

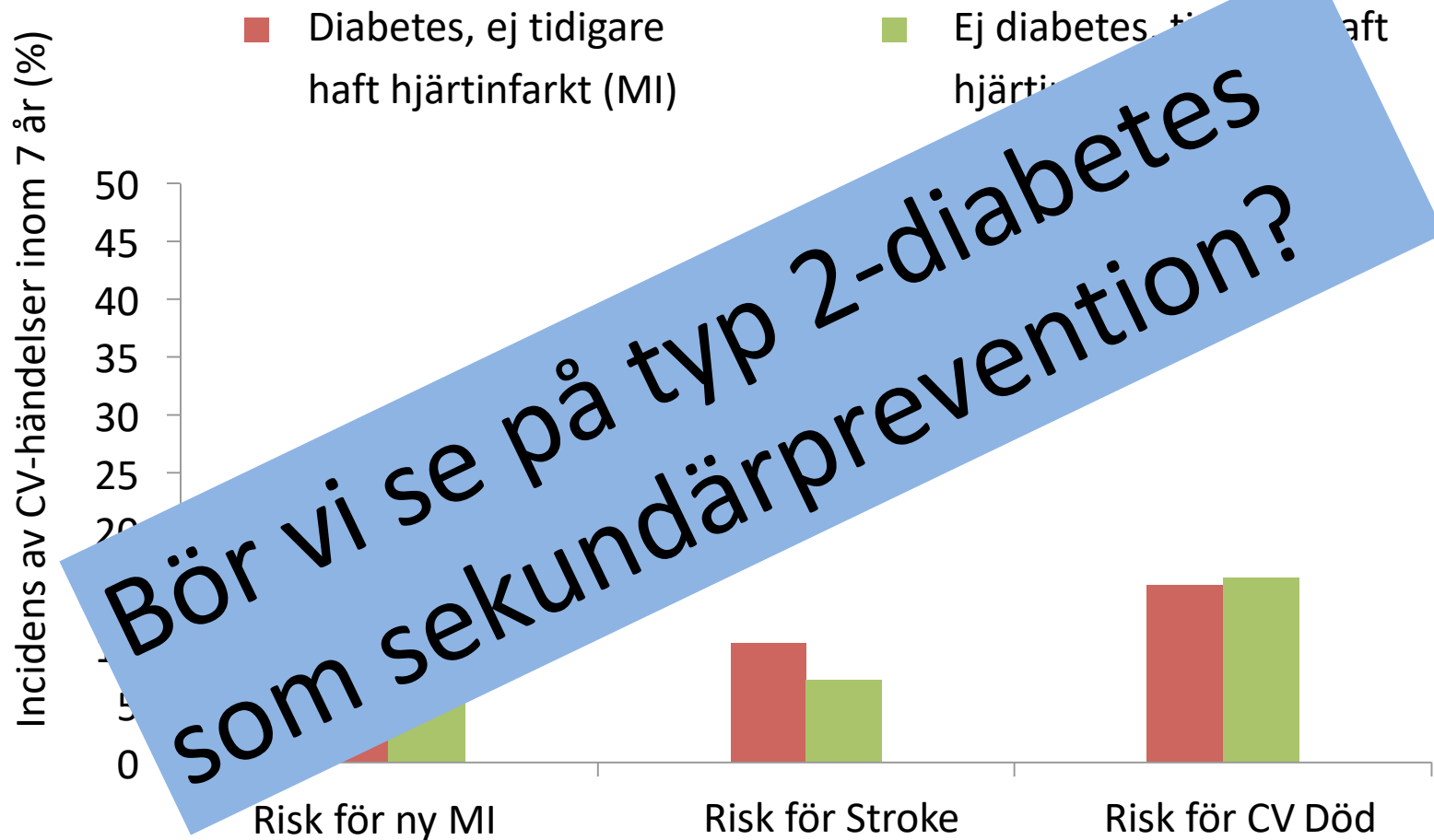
Senaste nytt inom diabetes typ 2 – hur bör vi tänka i primärvården idag?

Dr Boris Klanger, LäkarGruppen, Västerås



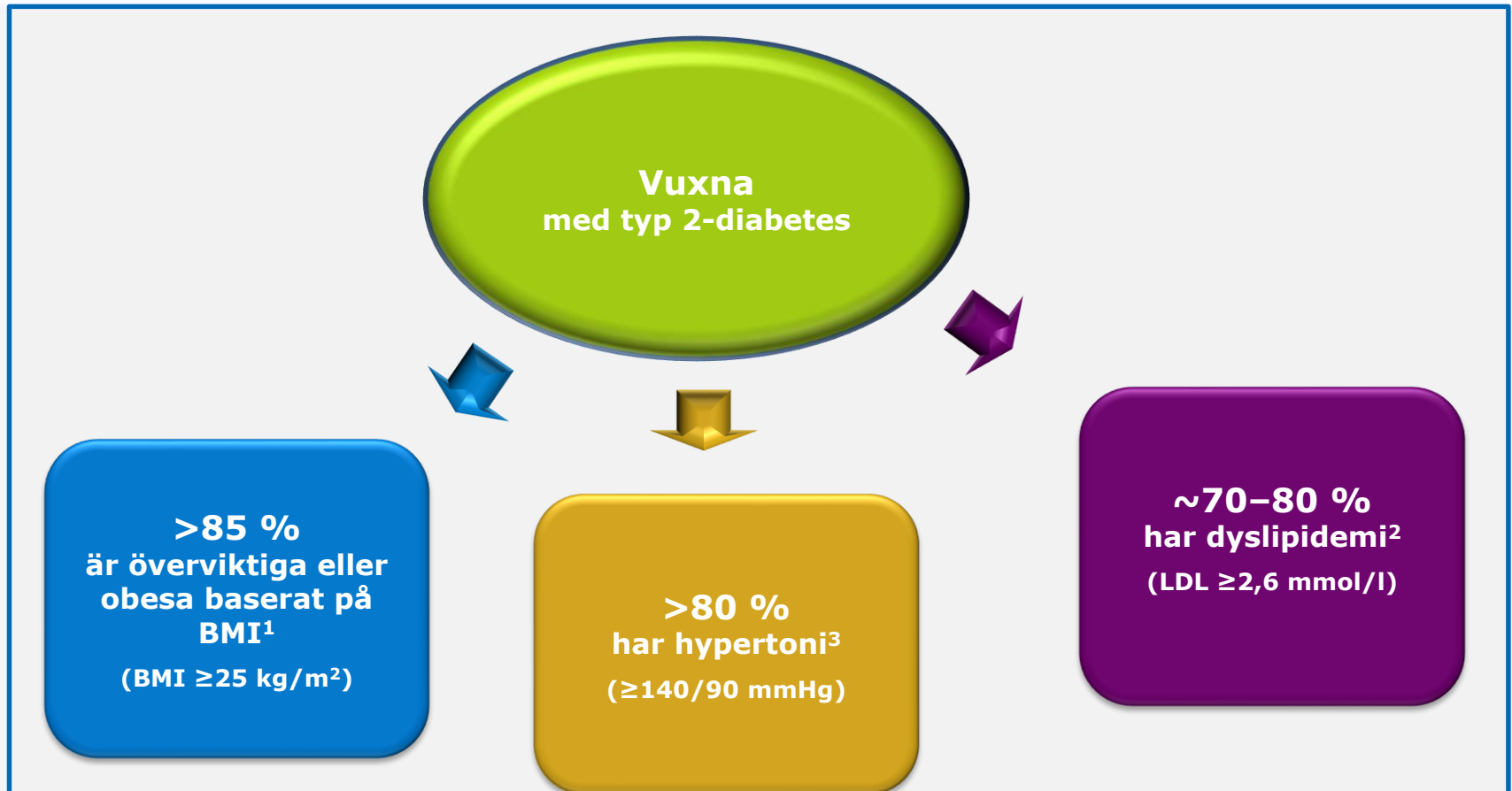


Typ 2-diabetiker har samma risk att få hjärtinfarkt eller stroke som en patient som redan har haft en hjärtinfarkt

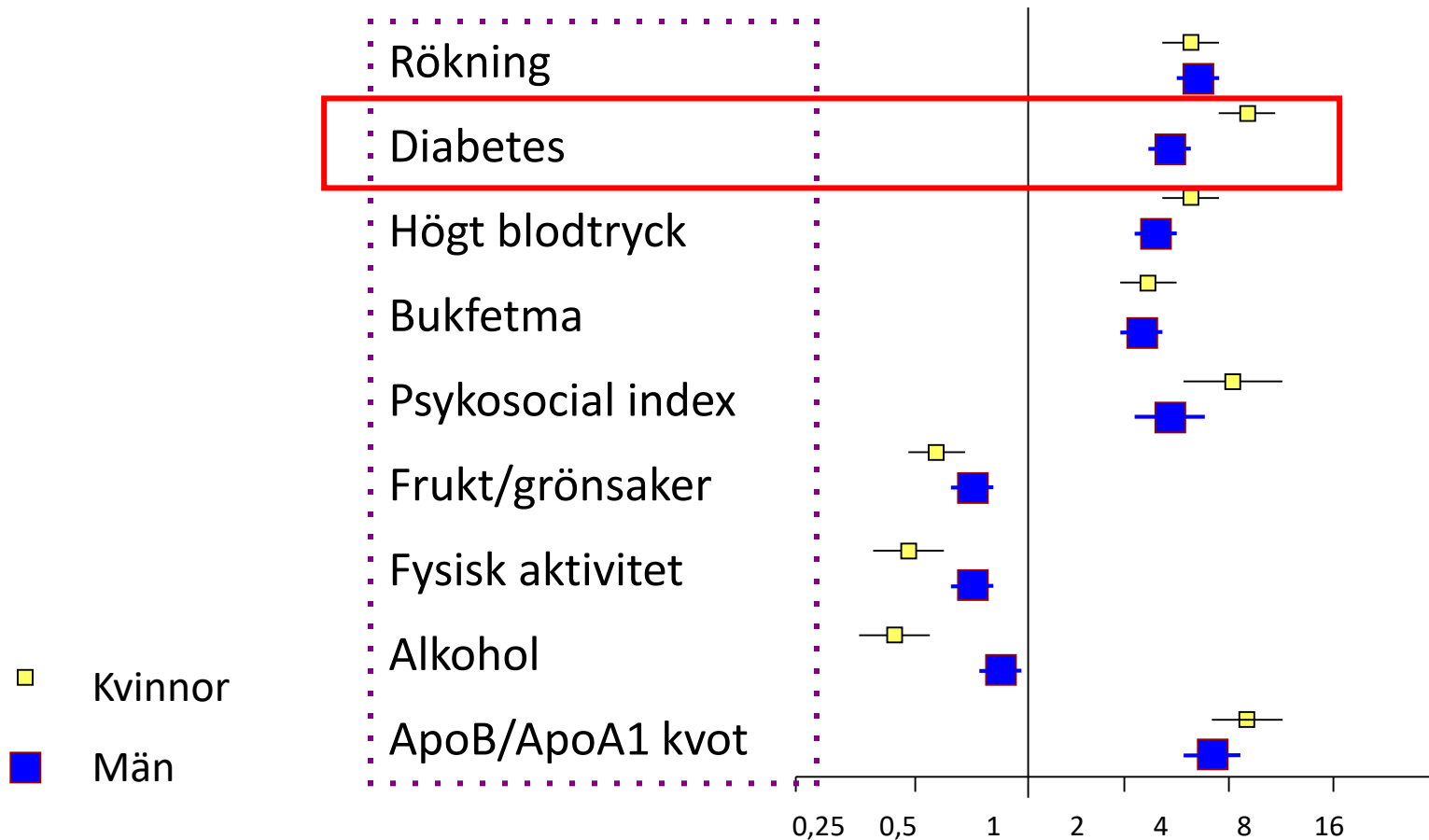


P<0.001 for all subjects for prior MI vs. no prior MI, and for diabetes vs. no diabetes
Haffner et al. N Engl J Med 1998;339:229–34.

