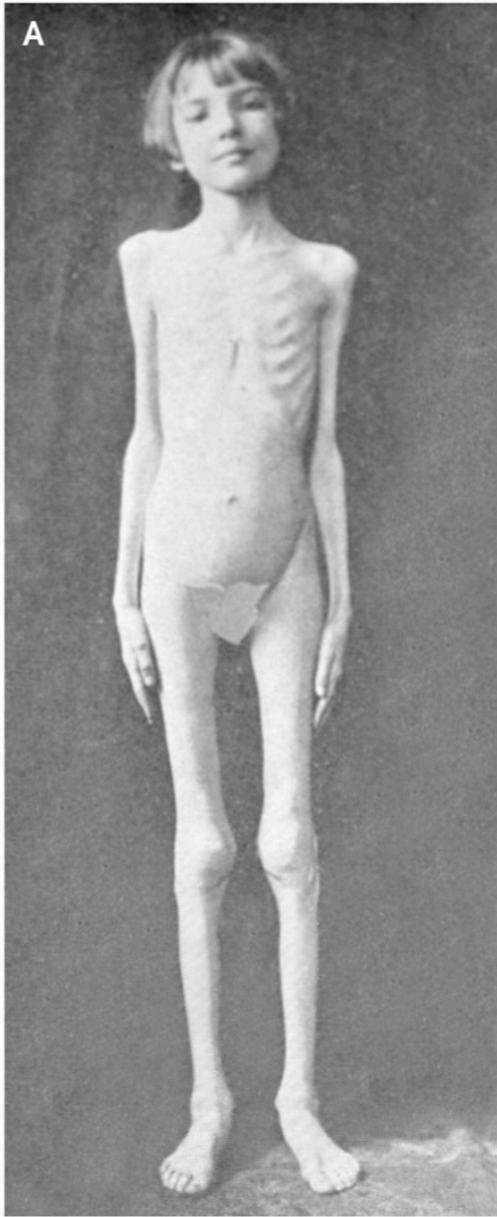
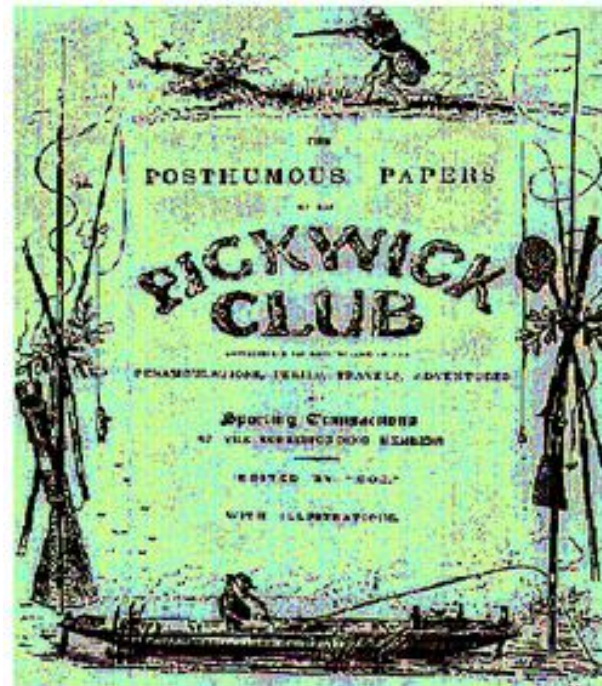


Blodsockerbehandling vid Typ 2

Peter Fors
Alingsås Lasarett
peter.fors@hotmail.com

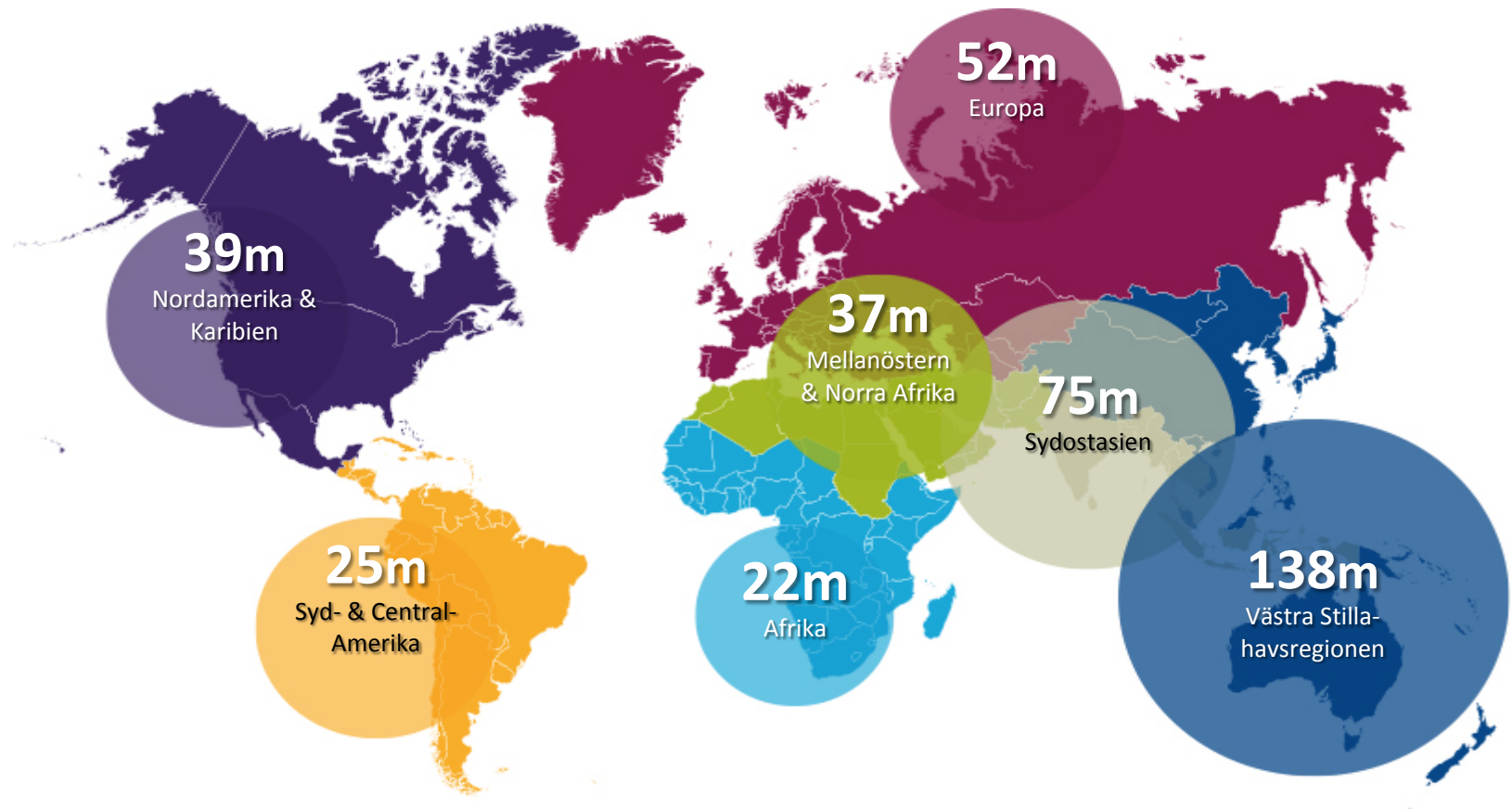


För 100 år sedan var
DIABETES en sällsynt
sjukdom



Idag pratar vi om en global diabetesepidemi

387 miljoner människor har diabetes, världen över...



...och förväntas öka till 592 miljoner år 2035

Fall 3 Leif 54 år (en av 400 miljoner)

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

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,8
HDL	1,2
LDL	3,2
S-TG	1,9

Har varit hos diabetessjuksköterska och pratat kost, motion och mat men HbA1c snarare stiger. Du har kollat i NPÖ och han tar ut sina mediciner på apoteket i varje fall.

- Vad motsvarar hans HbA1c i blodsocker?
- Är han sjuk? Vilka är hans behandlingsmål?
- Vad göra? Hur ska han nå sina behandlingsmål
- Vad vill ni veta mer?

HbA1C konverterare

Med hjälp av Anders Björn, professor i matematik vid Linköpings universitet, har jag tagit fram en omvandlare mellan de olika standarder som finns för HbA1c i världen. Den visar även estimat för medelblodsocker som svarar mot ett visst HbA1c. OBS! Dessa uppskattningar är mer osäkra, men är de bästa som finns att tillgå idag (tänk särskilt på att det inte är undersökt hur korrekta de är för barn). Läs mer om [HbA1c](#)



The screenshot shows a web interface for an HbA1c converter. It features a dark green header with the DIABETHICS logo and the title 'HbA1c KONVERTERARE'. Below the title, there is a brief instruction in Swedish: '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.' The main content area contains four input fields arranged in a 2x2 grid. The top row is for 'Medelblodsocker' (Average blood sugar), with units 'mmol/l' and 'mg/dl'. The bottom row is for 'HbA1c', with units 'IFCC' and 'Monos-S', and 'DCCT' and 'JDS'. Each input field has a small up/down arrow icon on its right side.

