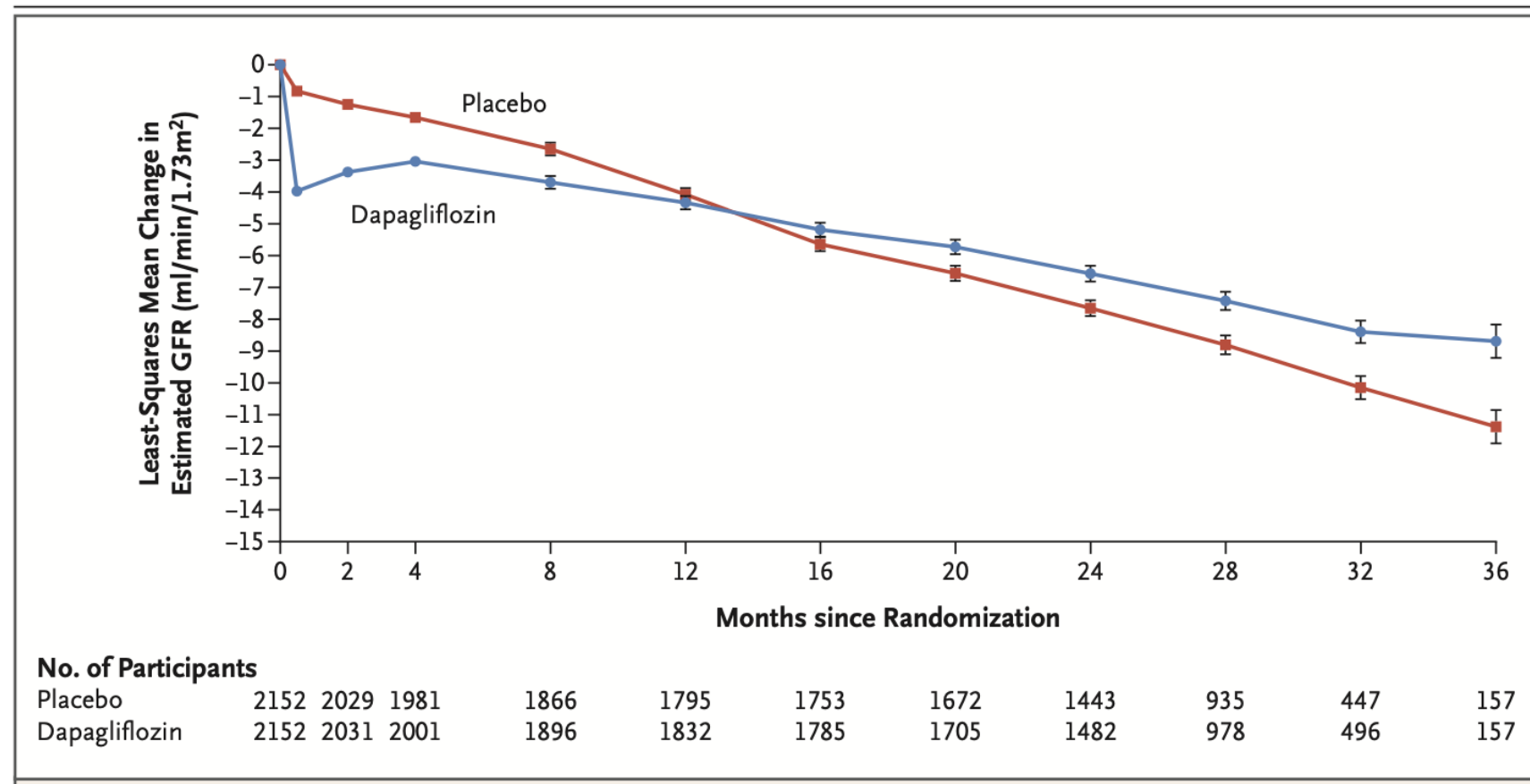
Tidig Intervention !!!



Lägger till en ARB och
En SGLT2 hämmare



DAPA-CKD eGFR



- 
- Lena har fortsatt för högt HbA1c och blodtryck. Hon har nu också ett proteinläckage, dvs hennes njurar börjar ta skada.
 - Åtgärd: SGLT2-hämmare ger njurprotektion och sänker dessutom blodtrycket.
 - Uppföljning efter ytterligare 3 månader:

Lena mår bättre, har kommit igång med promenaderna igen och det har fungerat bra med den nya medicinen.

Status: fP-glukos 6,2 mmol/L, HbA1c 50 mmol/mol, blodtryck 130/78.

Huvudbudskap vid begynnande njursvikt

1. Intervenera direkt redan vid måttlig albuminuri (U-alb/krea >3) och/eller begynnande njursvikt (CKD III = eGFR < 60 ml/min).
2. Eftersträva:
 - Rökslut
 - HbA1c 52
 - Blodtryck 130/80
 - ACE-/ARB i fulldos om möjligt
 - Lipidbehandling (pga kraftigt ökad kardiovaskulär risk)
 - SGLT-2 hämmare (oavsett blodsocker till eGFR > 25 ml/min).
NNT 19 (14.- kr/dag)
 - Om man inte tolererar SGLT-2-hämmare. NYTT Kerendia (finerenon).
NNT 29 (20 kr/dag)



Indikation för SGLT-2-hämmare ?

- 1. Behov av blodsockersänkande behandling:** SGLT2-hämmare sänker HbA1c 4-10 mmol/mol och ger en viktnedgång på 2-4 kg. Den blodsockersänkande effekten är sämre vid eGFR <60 mL/min. Vid hjärt-kärlsjukdom rekommenderas SGLT2-hämmare som tillägg till metformin pga minskad mortalitet.
- 2. Njursjukdom:** SGLT2-hämmare rekommenderas i tillägg till metformin (oberoende av den blodsockersänkande effekten) vid albuminuri eller eGFR under 60 mL/min. Studier har visat på minskad risk för dubblering av S-Krea, utveckling mot terminal uremi och njurdöd med ca 40 %. Behåll metformin till eGFR < 30 ml min. Sätt då ut.
- 3. Hjärtsvikt:** SGLT2-hämmare rekommenderas i tillägg till metformin (oberoende av den blodsockersänkande effekten) vid samtidig hjärtsvikt. Behåll metformin till eGFR < 30 ml. Sätt då ut