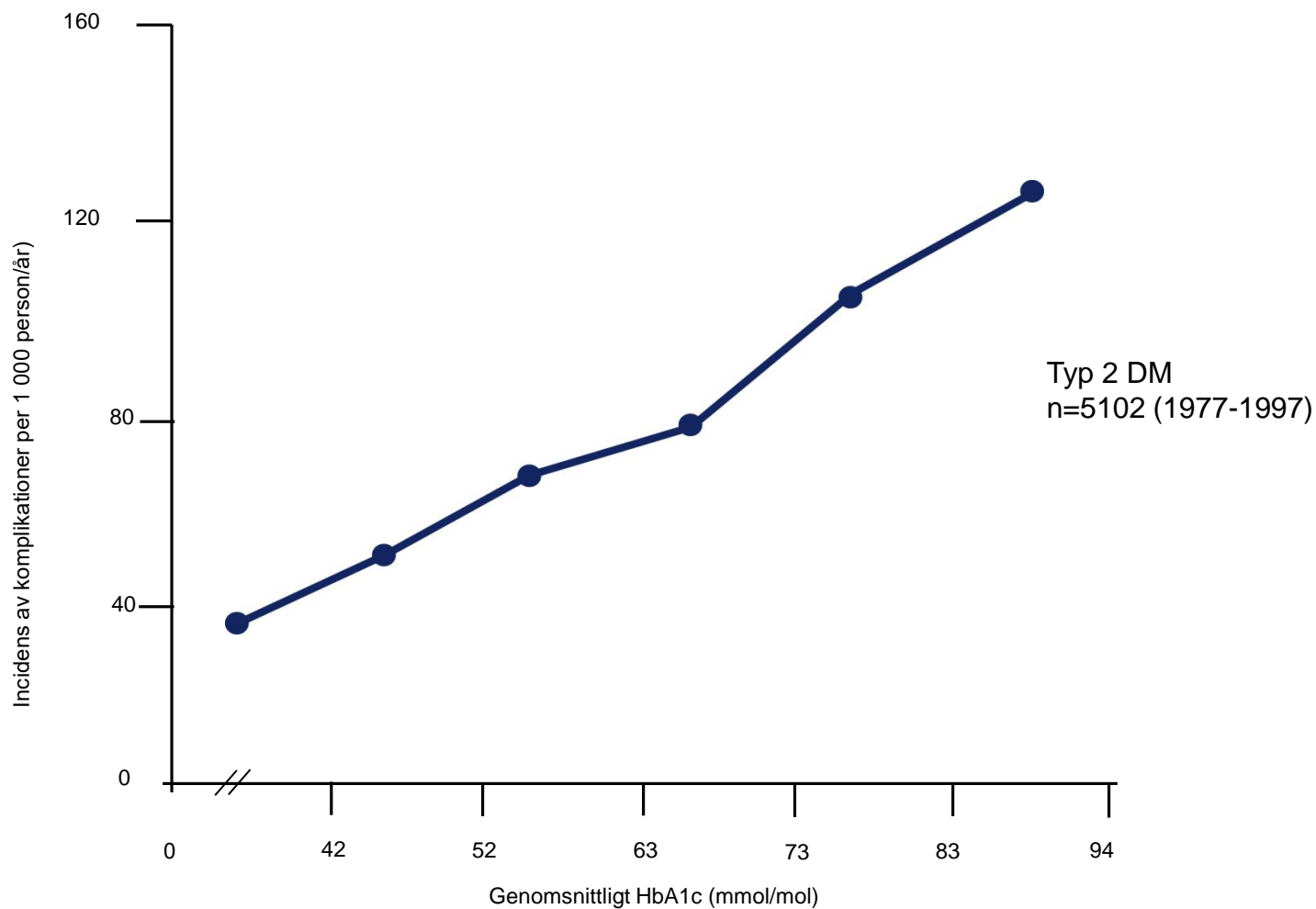
De flesta vuxna med typ 2-diabetes har flera riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom (CVD)



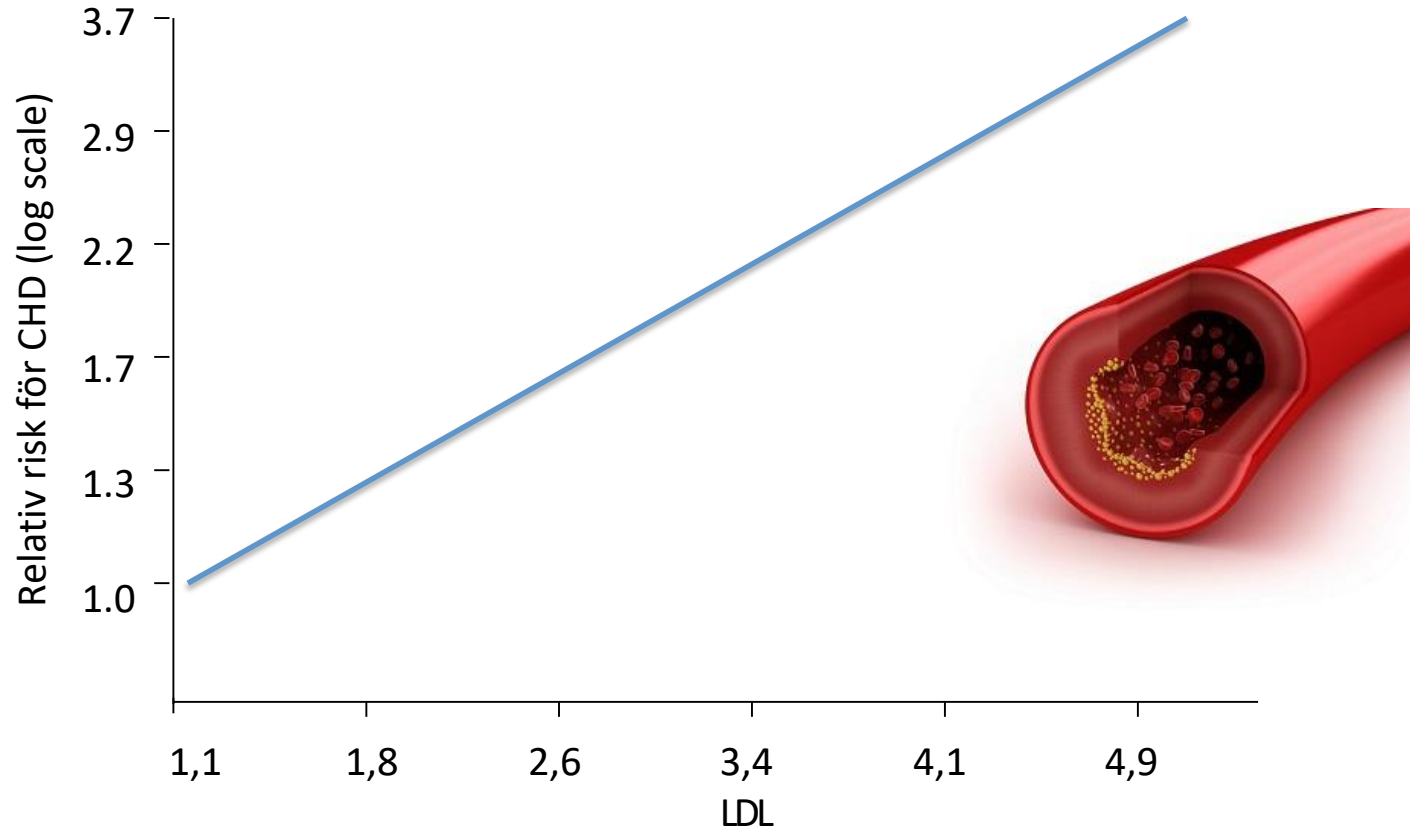
Riskfaktorer för hjärtinfarkt (INTERHEART)



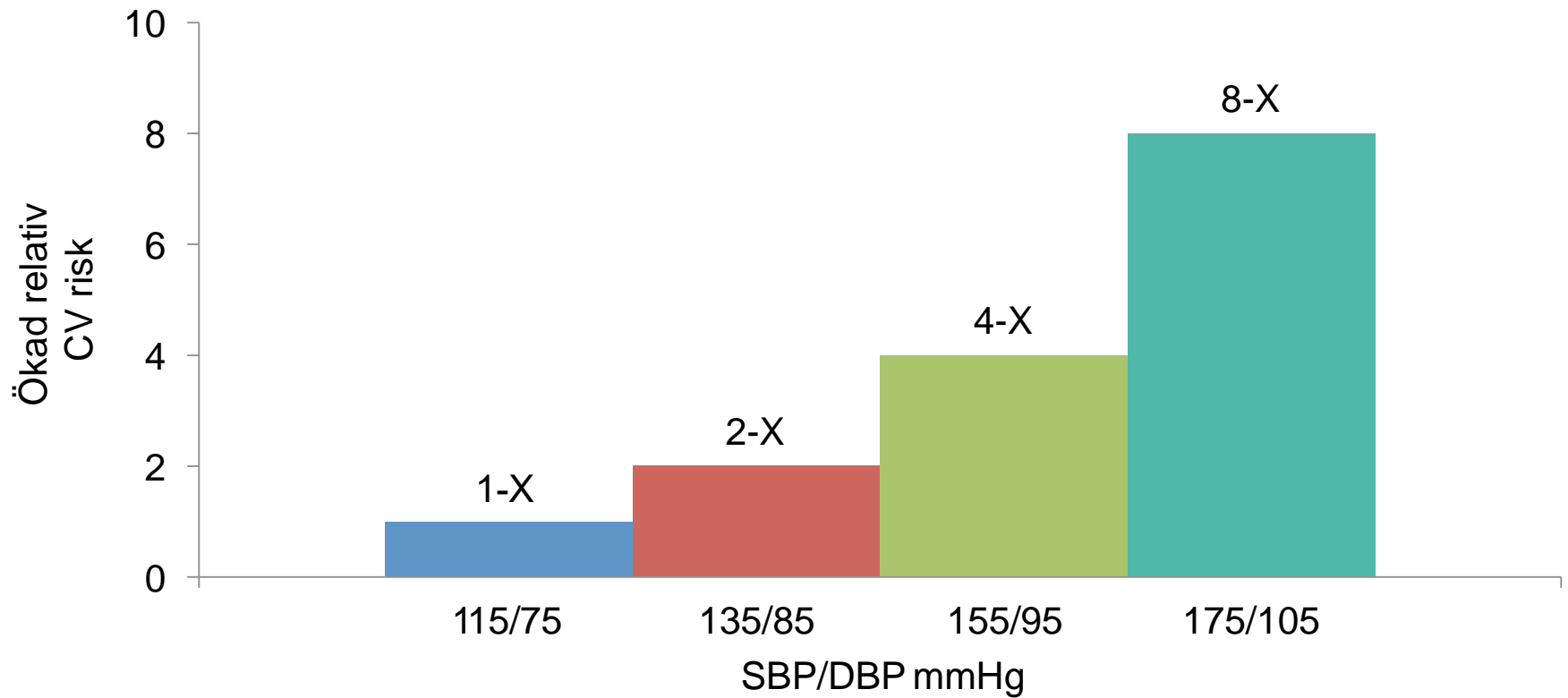
UKPDS-studien visar på ett starkt samband mellan HbA1c och komplikationer