DIABETHICS

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

oken.se 

Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

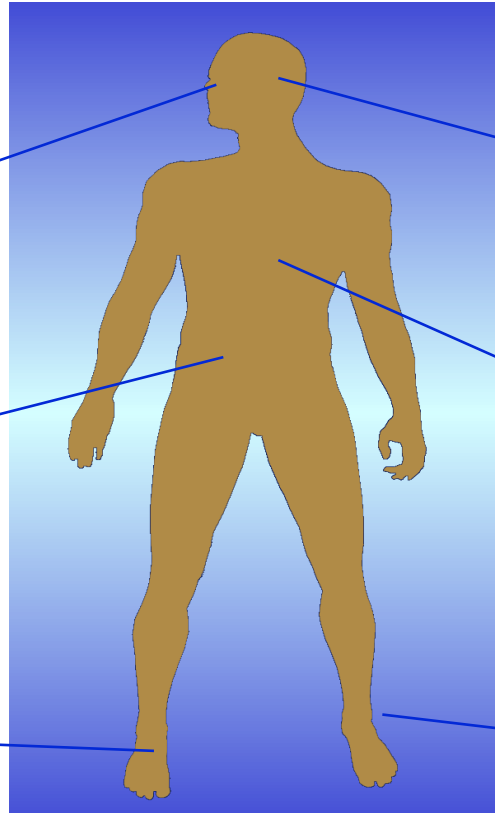
Neuropati

MAKROVASKULÄRA

CVL

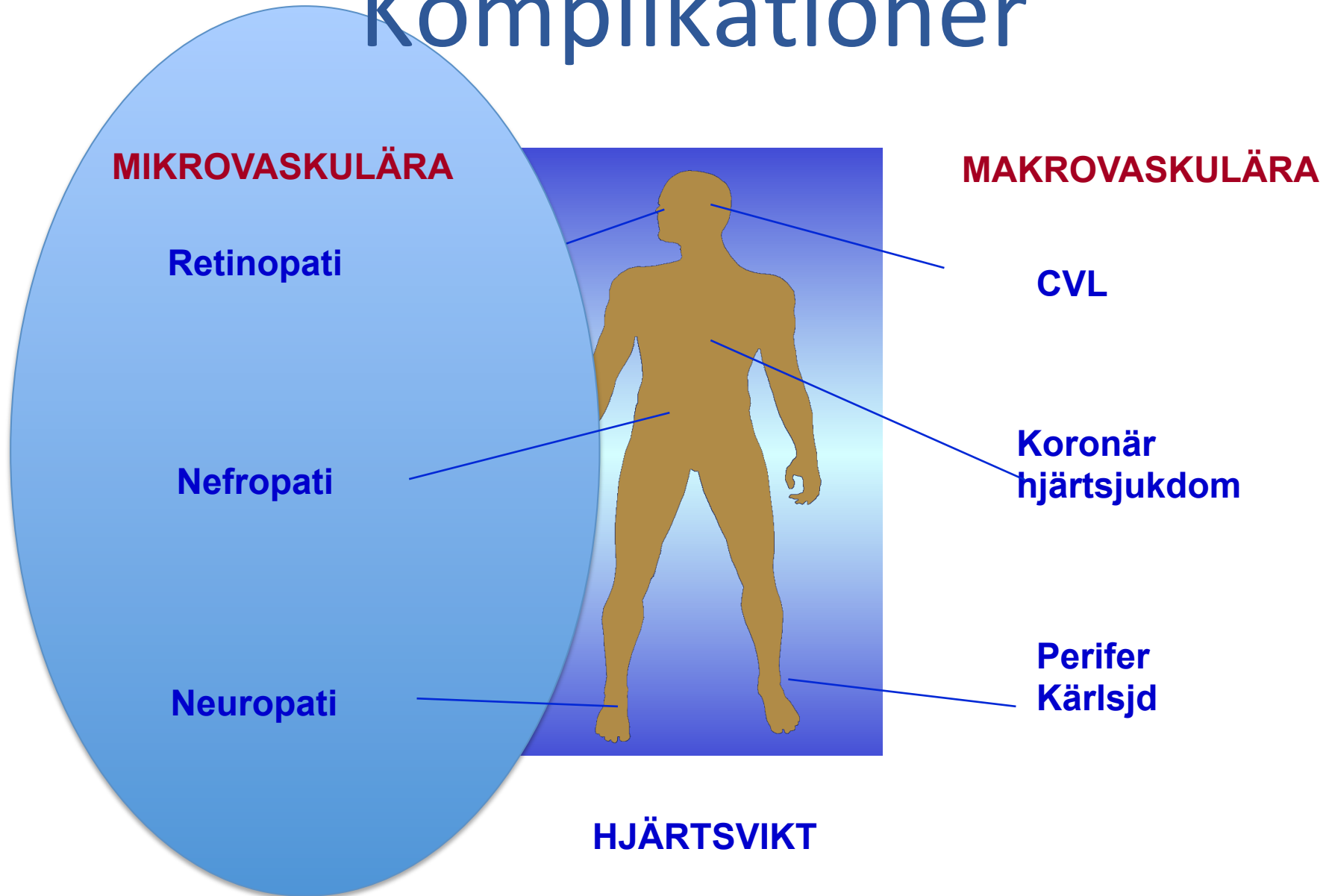
Koronär
hjärt sjukdom

Perifer
Kärlsjd



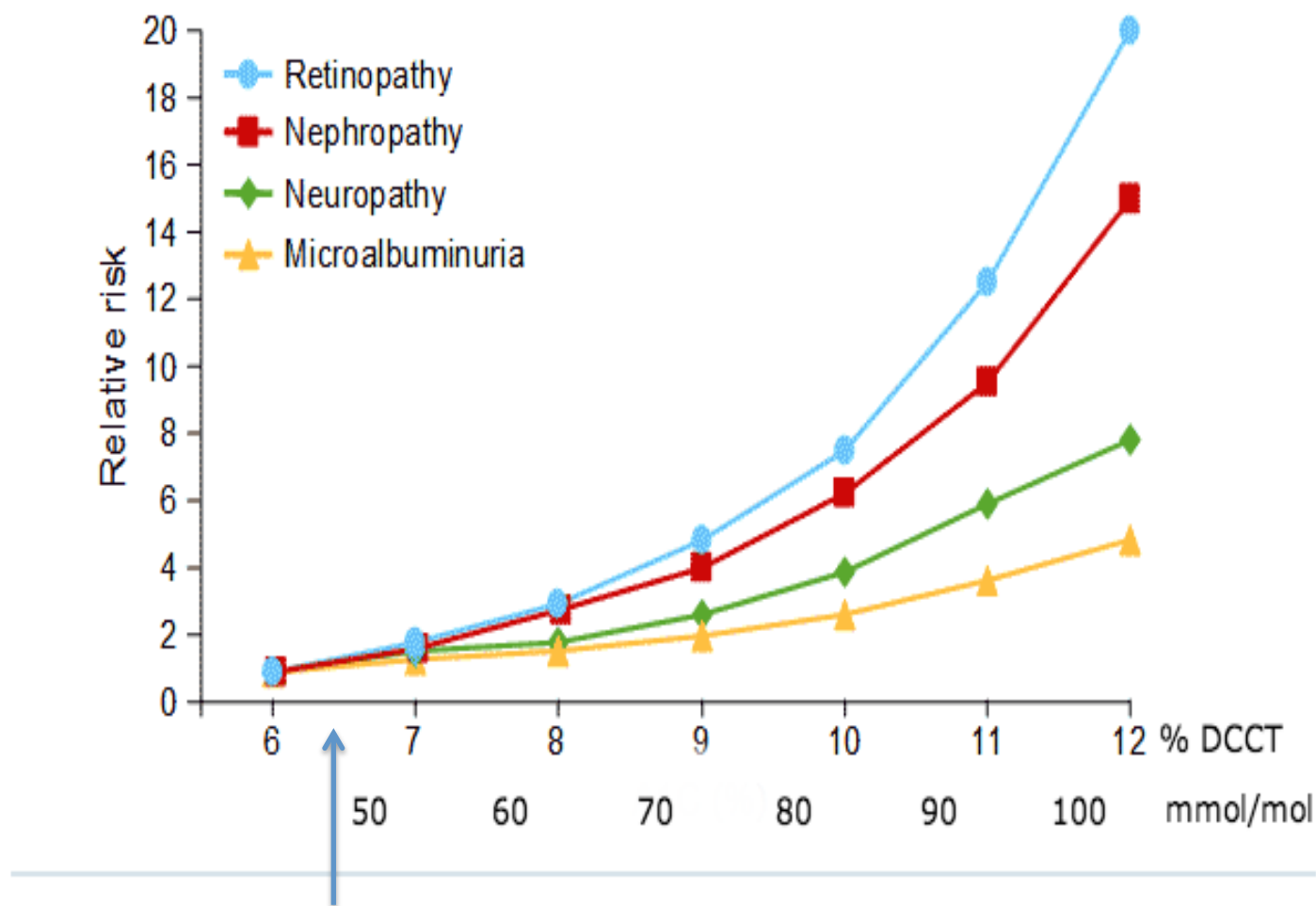
HJÄRTSVIKT

Komplikationer



Evidensläget P-Glukos Njurar och Ögon

- Ca 30% RR för HbA1c-sänkning 10 mmol/mol



Diagnos

Diagnostik

Glukostolerans	HbA1c	Kapillärt P-Glu	
		Fastande	OGTT*(2h)
Normal	< 42	< 6,1	< 8,9
"Prediabetes"	42-47		
IGT**			8,9-12,1
IFG***		6,1-6,9	
Diabetes	≥ 48	≥ 7,0	≥ 12,2

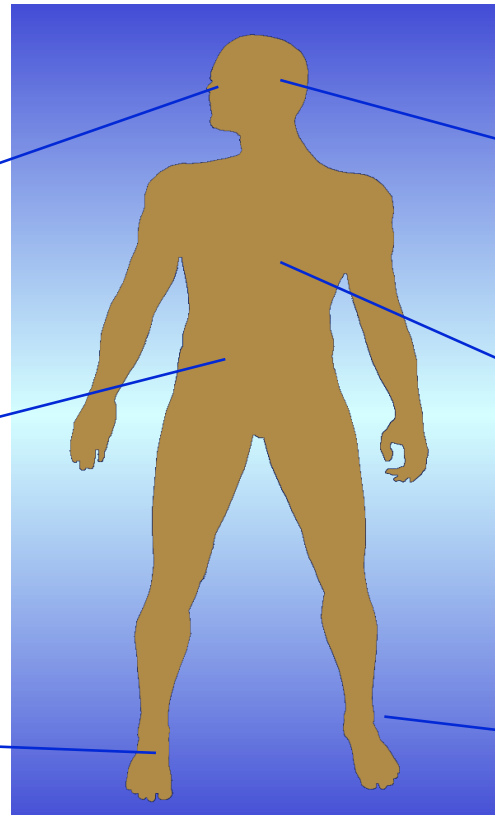
Komplikationer

MIKROVASKULÄRA

Retinopati

Nefropati

Neuropati



MAKROVASKULÄRA

CVL

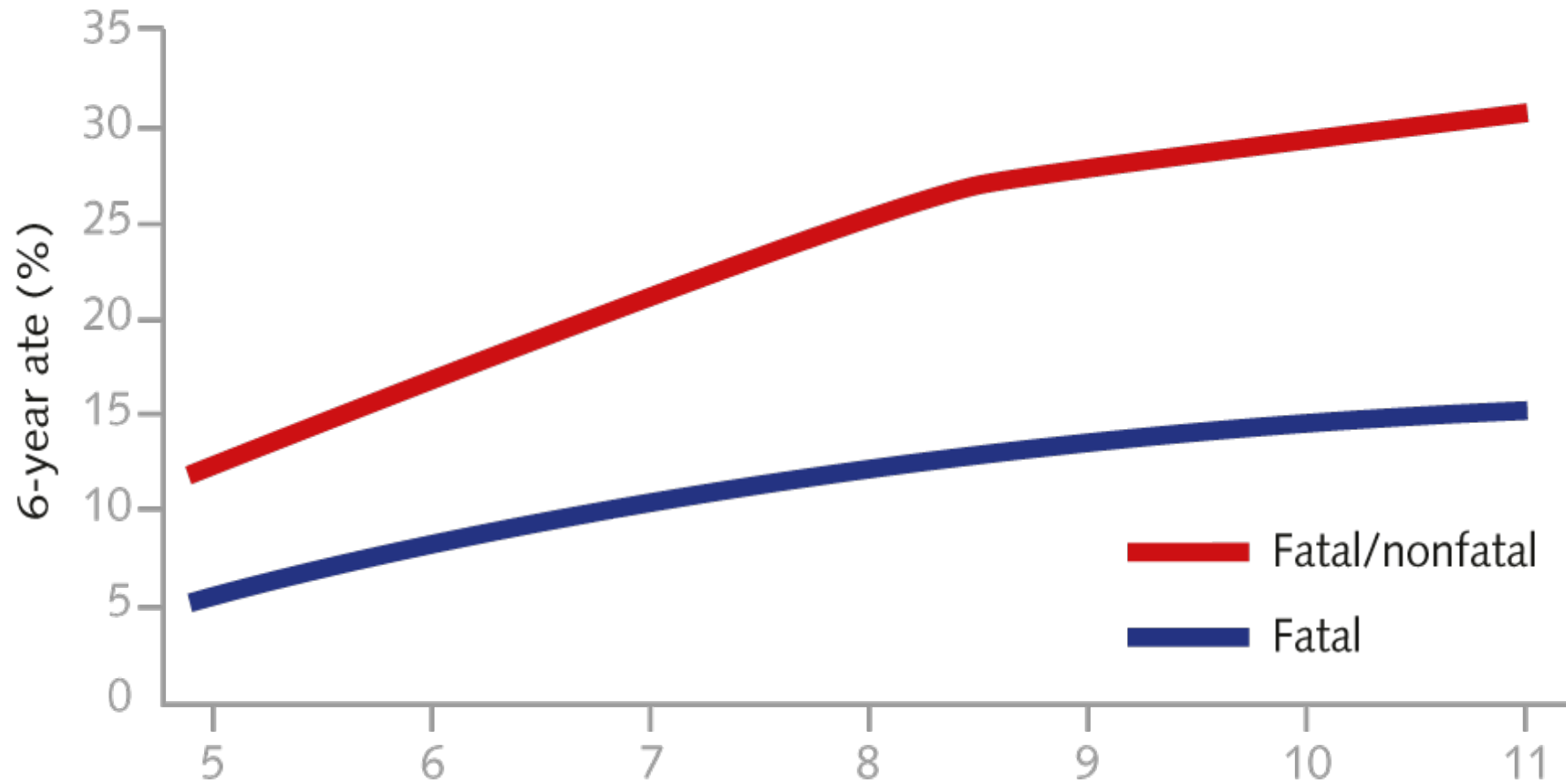
Koronär
hjärt sjukdom

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

Diagnostik

Glukostolerans	HbA1c	Kapillärt P-Glu	
		Fastande	OGTT*(2h)
Normal	< 42	< 6,1	< 8,9
"Prediabetes"	42-47		
IGT**			8,9-12,1
IFG***		6,1-6,9	
Diabetes	≥ 48	≥ 7,0	≥ 12,2

”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 (diabetes plus en riskfaktor?) 2,5 mmol/l ???
5. Blodtryck	≤ 130/80 Individualisera vid högre åldrar
6. HbA1c	< 52 mmol/mol (48?) Individualisera



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE [FREE PREVIEW](#)

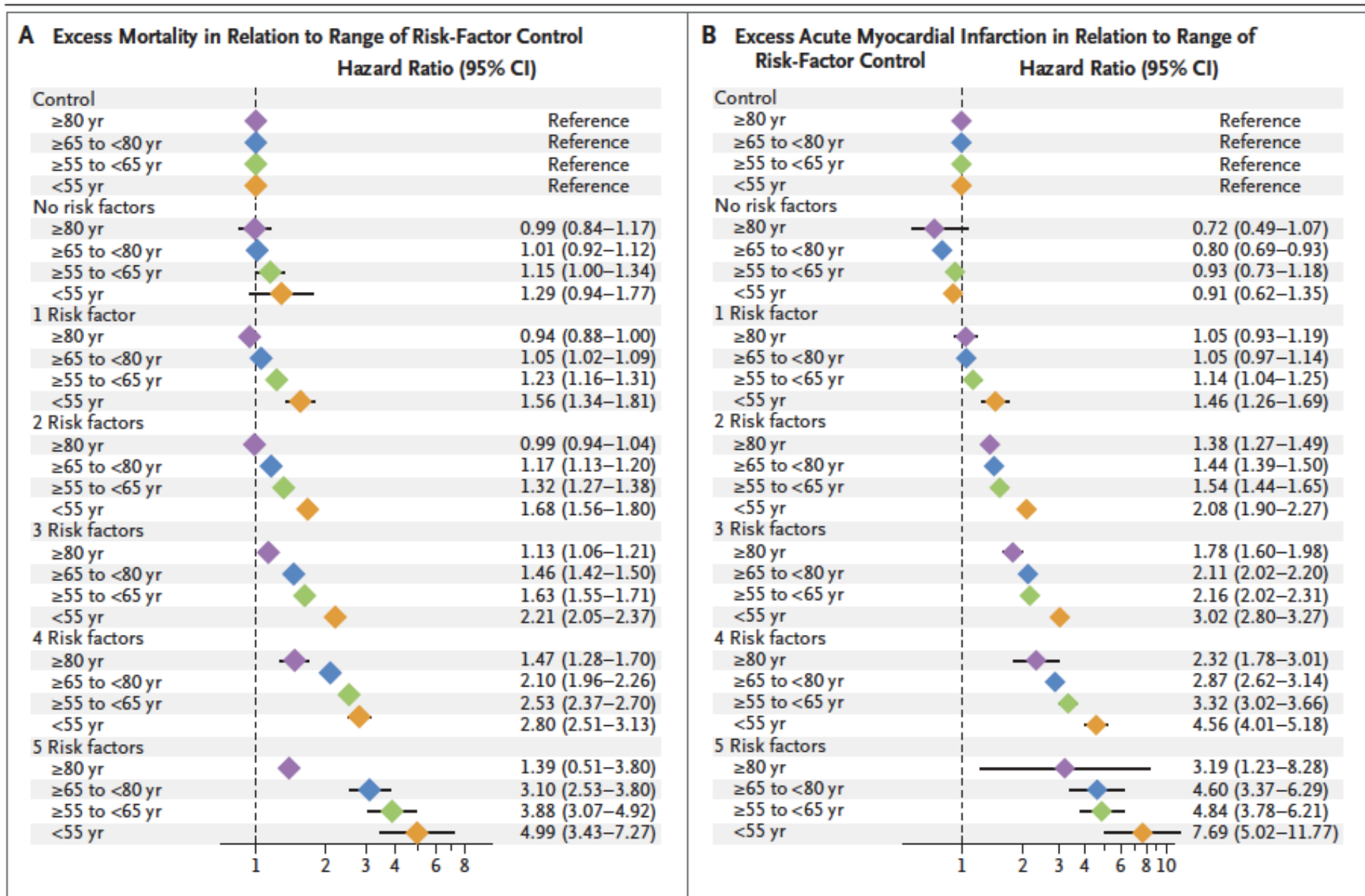
Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

Aidin Rawshani, M.D., Araz Rawshani, M.D., Ph.D., Stefan Franzén, Ph.D., Naveed Sattar, M.D., Ph.D., Björn Eliasson, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D., Björn Zethelius, M.D., Ph.D., Mervete Miftaraj, M.Sc., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Annika Rosengren, M.D., Ph.D., and Soffia Gudbjörnsdottir, M.D., Ph.D.