Förhöjt LDL ökar risken för CHD

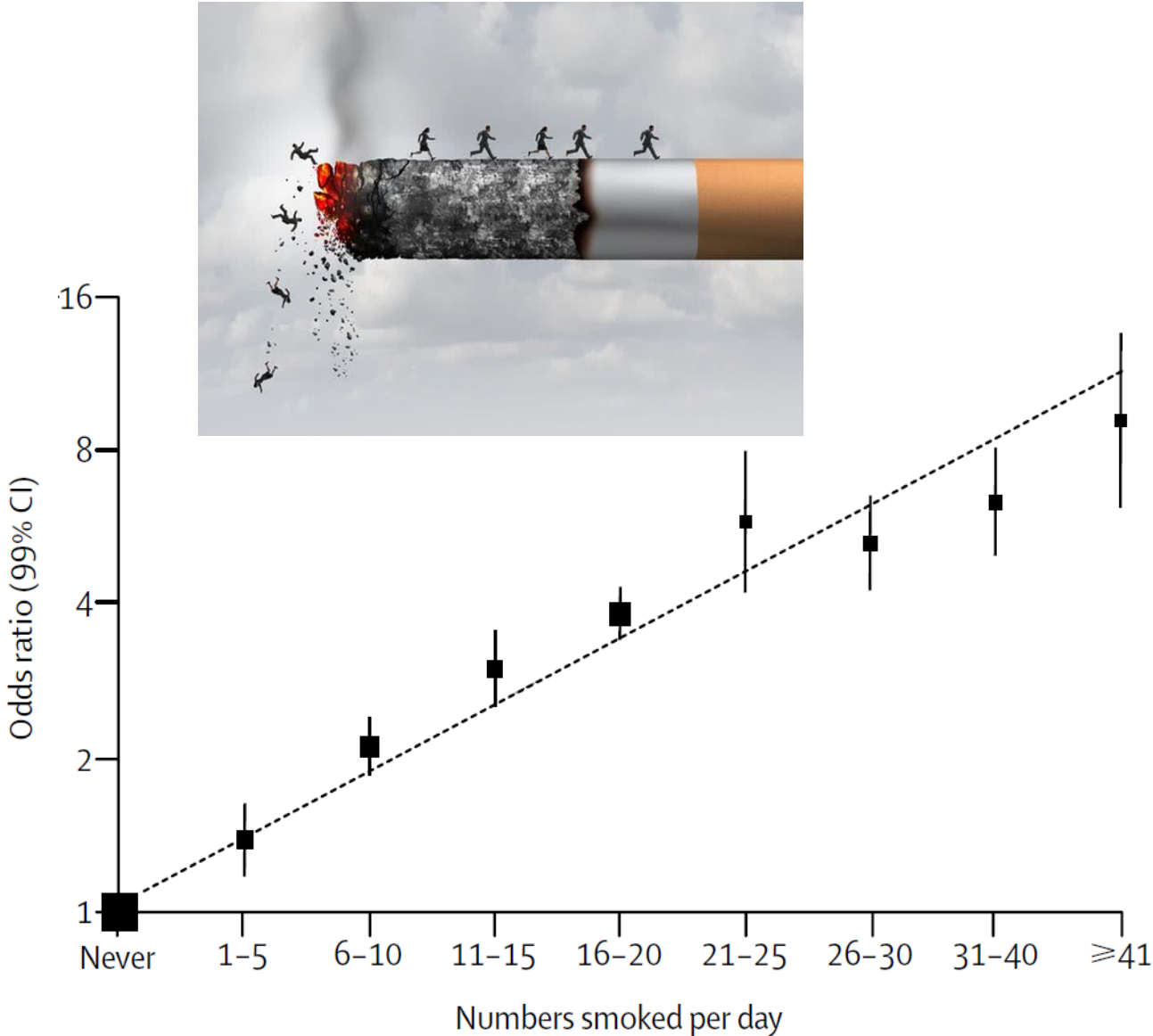


Hypertension: för varje ökning av blodtrycket med 20/10 mmHg dubblas risken för CVD-död



Population of 1 million adults with no previous vascular disease recorded at baseline in 61 prospective observational studies of blood pressure and mortality
Lewington et al. Lancet 2002;360:1903-13.

Starkt samband mellan rökning och komplikationer



Kombinerade riskfaktorer ger en mycket kraftig riskökning!

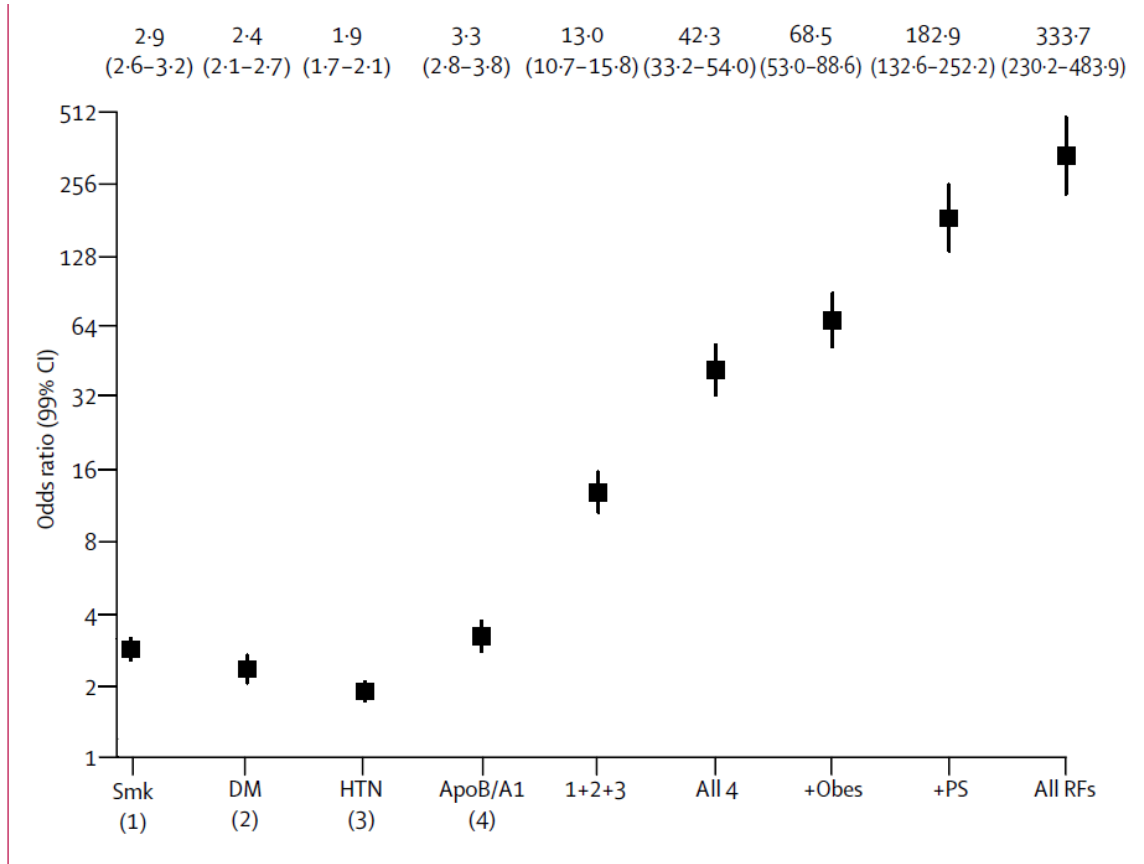


Figure 2: Risk of acute myocardial infarction associated with exposure to multiple risk factors
 Smk=smoking. DM=diabetes mellitus. HTN=hypertension. Obes=abdominal obesity. PS=psychosocial. RF=risk factors. Note the doubling scale on the y axis. The odds ratios are based on current vs never smoking, top vs lowest tertile for abdominal obesity, and top vs lowest quintile for ApoB/ApoA1. If these three are substituted by current and former smoking, top two tertiles for abdominal obesity and top four quintiles for ApoB/ApoA1, then the odds ratio for the combined risk factor is 129.20 (99% CI 90.24-184.99).

Om man lyckas kontrollera
samtliga dessa riskfaktorer:

HbA1c

LDL

Albuminuri

Rökning

Blodtryck

Leder detta till nästan
normaliserad risk för:

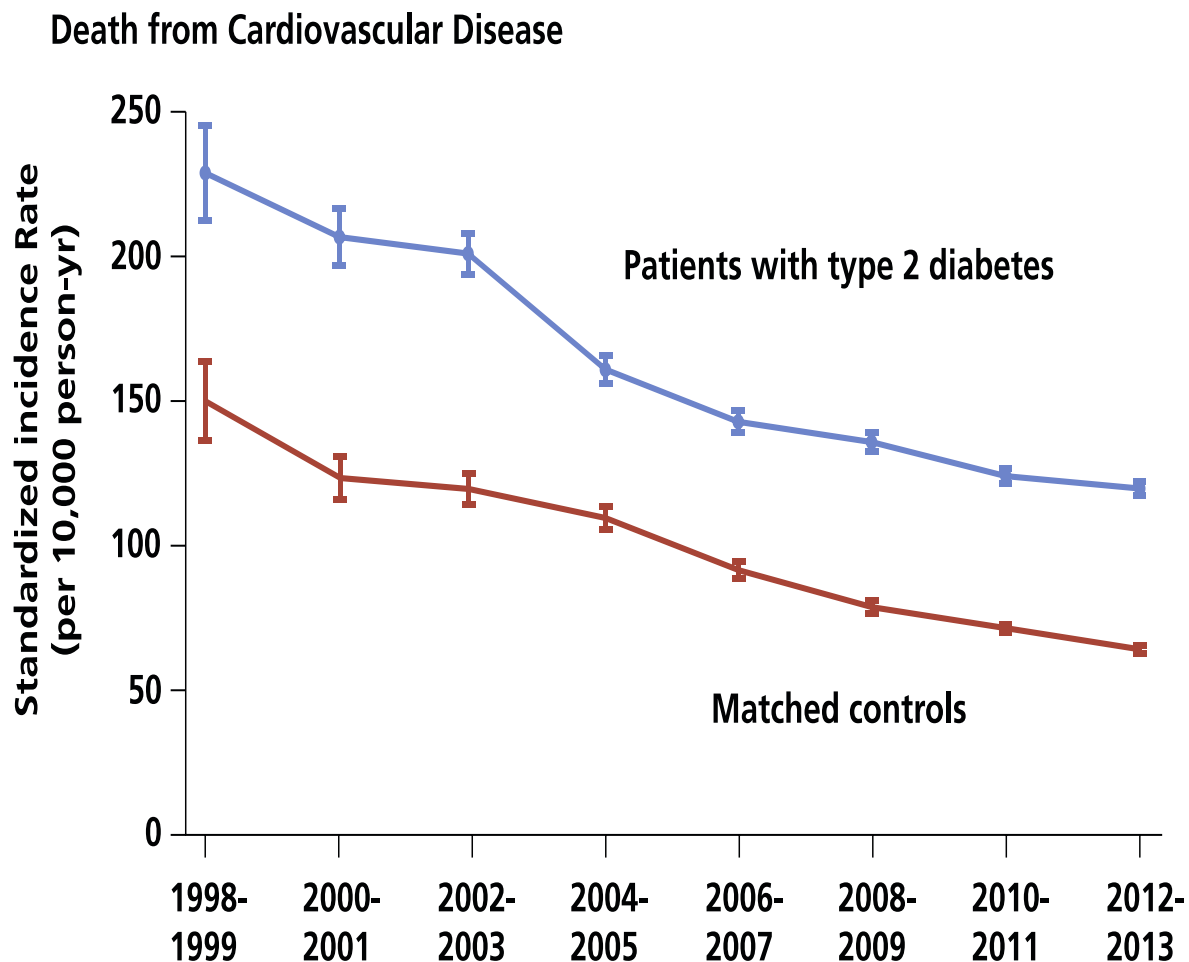
Död

Hjärtinfarkt

Stroke

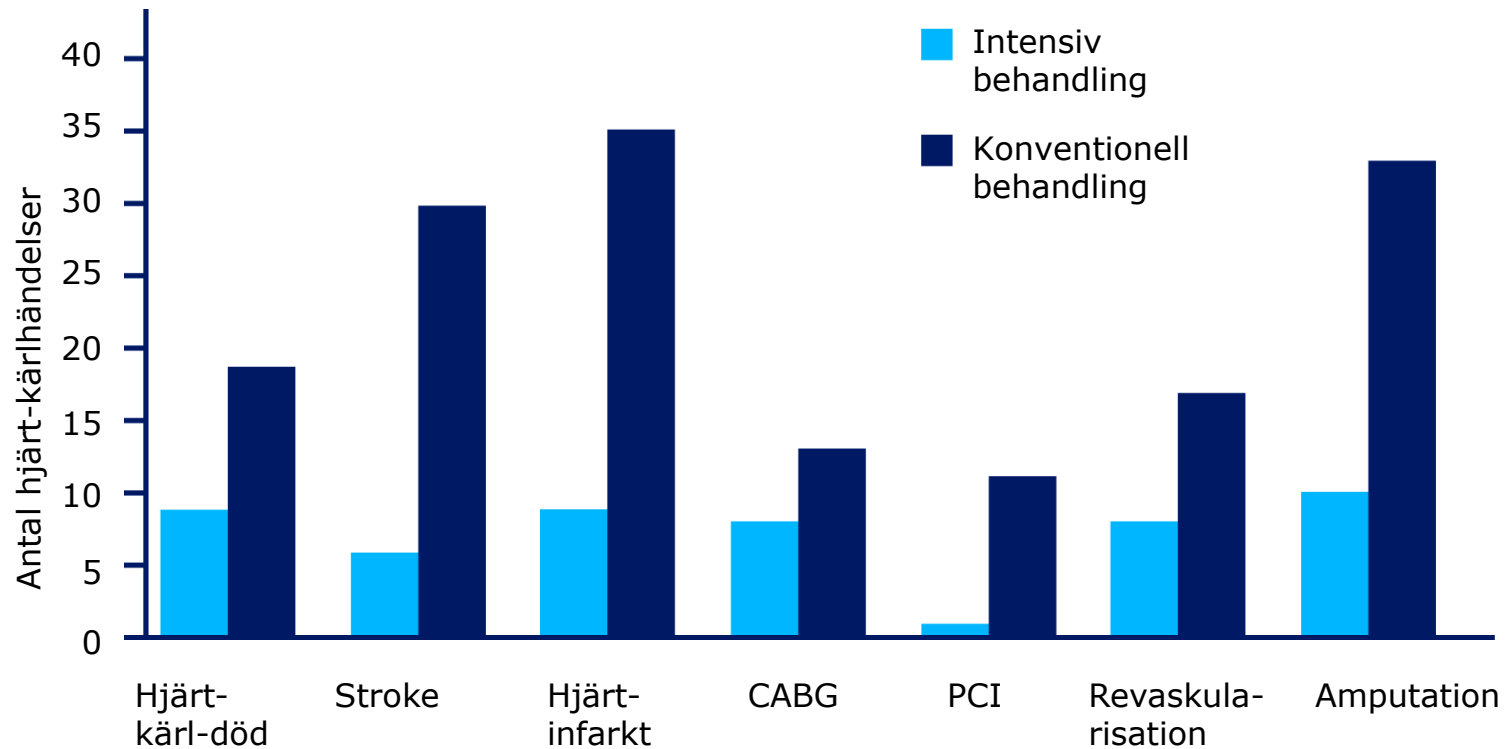
Hjärtsvikt

Kvarstående ökad risk för kardiovaskulära händelser och död vid typ 2-diabetes

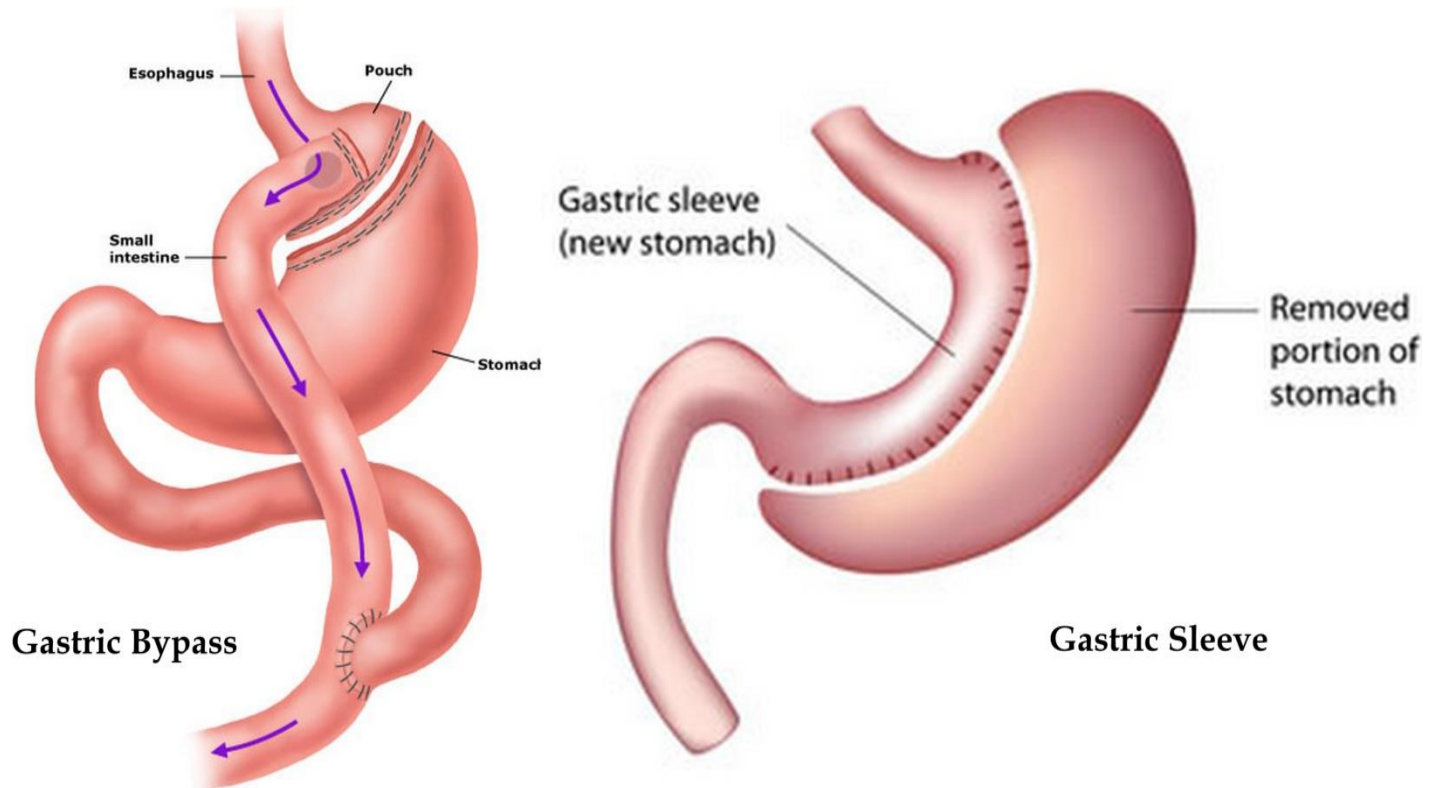


Steno-2

– multifaktoriell behandling lönar sig!



Går det att komma åt nästan alla riskfaktorer på en gång?



NATIONELLA RIKTLINJER FÖR DIABETESVÅRD

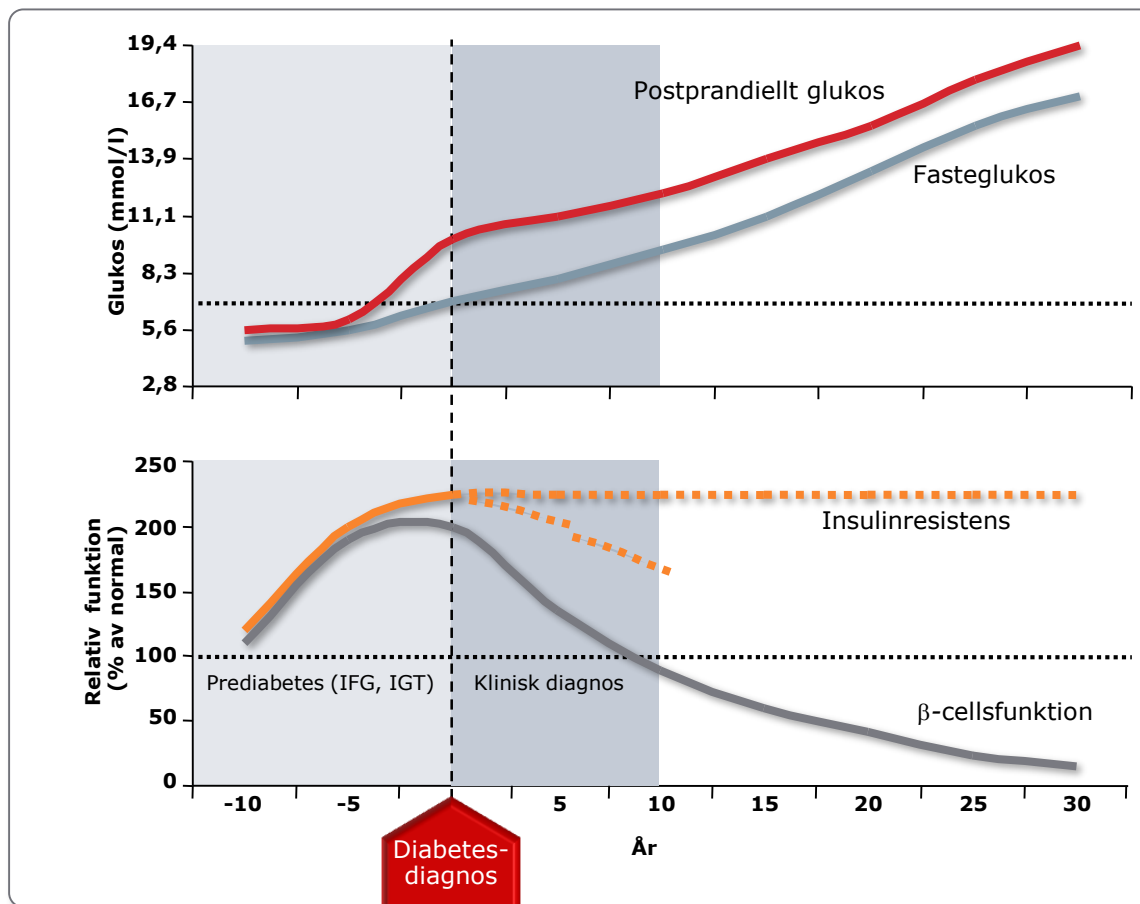
Hälso- och sjukvården bör

erbjuda fetmakirurgi med strukturerad uppföljning vid typ 2- diabetes med svår fetma (BMI över 40 kg/m²) (prioritet 4) – NYTT!

Hälso- och sjukvården kan

erbjuda fetmakirurgi med strukturerad uppföljning vid typ 2- diabetes med fetma (BMI 35–40 kg/m²) och svårigheter att uppnå glukos- och riskfaktorkontroll (prioritet 5) – NYTT!

Naturalförloppet vid typ 2-diabetes



IFG = impaired fasting glucose
IGT = impaired glucose tolerance

Simonson GD, Kendall DM. *Coron Artery Dis.* 2005;16:465-472

Diabetes Prevention Program

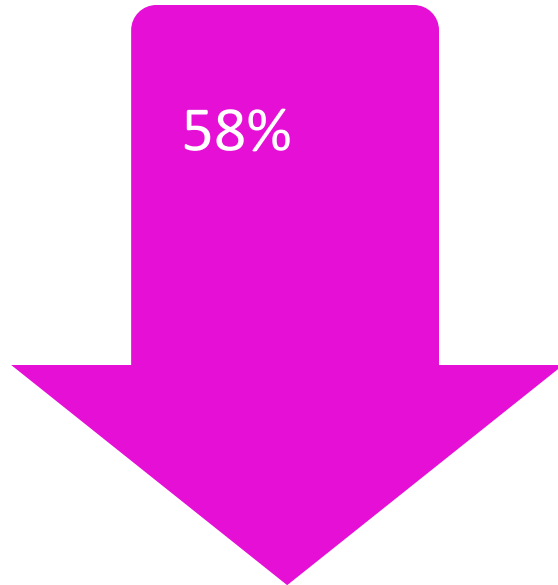
- 3 284 överviktiga personer med IGT (förhöjda fasteplasmaglukosvärden eller förhöjda plasmaglukosvärden efter belastning, men inte så höga värden att de kunde få diagnosen diabetes).
- Patienterna följdes och kontrollerades för utveckling av typ 2-diabetes.
- Patienterna randomiserades till placebo, metformin eller livsstilsförändringar och följdes under i genomsnitt 2,8 år.

Hur gick det??