August 16, 2018

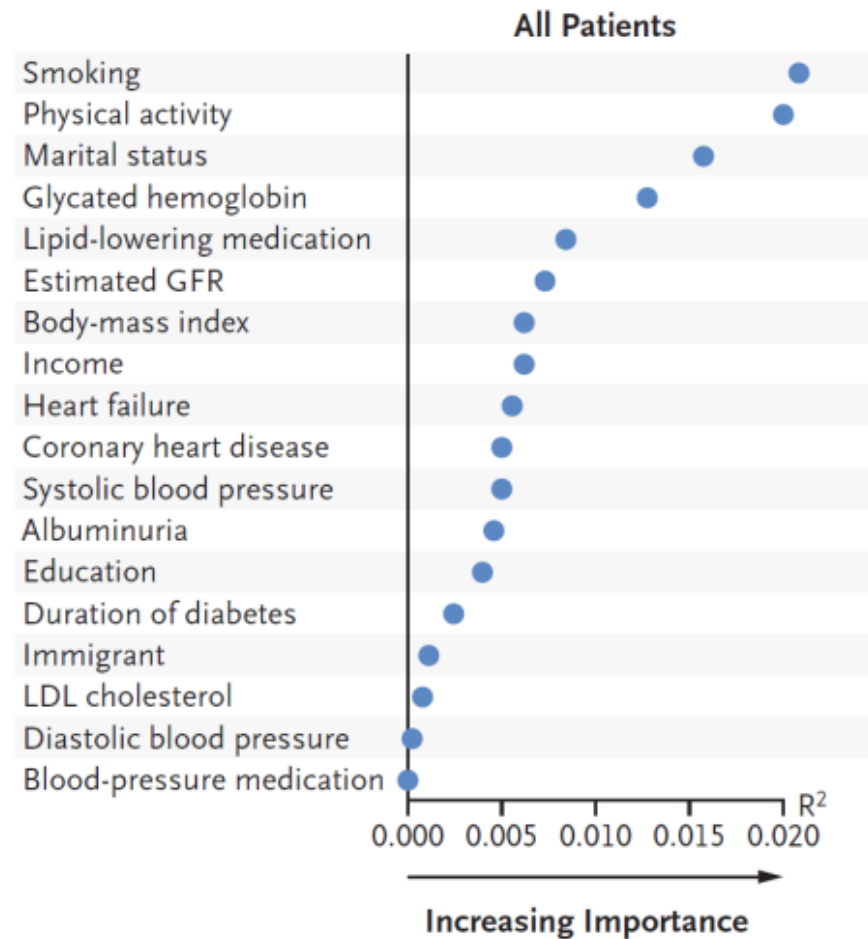
N Engl J Med 2018; 379:633-644

Antal riskfaktorer och risk för död och hjärtinfarkt



Viktigaste riskfaktorerna för död

A Death from Any Cause



”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 (diabetes plus en riskfaktor?) 2,5 mmol/l ???
5. Blodtryck	≤ 130/80 Individualisera vid högre åldrar
6. HbA1c	< 52 mmol/mol (48?) Individualisera

Andel Rökare

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 80 år

Visa pågående år

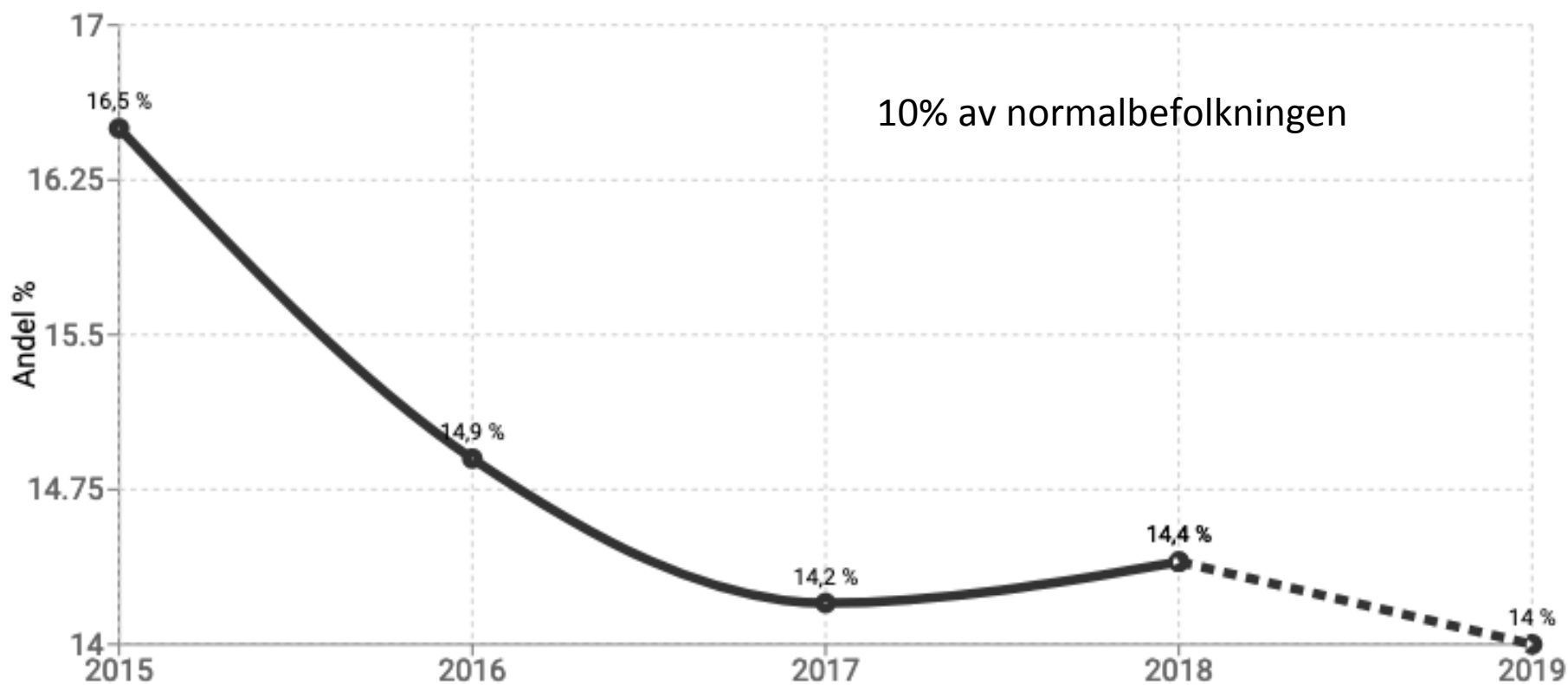


Anpassad y-axel



Uttagsdatum: 2019-09-25

↔ Riket



Fysisk inaktivitet ???