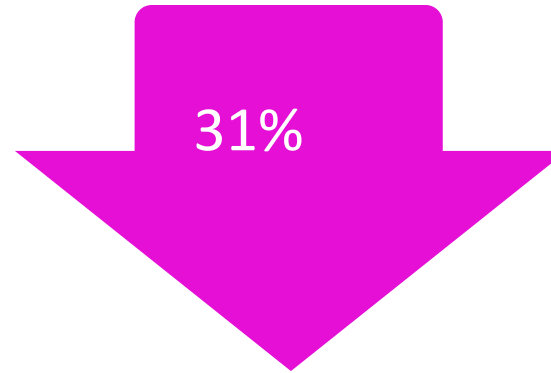


Minskad risk för att utveckla typ 2-diabetes! *

Kost och motion**



Metformin (850 mg x 2)



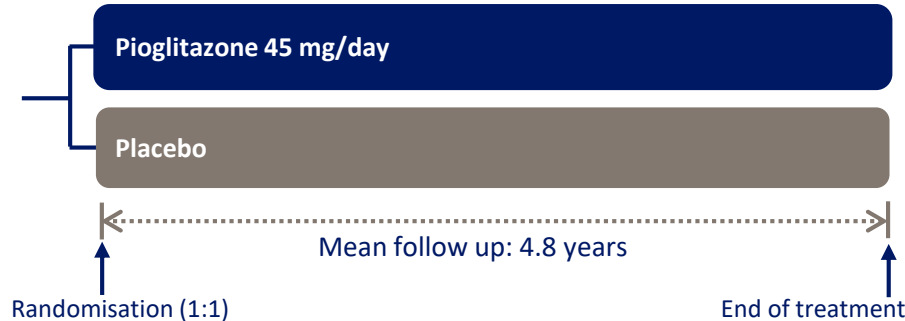
* Patienterna hade IGT och var överviktiga

** Målvärde: 52 mmol/mol, viktminskning och 150 minuters motion per vecka

IRIS - Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial

3876 patients

- ≥ 40 years
- Ischaemic stroke or TIA within 6 months prior to randomisation
- Insulin resistance (HOMA-IR index > 3.0)



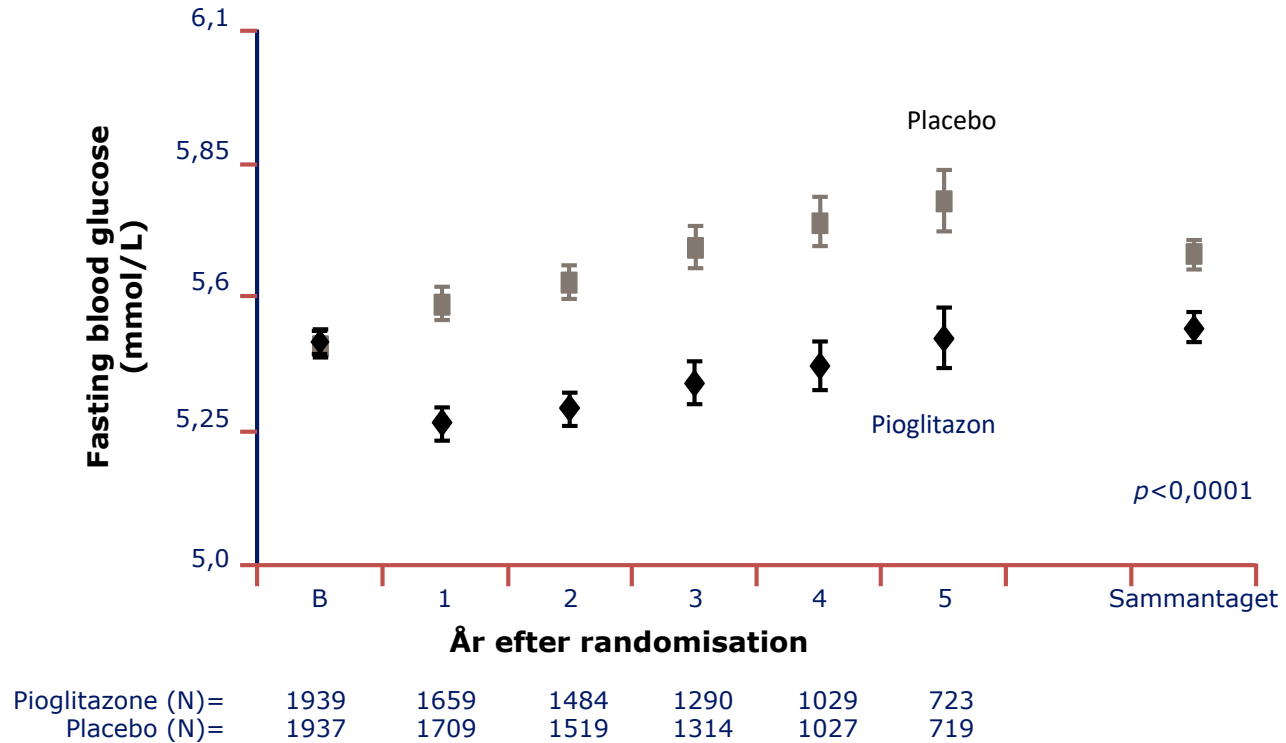
Syfte

Att se om **pioglitazon** (som attackerar insulinresistens) kan förebygga framtida stroke eller hjärtinfarkt hos personer med prediabetes som nyligen haft en ischemisk stroke.

Primär endpoint

- Fatal eller icke-fatal stroke eller hjärtinfarkt

IRIS: Förändring av fasteblodsocker över tid

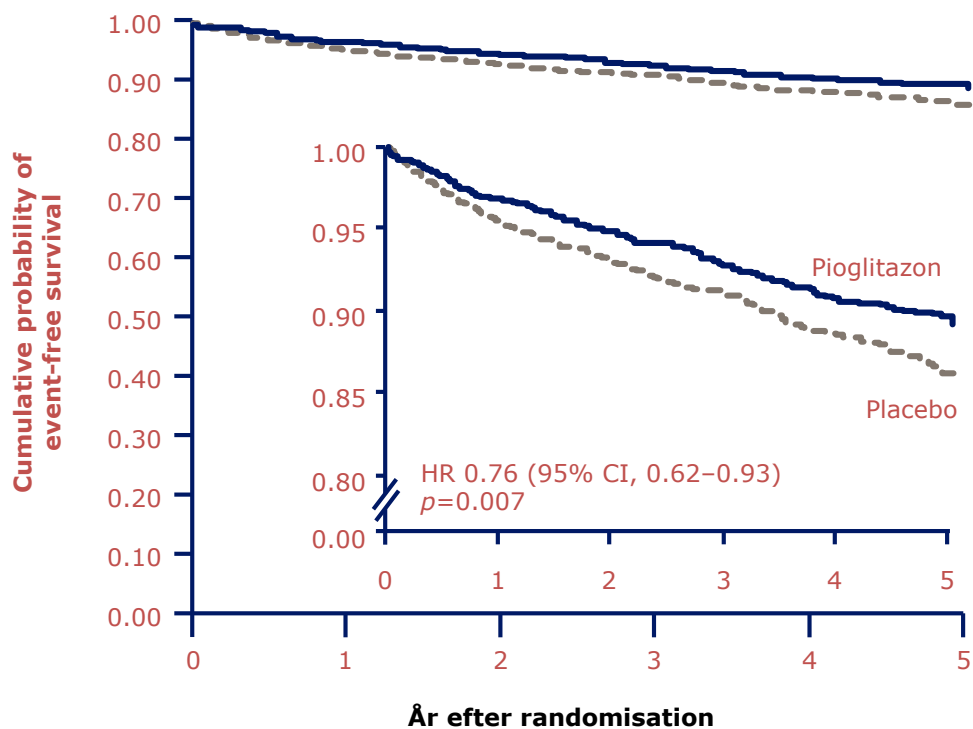


Least square means with 95% confidence intervals from a repeated measures covariance pattern model assuming missing at random at follow-up time points and for overall estimate. Overall p values are for the treatment effect for years 1 to 5 adjusted for baseline.

FBG, fasting blood glucose; IRIS, Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial.

Kernan WN et al. *N Engl J Med* 2016;374:1321–1331, supplementary appendix.

IRIS: 24% reduktion av stroke eller hjärtinfarkt!



No. at risk

Pioglitazone	1939	1793	1701	1491	1196	481
Placebo	1937	1778	1690	1476	1182	459

IRIS jämförde pioglitazon med placebo hos patienter med insulinresistens (prediabetes) som nyligen hade haft cerebrovaskulär sjukdom.

Pioglitazon gav:

- Signifikant färre antal stroke eller hjärtinfarkter jämfört med placebo
- Signifikant färre patienter som gick över i manifest diabetes

**tidig
HbA1c -
kontroll**



**risk för
komplikationer**



**samhälls-
kostnader**

Basläkemedel Västmanland 2015

diabetespreparat, perorala

metformin

Metformin*



glimepirid

Glimepirid*

glipizid (ny)

Mindiab

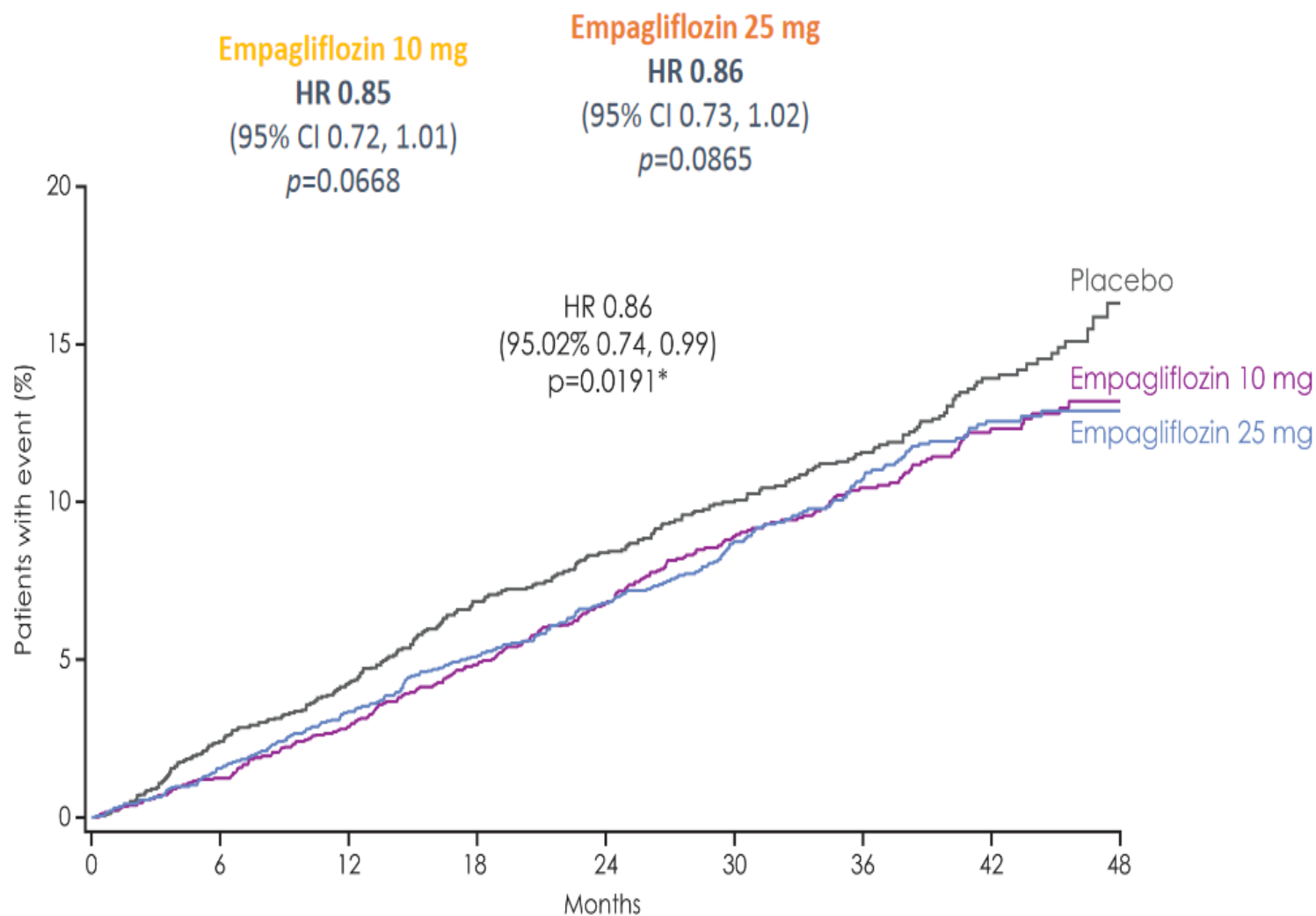
Det man inte

♥ minns ♥

har inte hänt



EMPA-REG 3 point MACE (Död, hjärtinfarkt eller stroke)