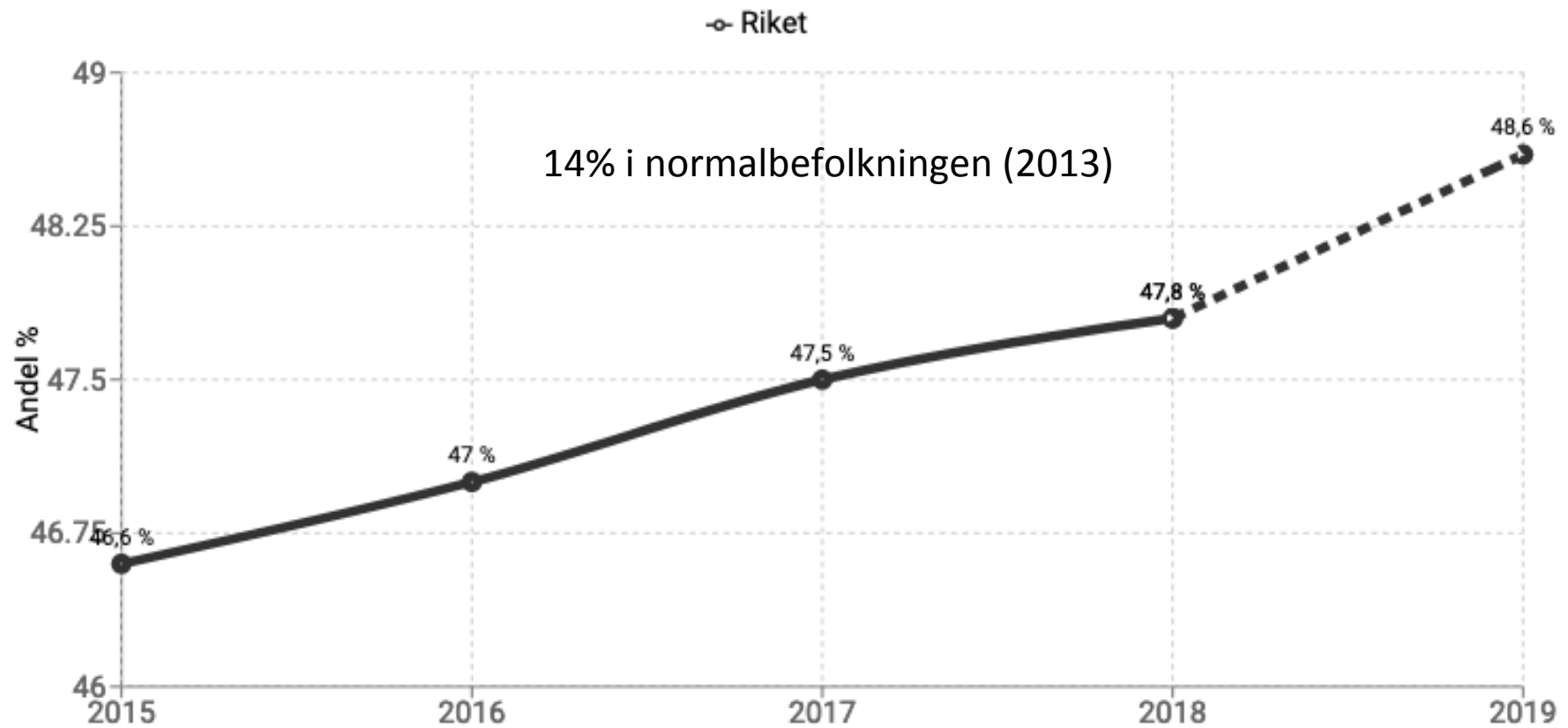
- NDR ej tillförlitligt ??? Hur mäta?
- 30% ökning bland ungdomar 18-30 år från 2000-2019. Ingen skillnad mot andra länder. "Centrum för idrottsforskning".
- Diabetes i jämförelse med icke diabetes ???

Andel Fetma

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, **Diabetestyp:** Typ 2, **Ålder:** 18 till 80 år