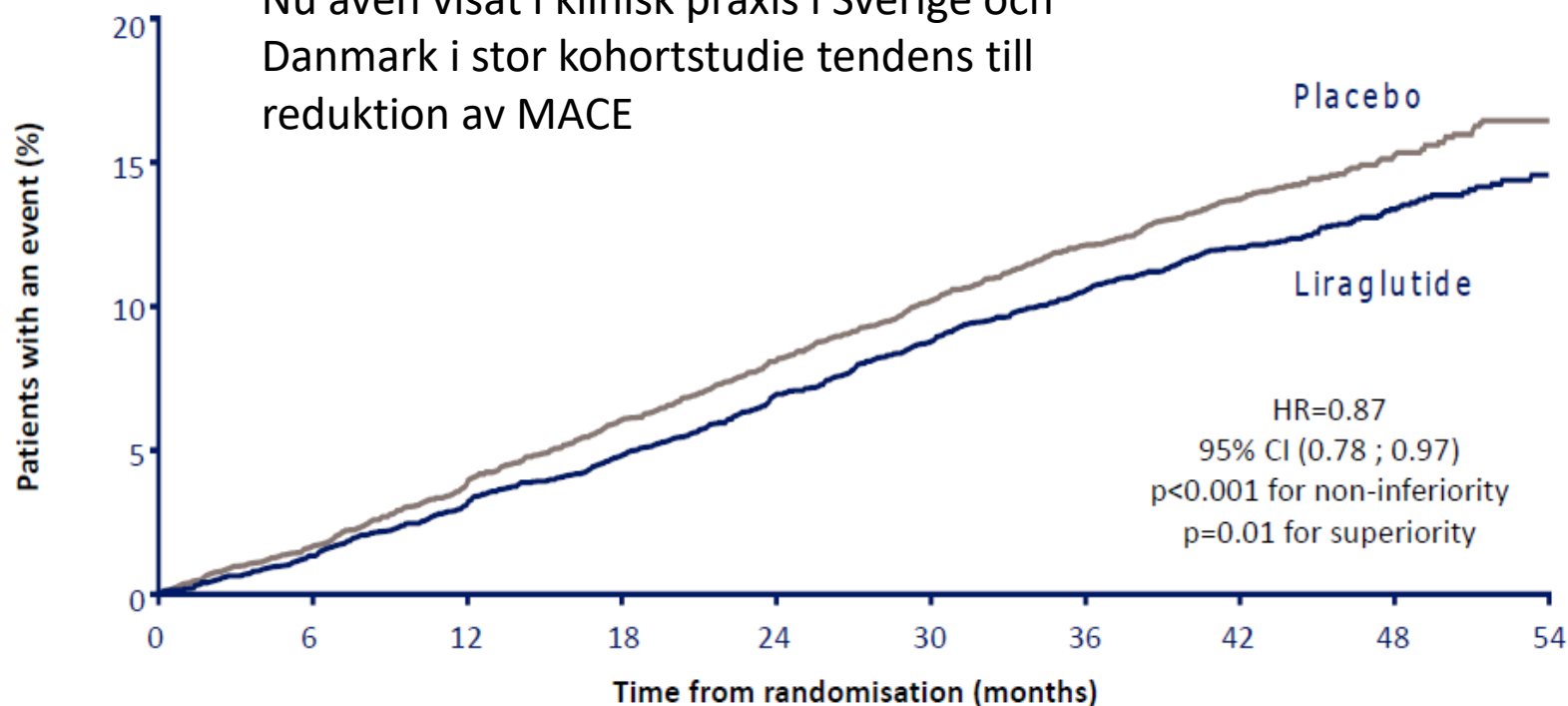


No. of patients

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

LEADER – Kardiovaskulära händelser minskade med 13 % (MACE)

Nu även visat i klinisk praxis i Sverige och Danmark i stor kohortstudie tendens till reduktion av MACE



Patients at risk

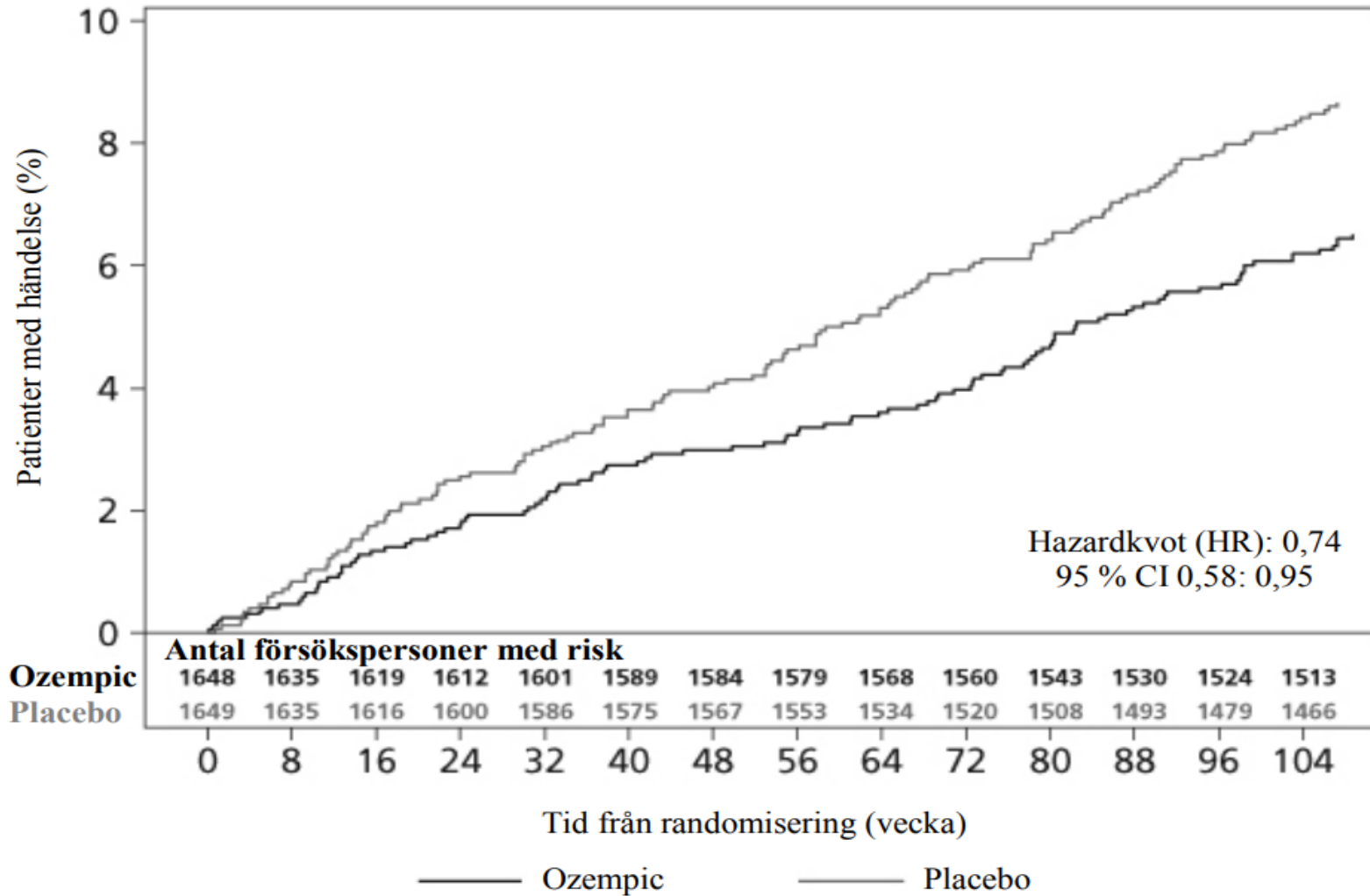
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

MACE = 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.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

SUSTAIN 6 (Ozempic) – kardiovaskulära händelser minskade med 26%



... och äntligen hakar läkemedelskommittéerna på!



Basläkemedel Västmanland 2020

metformin

sitagliptin - Januvia

linagliptin - Trajenta

glimepirid

glipizid

repaglinid

liraglutid - Victoza

semaglutid - Ozempic

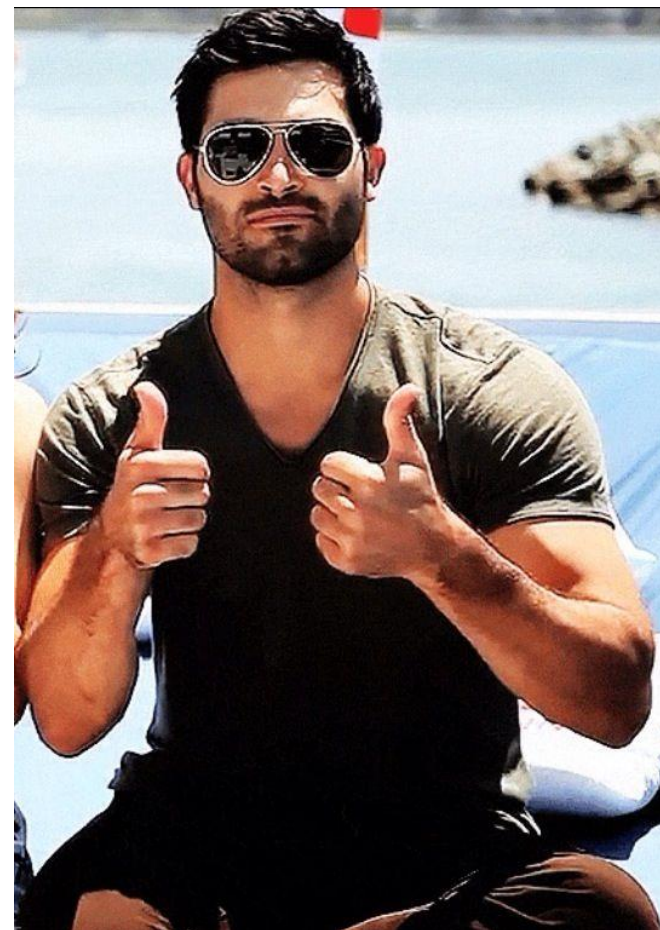
dulaglutid - Trulicity

dapagliflozin - Forxiga

empagliflozin - Jardiance

kanagliflozin – Invokana

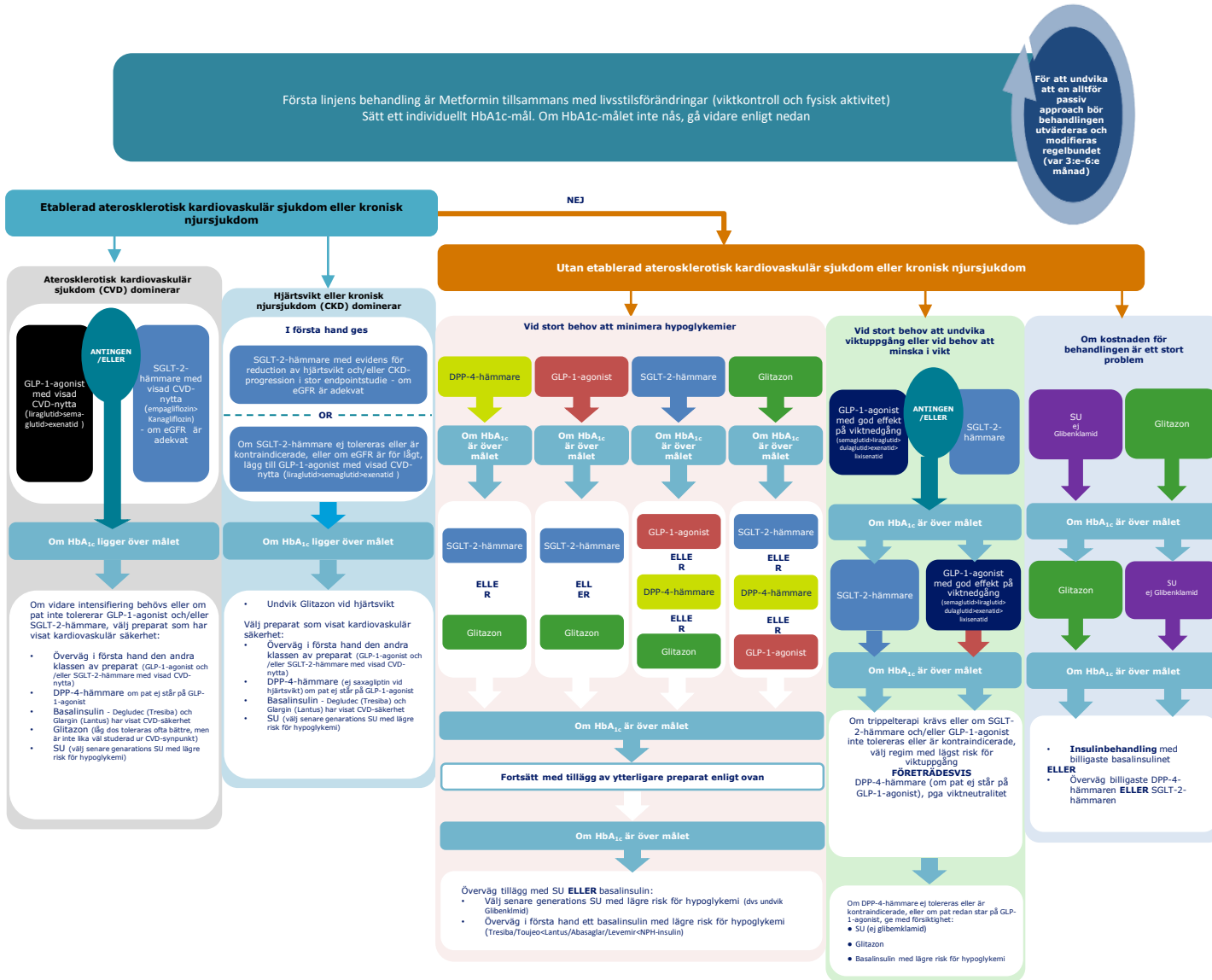
insulin



- Vid kardiovaskulär sjukdom/hjärtsvikt överväg beh med GLP1-RA/SGLT2-hämmare
- Välj preparat som visat effekt på kardiovaskulär sjuklighet



ADA/EASD:s konsensus för glukossänkande terapi vid T2D 2018



ADA/EASD: Behandlingen har tre huvudprinciper

- Livsstil
- Mediciner
- Metabol kirurgi

Metformin är fortfarande basen

Sammanfattning ADA/EASD riktlinjer

- Patientfokuserad, individualiserad approach

Ta hänsyn till

- Aterosklerotisk hjärtsjukdom/njursjukdom (finns hos 15-25% av pat) – viktigaste fokus!
- Hjärtsvikt
- Minimera hypoglykemier
- Minimera viktuppgång
- Ekonomin

ADA/EASD: Pat med koronarsjukdom

- Metformin basbehandling (i reducerad dos ned till eGFR 30)
- GLP-1-agonist med evidens för nytta (liraglutid – semaglutid – exenatid)
- SGLT-2-hämmare med evidens för nytta (empagliflozin – kanagliflozin)
- Om det inte räcker, lägg till
 - GLP-1-agonist/SGLT-2-hämmare enligt ovan
 - DPP-4 (om ej GLP-1-agonist)
 - Basalinsulin
 - Pioglitazon
 - SU (ej glibenklamid)

ADA/EASD: Pat med hjärtsvikt eller njursvikt

- Metformin (i reducerad dos ned till eGFR 30)
- SGLT-2-hämmare (empagliflozin – kanagliflozin – dapagliflozin – ertugliflozin)
- Om SGLT-2-hämmare ej tolererat eller kontraindicerat: GLP-1-agonist
- Vid behov lägg till
 - DPP-4-hämmare (ej saxagliptin)
 - Basalinsulin
 - SU
- Undvik Pioglitazon

Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

John J.V. McMurray, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Mikhail N. Kosiborod, M.D., Felipe A. Martinez, M.D., Piotr Ponikowski, M.D., Ph.D., Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Inder S. Anand, M.D., Jan Bělohávek, M.D., Ph.D., Michael Böhm, M.D., Ph.D., Chern-En Chiang, M.D., Ph.D., et al., for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators*

4744 pat med hjärtsvikt NYHA II-IV och EF <40
fick Dapagliflozin eller placebo

26 % signifikant reduktion av primärt effektmått
(inläggning eller akutbesök pga hjärtsvikt eller
kardiovaskulär död

Oberoende av om pat hade diabetes eller ej!

ADA/EASD: Pat där vikten är största problemet

- Metformin (i reducerad dos ned till eGFR 30)
- GLP-1-agonist (Semaglutid - Liraglutid - Dulaglutid - Exenatid - Lixisenatid)
- Tillägg av SGLT-2-hämmare
- Lägg vid behov och med försiktighet ev till
 - Pioglitazon
 - SU (ej glibenklamid)
 - Basalinsulin

FØR



ETTER



Latterdøren
ot

På bare 4 uker med **VitaPro**
har Nils mistet 498 kroner.

ADA/EASD: Pat eller land där kostnaden är största problemet

- Metformin (i reducerad dos ned till eGFR 30)
- Välj SU eller Pioglitazon
- Tillägg av NPH-insulin
- Överväg sedan DPP-4-hämmare eller SGLT-2-hämmare

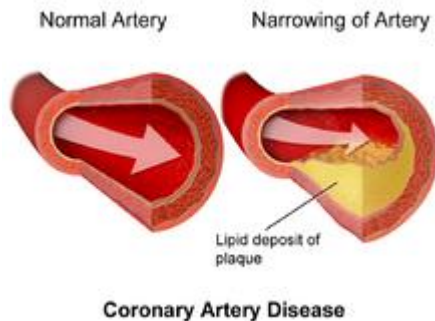


ADA/EASD: När injektionsbehandling behövs

- GLP-1-agonister förstahandsval hos pat som behöver kraftigare glukossänkning med injektioner
 - GLP-1-agonist föredras framför insulin pga starka bevis för god sänkning av HbA_{1c}, i nivå med vad man kan åstadkomma med insulinbehandling
 - GLP-1-agonister föredras också pga effekt på vikt, medan insulinbehandling ofta leder till viktökning

I vilka situationer rekommenderas GLP-1 hos pat med typ 2-diabetes?

- Pat med koronarsjukdom eller annan hjärtsjukdom
- Fetma
- Nedsatt njurfunktion (ned till eGFR 15)
- När risk för hypoglykemi måste beaktas
- Vid dålig metabol kontroll, då injektionsbehandling behövs
 - minst lika bra effekt som insulin, men utan viktuppgång och hypoglykemirisk



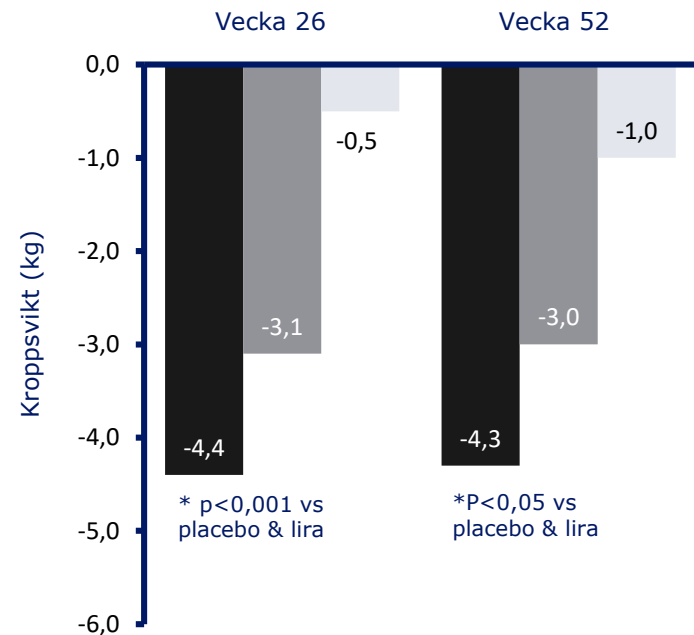
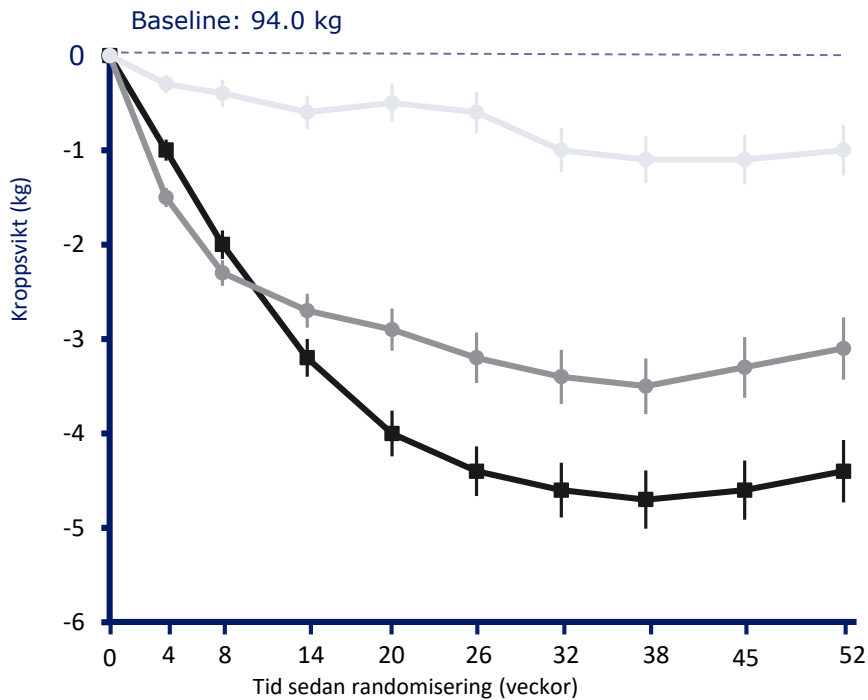
Biverkningar av GLP-1

- Illamående och GI-biverkningar vanligast
 - kräkningar, buksmärtor, diarré
- Ofta tolererbara
 - "värt det"
- Viktigt att informera om detta innan
 - oftast övergående
 - inte farligt
 - ingen hypoglykemi (bara om kombinerat med insulin/SU)
 - långsam dosökning vid behov

Oral GLP-1 (semaglutid) - signifikant kraftigare viktreduktion jämfört med liraglutid 1,8 mg

- Oral semaglutid 14 mg
- Liraglutid 1,8 mg
- Placebo

PIONEER 4



Line graph: values are observed means ± standard error of the mean. Bar graphs: estimated mean changes from baseline to Week 26 & 52.

* Statistically significant in favour of oral semaglutide compared with placebo at a 5% significance level.

† Statistically significant in favour of oral semaglutide compared with liraglutide at a 5% significance level.

Referens: Pratley R, et al. Lancet 2019;394:39–50.

2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD

The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)



Very high risk

Patients with DM **and** established CVD
or other target organ damage^b
or three or more major risk factors^c
or early onset T1DM of long duration (>20 years)

High risk

Patients with DM duration ≥ 10 years without target organ damage plus any other additional risk factor

Moderate risk

Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

b) Proteinuri, njursvikt med eGFR <30, vänstekammarhypertrofi eller retinopati

c) Ålder >50 år, hypertoni, dyslipidemi, rökning, fetma

Vad är nytt i ESC:s guidelines 2019?

Blodtrycksmål 2013

BT <140/85 för alla pat

Blodtrycksmål 2019

- Individualiserade BT-mål
- Systoliskt BT ned mot 130 mmHg, och om beh tolereras väl ända ned mot 120 mmHg, men inte lägre
- Hos pat >65 år sikta på 130-139 mmHg
- Diastoliskt BT <80 mmHg, men inte <70 mmHg
- Sikta på systoliskt BT <130 mmHg hos pat med hög risk för cerebrovaskulär sjukdom eller diabetesnjursjukdom

Vad är nytt i ESC:s guidelines 2019?

Lipidmål 2013

- Hos diabetiker med hög CV risk – LDL <2,5
- Hos diabetiker med mycket hög CV risk – LDL <1,8

Lipidmål 2019

- Hos T2D med måttlig CV risk – LDL <2,6
- Hos T2D med hög CV risk – LDL <1,8, och minst 50% reduktion av LDL
- Hos T2D med mycket hög CV risk – LDL <1,4, och minst 50% reduktion av LDL

Vad är nytt i ESC:s guidelines 2019?

Rek Trombocythämning 2013

ASA rekommenderas ej till diabetiker med låg CV risk

Rek Trombocythämning 2019

- ASA rekommenderas ej till diabetiker med måttlig CV risk
- ASA som primärprevention kan övervägas till diabetiker med hög eller mycket hög CV risk, om det inte finns kontraindikationer

Vad är nytt i ESC:s guidelines 2019?