Visa pågående år Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2019-09-24



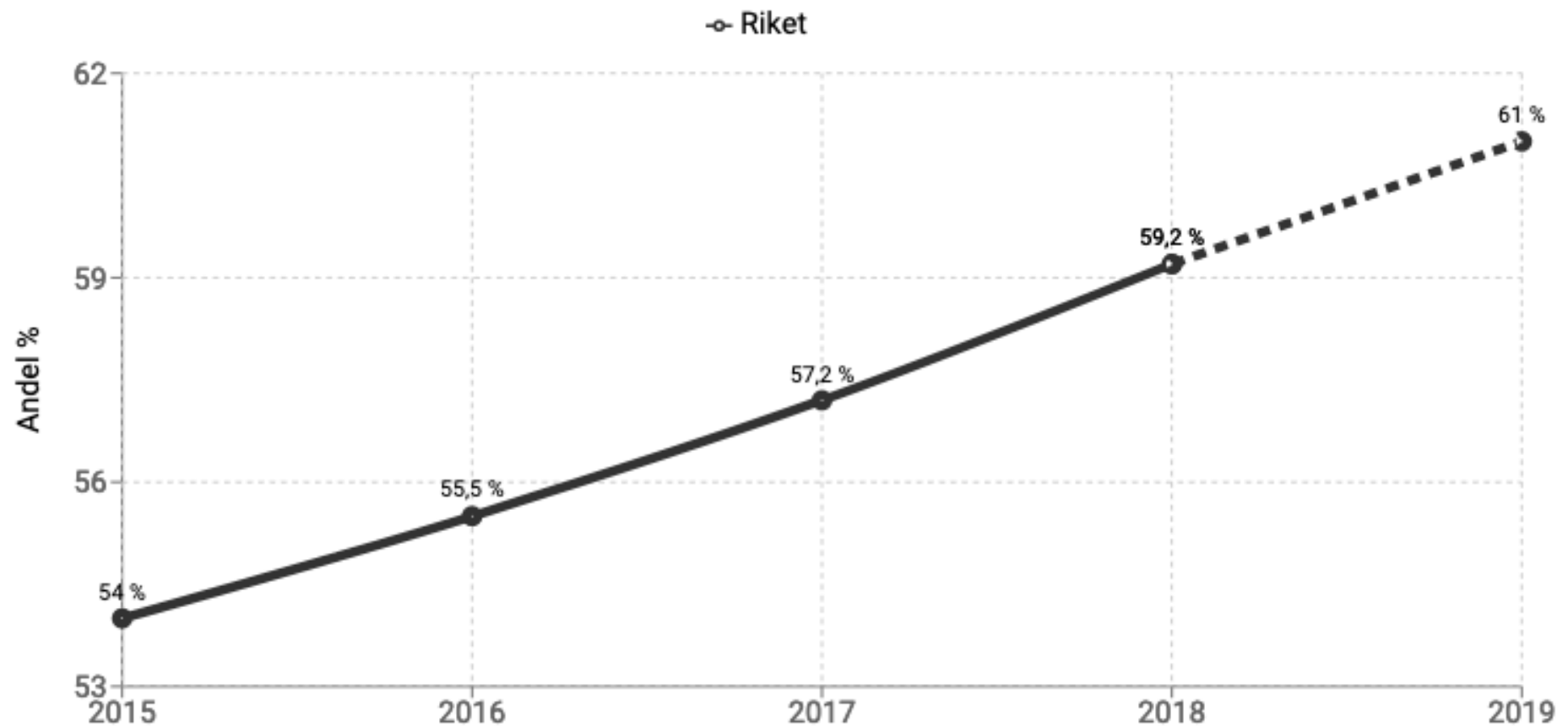
Andel LDL <2,5

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 80 år

Visa pågående år

Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2019-09-25



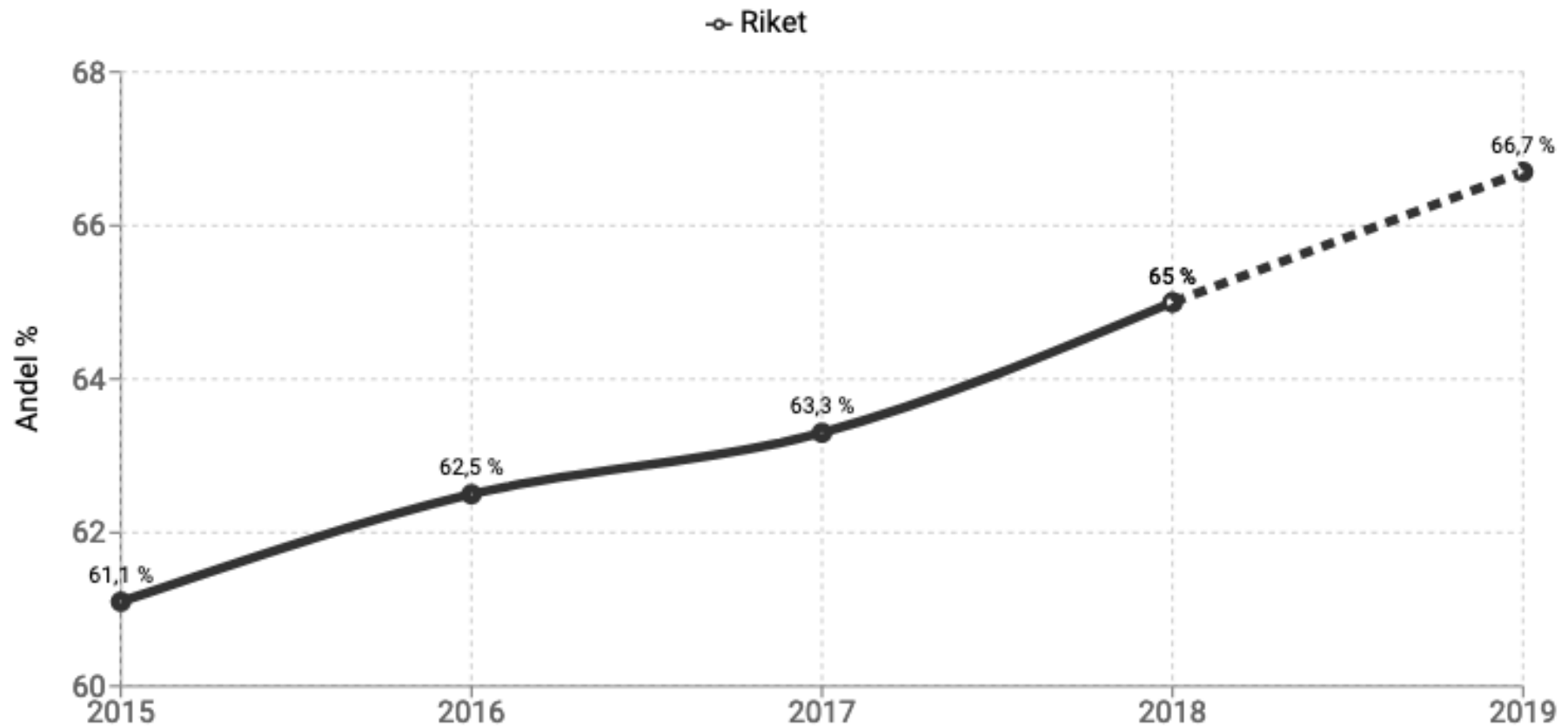
Andel Med lipidsänkande läkemedel

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 80 år

Visa pågående år

Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2019-09-25

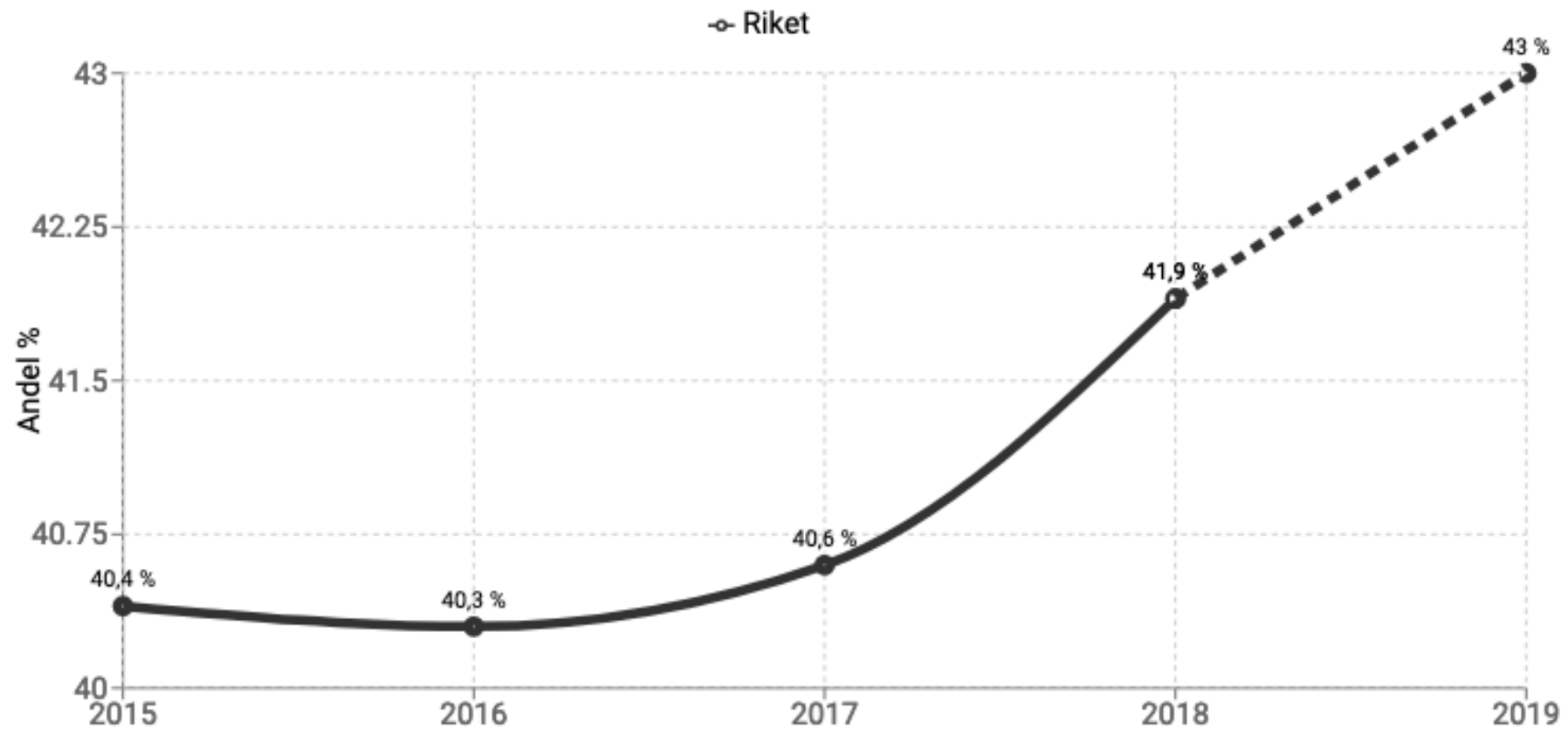


Andel Blodtryck $\leq 130/80$

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, Diabetestyp: Typ 2, Ålder: 18 till 80 år

Visa pågående år Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2019-09-25



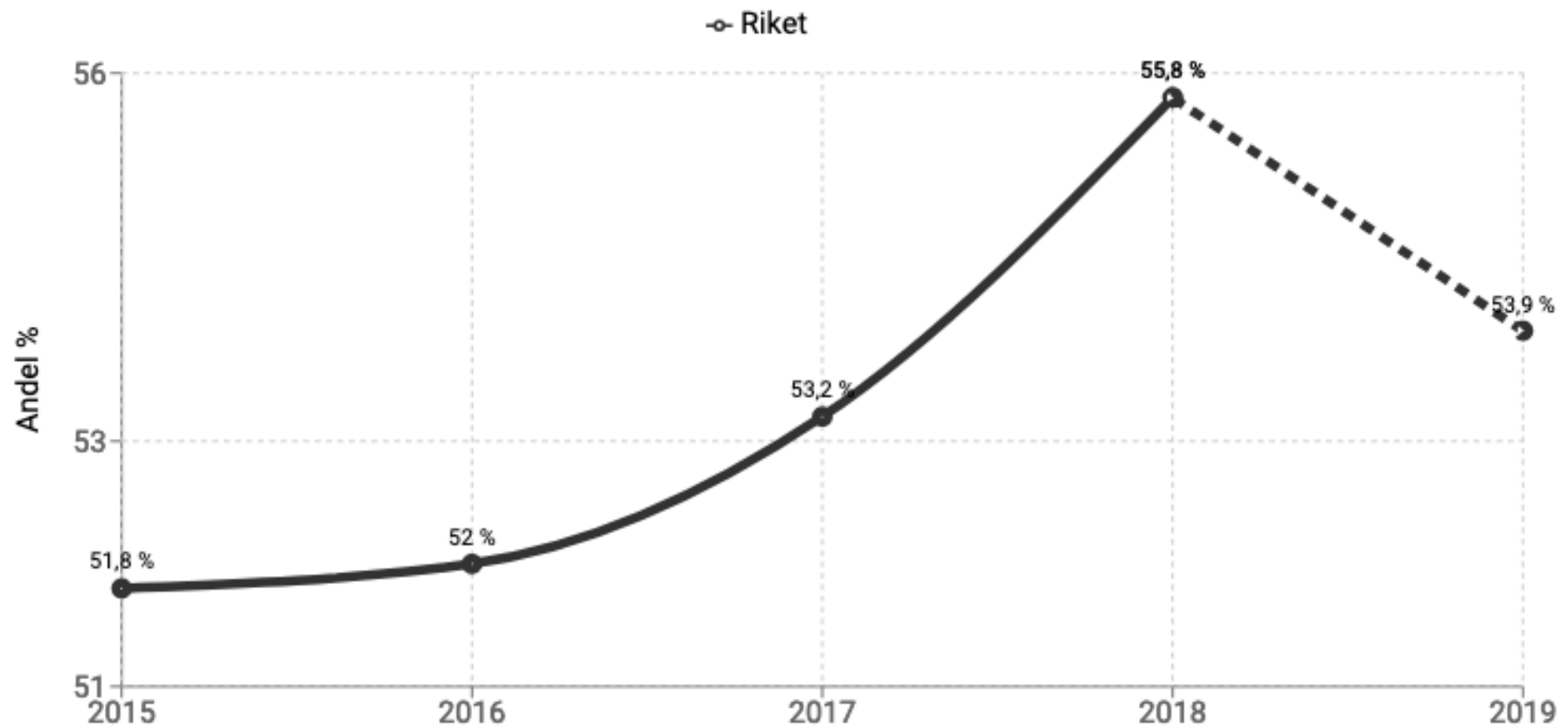
Andel HbA1c <52

Vårdenhetstyp: Vuxenvård, **Diabetestyp:** Typ 2, **Ålder:** 18 till 80 år

Visa pågående år

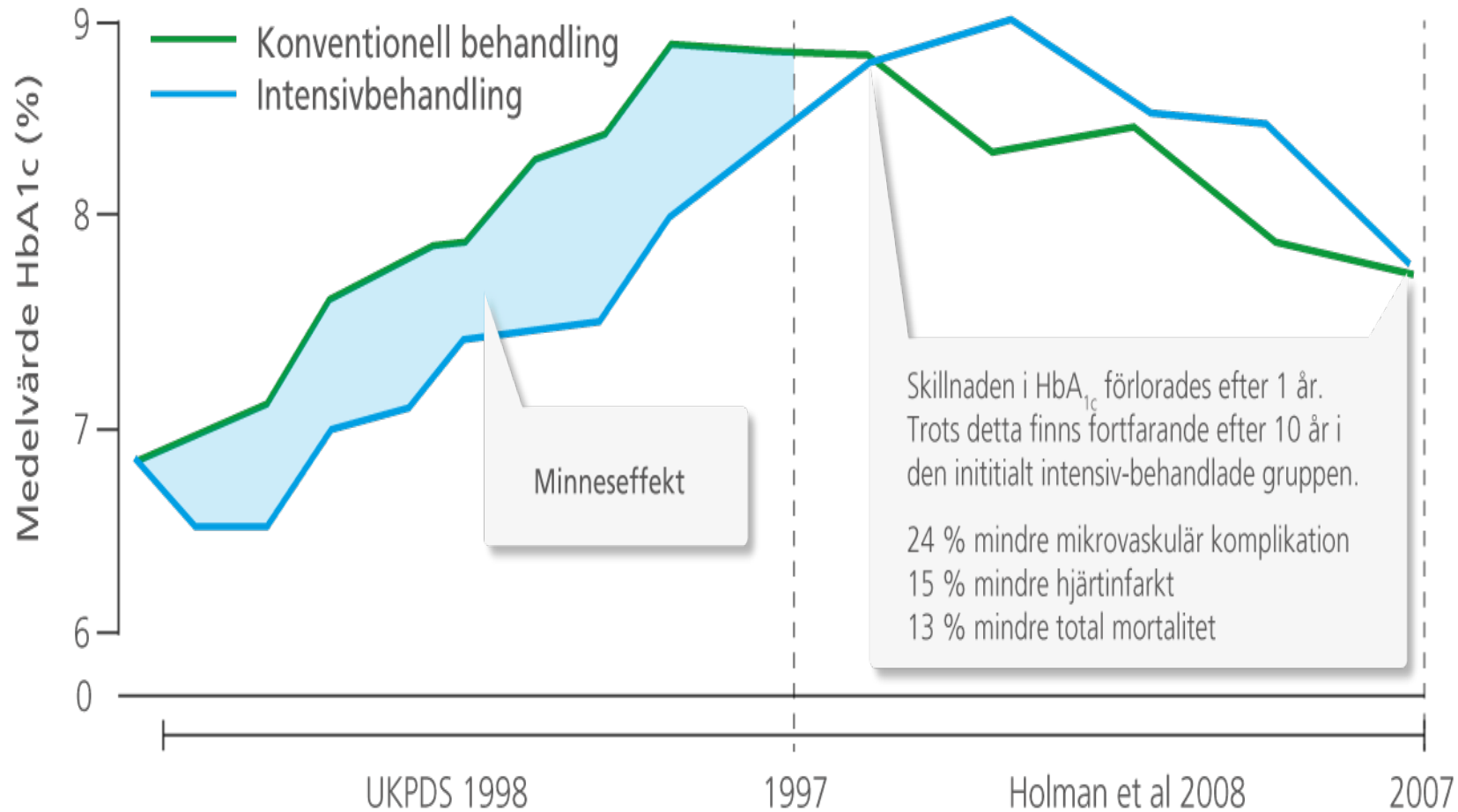
Anpassad y-axel

Uttagsdatum: 2019-09-24



- Lönar det sig att behandla **BLODSOCKRET** för att förebygga hjärtinfarkt, stroke och gangrän?
- Vid vilken ålder?
- I såfall till vilken nivå?
- Hur individualisera målet?
- Är vissa läkemedel bättre än andra?

Tidig intervention skapar bestående effekt



UKPDS – 80

Medeltal 8,5 års uppföljning efter studiens slut

Sammanlagda 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) 342 överviktiga !!!

Sammanlagda 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

HbA1c och blodsocker-mål

Patient	HbA1c-mål (P-Glukos)	Kommentar
Nydiagnostiserad eller patient med längre duration och utan samsjuklighet eller hypoglykemier	42–52 (7–8,5)	42-48 mmol/mol minimerar risken för komplikationer och eftersträvas hos patienter med: <ul style="list-style-type: none">• Lång förväntad överlevnad• Avsaknad av manifest hjärt-kärlsjukdom eller andra komplicerande faktorer eller samsjuklighet.• Om behandling inte innebär allvarlig hypoglykemirisk
Om problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemier eller Samtidig etablerad Hjärt kärlsjukdom	53–69 (8,5–11)	Värden i det övre intervallet vid: <ul style="list-style-type: none">• Biologisk ålder över 80 år och samtidigt behandling med insulin• Allvarlig hypoglykemiproblematik
Vid svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad	< 80 (5-20)	<ul style="list-style-type: none">• Behandlingens syfte är bättre nutrition och att undvika symtom på höga eller låga blodsocker

Fall 3 Leif 54 år (en av 400 miljoner)

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

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,8
HDL	1,2
LDL	3,2
S-TG	1,9

Har varit hos diabetessjuksköterska och pratat kost, motion och mat men HbA1c snarare stiger. Du har kollat i NPÖ och han tar ut sina mediciner på apoteket i varje fall.

- Vad motsvarar hans HbA1c i blodsocker?
- Är han sjuk? Vilka är hans behandlingsmål?
- Vad göra? Hur ska han nå sina behandlingsmål
- Vad vill ni veta mer?

Probleminventering

Liten "checklista"

- Tar han sina mediciner?
- Alkohol?
- Mycket socker och snabba kolhydrater
- Hög insulinresistens pga stillasittande (perifer) och övervikt (central) ?
- Stress/Sömnapné
- Andra läkemedel ?
- Fel diabetesdiagnos (typ 1, pankreasinsuff, graviditet, thyreotoxikos)
- Betacellssvikt? Betacellsdysfunktion?

Leif 54 år

C-peptid 1,1, TSH ua

Promenader ibland på helgerna med hustrun

FRUKOST	Fika	LUNCH	Fika	MIDDAG	Kväll	NATT
Kaffe juice 2 smörgåsar		Lagad mat Wichyvatten	Kaffebröd ibland	Lagad mat Lättöl	Macka	
11	14	8-10	10	12	9	9

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 och kost, motion och viktning 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

”Snabba kolhydrater”

- 50 cl Coca Cola innehåller 50 g socker (17 sockerbitar). Kan höja blodsockret till 30 mmol/l hos en typ 1-diabetiker som inte tar insulin till !
- Ingen näring = Hög energitäthet.
- Snabb hungerkänsla. Viktuppgång.
- Bra under och efter träning.

Viktningång

Energimängd (kcal)

1g Kolhydrat 4 kcal

1g Protein 4 kcal

1g Fett 9 kcal

1g Alkohol 7 kcal

Fibrer 0 kcal

Energimängd (kcal)

Exempel 1

1 fullkornssmörgås innehåller ca 20 g kolhydrat + 5 g fett = 80 + 45 kcal = 125 kcal

Ökar eller minskar vi födointaget med 1 smörgås per dag ger det 12 000 kcal på 3 månader vilket motsvarar 1,33 kg fett. Dvs en viktuppgång eller minskning med ca ½ kg fett/månad.

Problemet är att kroppens ämnesomsättning också ändras. Kroppen "sparar energi" under "svältbetingelser". Ett sätt att bibehålla eller öka energiomsättningen är att öka muskelmassan

Energimängd (kcal)

Exempel 2

”**Lunchbaguetten**” innehåller mellan **900 – 1300 kcal** bestående av vitt bröd (snabba kolhydrater) och ”onyttigt fett”.

Big Mac innehåller 27 gram protein, 26 gram fett och 47 gram kolhydrater (plus halva dygnsbehovet av salt 2,4 g) = **530 kcal**.

0,5 l Läsk innehåller 53 g socker = **141 kcal** (extremt snabba kolhydrater).

1 portion pommestridor innehåller 59 g kolhydrat och 23 g fett = **443 kcal**.

TOTALT: 1113 kcal (2/3 av basalbehovet för en stillasittande individ)

Procentuellt kolhydratinnehåll

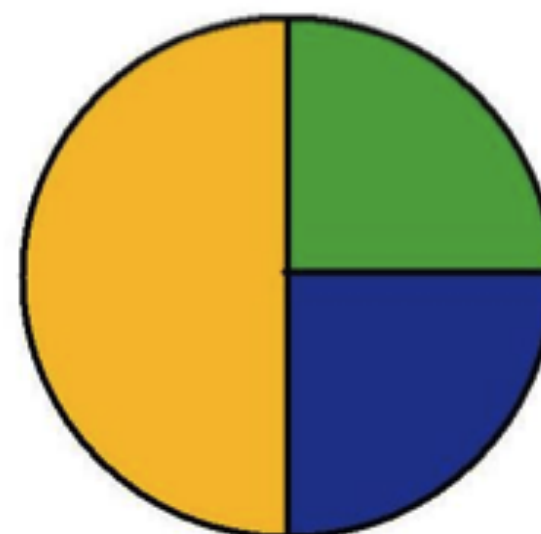
Normalt energibehov






Viktnedgång
Ökad andel grönsaker



Högt energibehov
Fysiskt aktiva



-  Kolhydrater: Pasta, potatis, ris, bröd, bulgur mm
-  Protein: Kött, fisk, ägg, quorn mm
-  Grönsaker

ALKOHOL

- Höjer inte blodsockret (förbränns direkt eller omvandlas till fett). Sänker snarare blodsockret pga hämning av glykogennedbrytningen
- 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 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 * 30/9 = 1000. Dvs leder till en viktökning med 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/h – 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.

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

Trender sedan 70-talet

- Stillasittande arbeten
- Grädde har ökat från 6-7 l/pers och år till 10-11 liter
- Ost har mer än fördubblats från 7 till 18 kilo/pers och år
- Kakao, konfektyr, choklad har ökat från 7 till 17 kilo/pers och år
- Läsk har ökat från 22 liter till 90 liter per person och år
- Andelen energi från kolhydrater är oförändrad men totala energimängden ökat med 7,5%.

Leif 54 år (en av 400 miljoner)

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

BMI	31,0
Bltr	150/85
Krea	69
HbA1c	63 mmol/mol
S-Kol	5,8
HDL	1,2
LDL	3,2
S-TG	1,9

ANNA FARMAKOLOGISK BEHANDLING?