Rek för Metformin 2013

Metformin rekommenderas som förstahandsval till alla patienter med T2D

Rek för Metformin 2019

Metformin *kan övervägas* till överviktiga patienter med T2D, utan kardiovaskulär sjukdom och med måttlig CV risk



SFD och SVKF – gemensamt uttalande angående typ 2-diabetes

- vid etablerad aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom eller hjärtsvikt bör diabetesläkemedel med påvisad kardiovaskulär skyddseffekt användas i större omfattning än vad som görs idag
- vid etablerad kardiovaskulär sjukdom bör SGLT-2-hämmare eller GLP-1RA ordineras oavsett HbA1c-nivå
- vid hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarmfunktion bör SGLT-2-hämmare primärt övervägas, oavsett HbA1c-nivå
- personer som diagnosticeras med typ 2-diabetes i samband med vård för ischemisk hjärtsjukdom eller hjärtsvikt bör få GLP-1RA eller SGLT-2-hämmare tidigt, i kombination med metformin
- vid stabil fas av etablerad kardiovaskulär sjukdom ges SGLT-2-hämmare eller GLP-1RA med dokumenterad kardiovaskulärt skyddande effekt som tillägg till metformin

Sammanfattning

Socialstyrelsen har fortfarande insulin som första alternativ efter metformin, Läkemedelsverket och Läkemedelskommittén har insulin som ett bland andra alternativ och ADA/EASD ser det som ett sista undantag

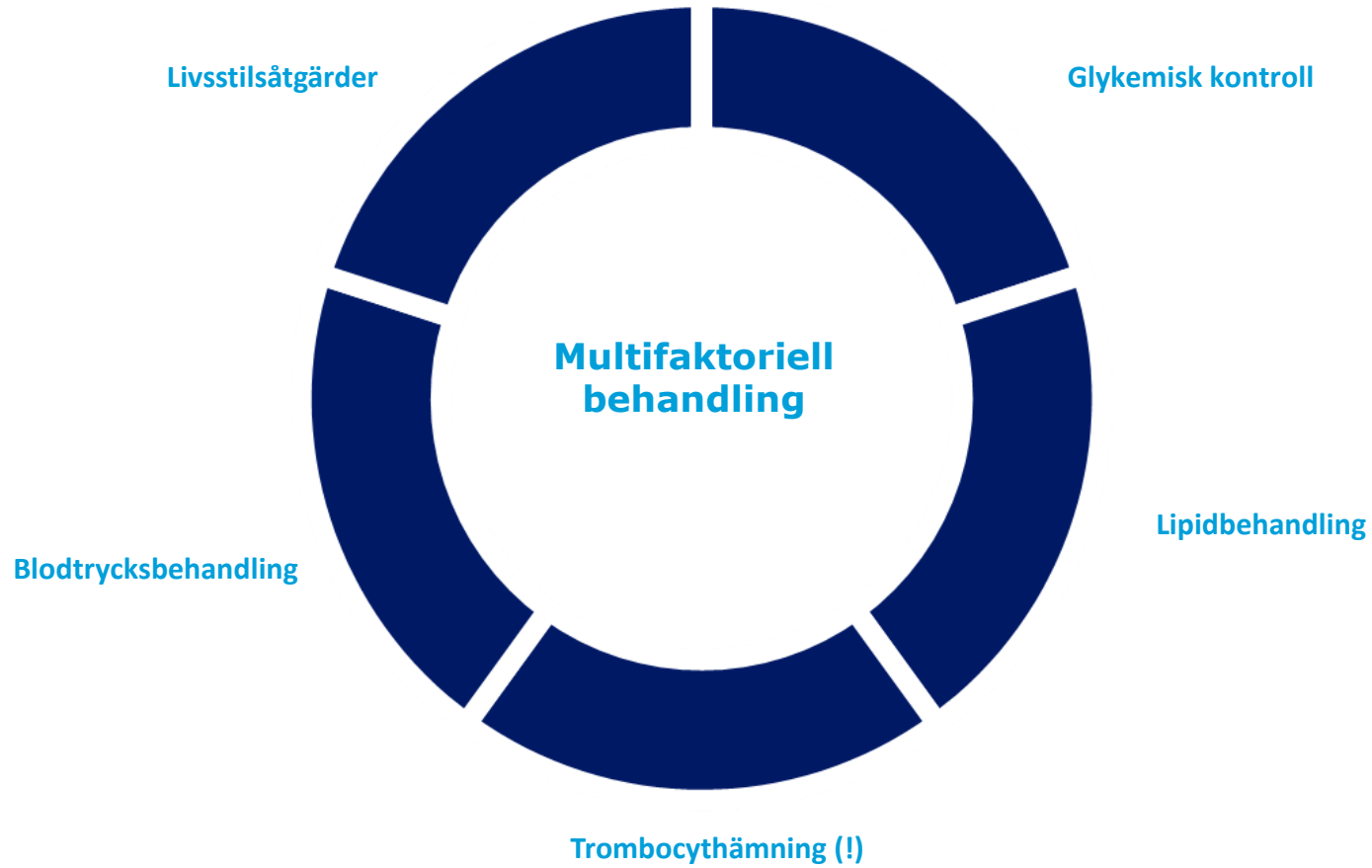
Metformin, GLP-1 och SGLT-2 blir allt tydligare basbehandling

ESC 2019 är ännu tuffare mot blodtryck och lipider, öppnar upp för ASA samt utmanar metformin som självklart förstahandsval till alla!

De flesta patienter med typ 2-diabetes räknas som hög eller mycket hög risk – multifaktoriell approach gäller

HbA1c troligen viktigare riskfaktor än man har trott! (NDR-data tyder på det)

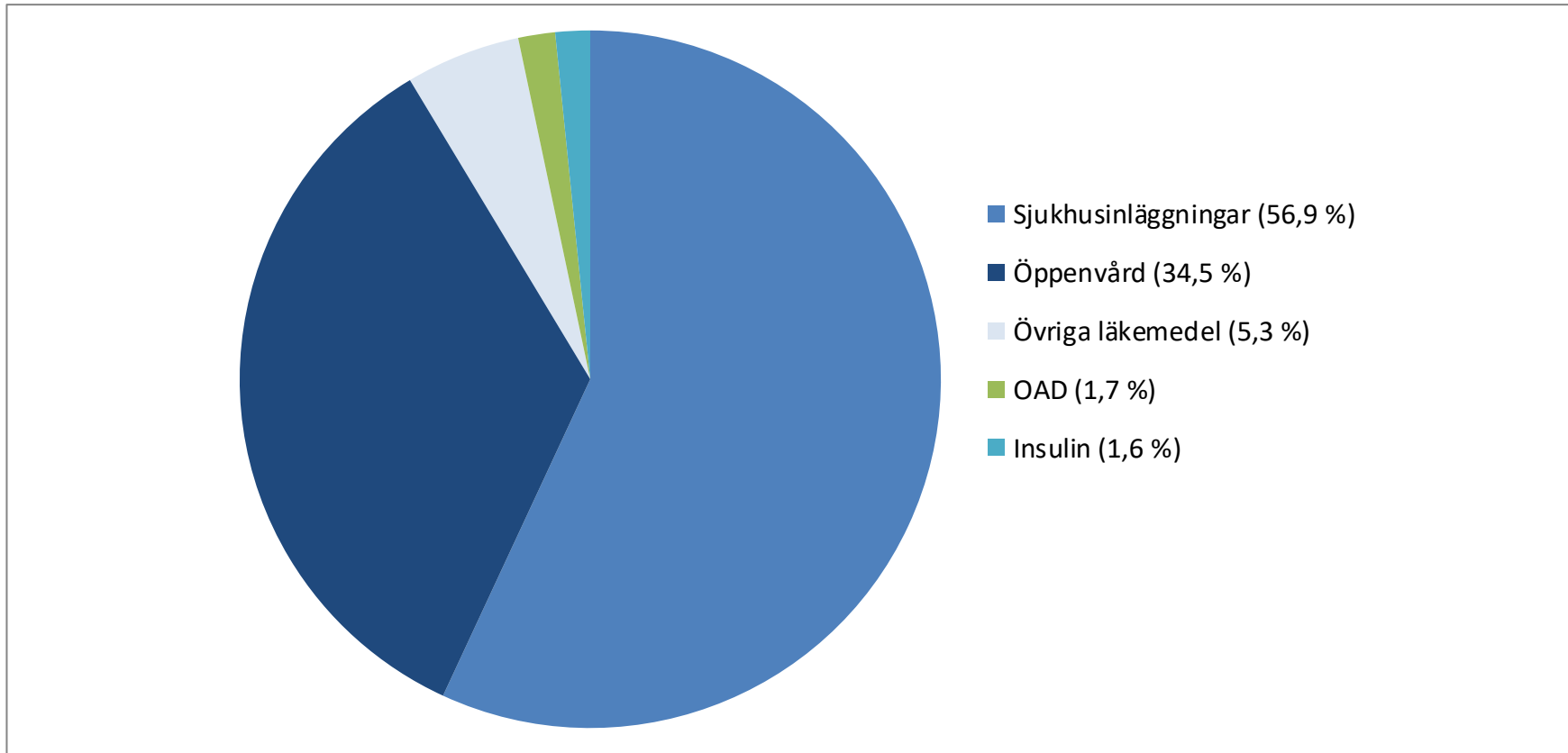
Sammanfattning – hur minska risken vid Typ 2-diabetes?



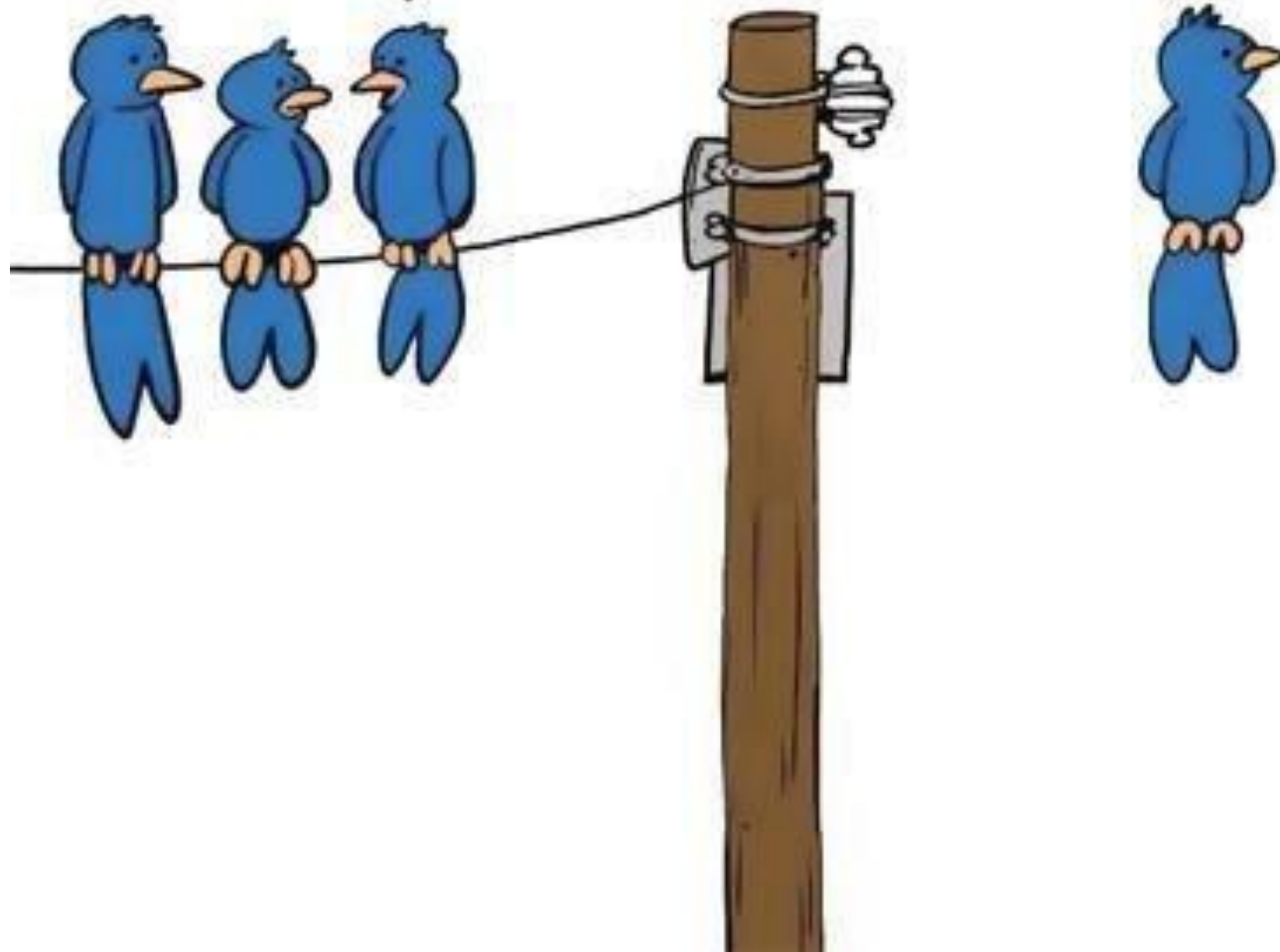
CV, cardiovascular; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

1. Rydén L et al. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087; 2. Fox CS et al. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803; 3. Piepoli MF et al. *Eur Heart J* 2016; May 23 [Epub ahead of print]; pii ehw106.

Sjukvårdskostnader för personer med typ 2-diabetes



HE HAS WIFI



Tack!

Boris Klanger
LäkarGruppen





**KEEP
CALM
AND
GO FOR A
FIKA**