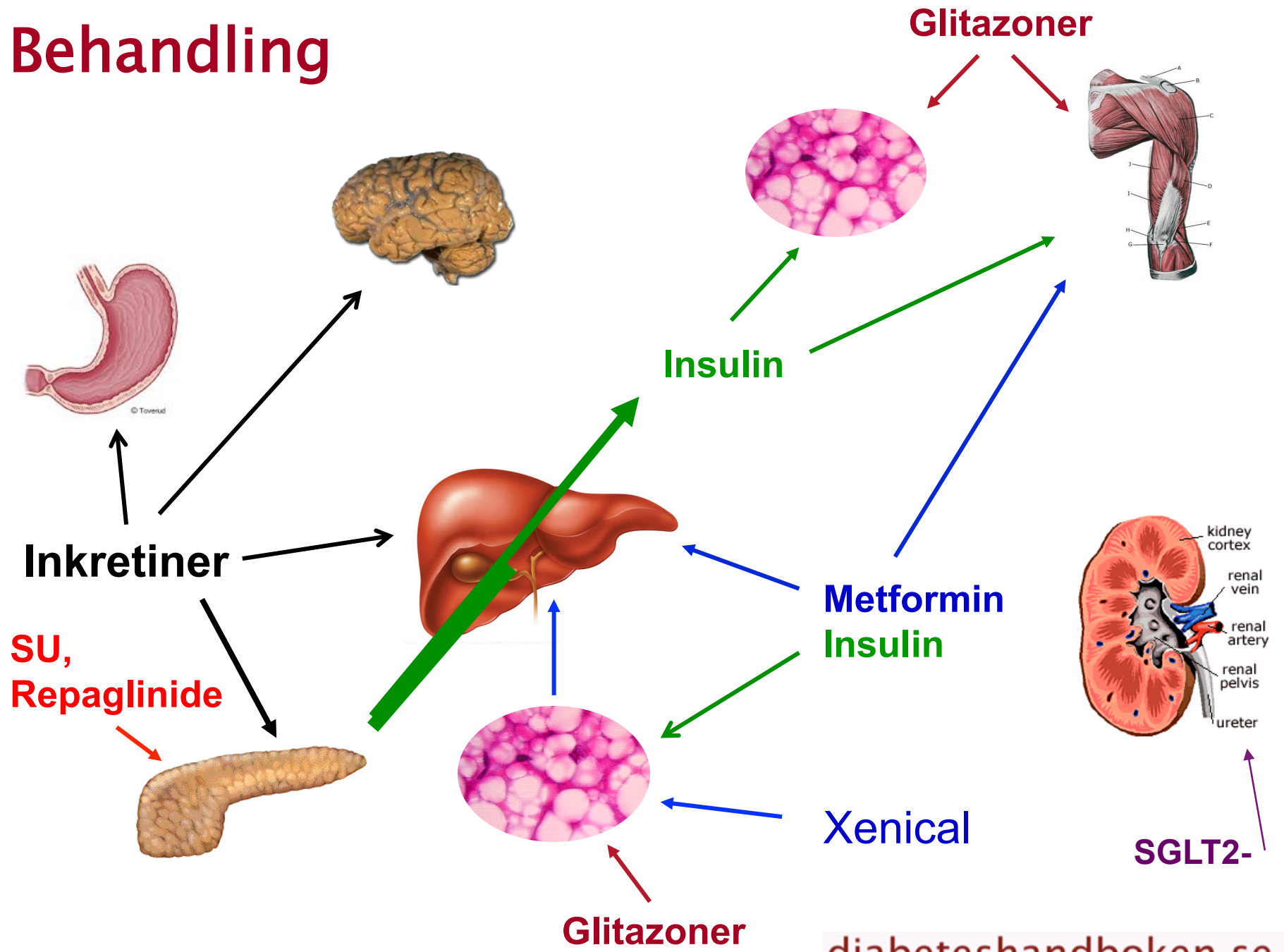
Fall Leif 54 år

Hur få med honom på tåget?

Behöver han några farmaka ?

- SU – Repaglinide
- Pioglitazone
- Inkretinläkemedel (DPP4-hämmare / GLP-1-analog)
- Glucosoxidashämmare
- SGLT2-hämmare
- Insulin (regim?)

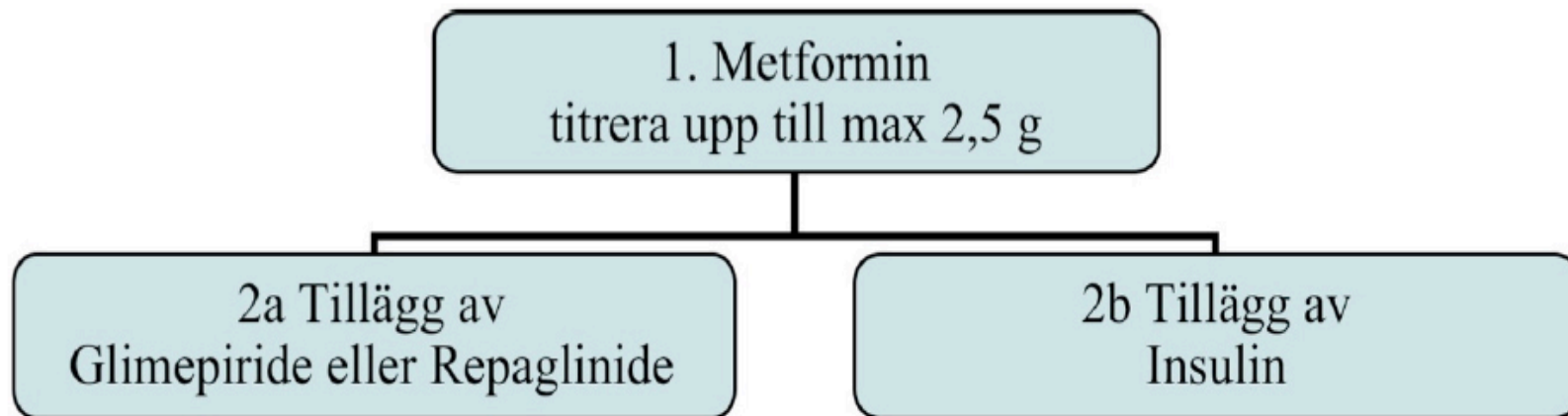
Behandling



1. Metformin	1	Metformin / Glucophage	Ökar insulinkänslighet i lever, muskel och fettcell
2. Insulinfrisättare	4	Glimepiride (SU) Repaglinide (Novonorm)	Ökar insulinfrisättning (oberoende av P-gukos!) Mot postprandiella stegringar
3. PPAR-gamma	10	Pioglitazone (Actos)	Ökar insulinkänslighet i fett- och muskelceller
4. Glukosoxidas	9	Acarbos (Glucobay)	Fördröjer glukosupptaget
5. GLP-1 analog	5	Byetta, Bydureon, Lyxumia, Ozempic, Trulicity, Victoza.	Stimulerar insulinfrisättning Hämmar glukagon Bromsar magsäcken Mättnadscentrum
Vid CVD	3	Victoza 1,8 mg	
6. DPP4-hämmare	5	Januvia Galvus Onglyza Trajenta	
7. SGLT-2-hämmare	5	Forxiga, Invokana, Jardiance	Ökar utsöndringen av glukos i urinen
Vid CVD	3	Jardiance 10 mg	
8. Insulin	3	Basinsulin Måltidsinsulin Mixinsulin	Minskar glykogenolys, ökar perifert glukosupptag

VGR 2016

FÖRSTAHANDSVAL - Huvudspåret



”Tredje Linjen”

- GLP-1
- DPP-4
- Akarbos
- Glitazon
- SGLT-2

Leif 54 år Vad gjorde vi ?

- NPH till natten 24 E och vaknar nu med värden under 6.
- Inga känningar.
- HbA1c 51 (P-Glukos snitt 8,3)
- Har minskat ner till en smörgås på morgonen, lagt till ett ägg och skippat juicen. Stiger nu inte efter frukost
- Ökat 2 kg i vikt
- Är vi nöjda?

- Amlodipin 5 mg och Atorvastin 40 mg

Läkemedels- grupp	HbA1c	Vikt- förändring	Risk för hypo- glykem i	Användning vid nedsatt njurfunktion (GFR<30 ml/min)	Visad riskreduktion kardiovaskulär sjukdom (CVD) o/el mortalitet
Metformin	↓↓	→		nej	CVD, mortalitet
SU	↓↓	↑	↑	nej	
<u>Meglitinid</u> (repaglinid)	↓↓	↑	↑	försiktighet	
Akarbos	↓	→		nej	
Glitazoner (<u>pioglitazon</u>)	↓↓	↑		försiktighet	CVD* (dock ökad risk för hjärtsvikt)
DPP-4- hämmare	↓(↓)	→		ja	
GLP-1-RA	↓↓	↓		nej	CVD, mortalitet (liraglutid)
SGLT-2- hämmare	↓↓	↓		nej	CVD, mortalitet** (empagliflozin, <u>kanagliflozin</u>)
Insulin	↓↓↓	↑	↑↑	ja	

* I PROACTIVE-studien var icke-dödlig hjärtinfarkt, stroke och total-mortalitet sekundärt utfallsmått (0.84, 0.72–0.98, $p=0.027$).

Metformin

- Minskad CV risk (UKPDS 342 överviktiga 1998)
- Ska alla ha det ?
- Inga känningar
- Viktneutralt
- Gaser, lös avföring
- Risk vid akut njursvikt – laktatacidos

- Metformin 2 g/dag = 0,86 kr

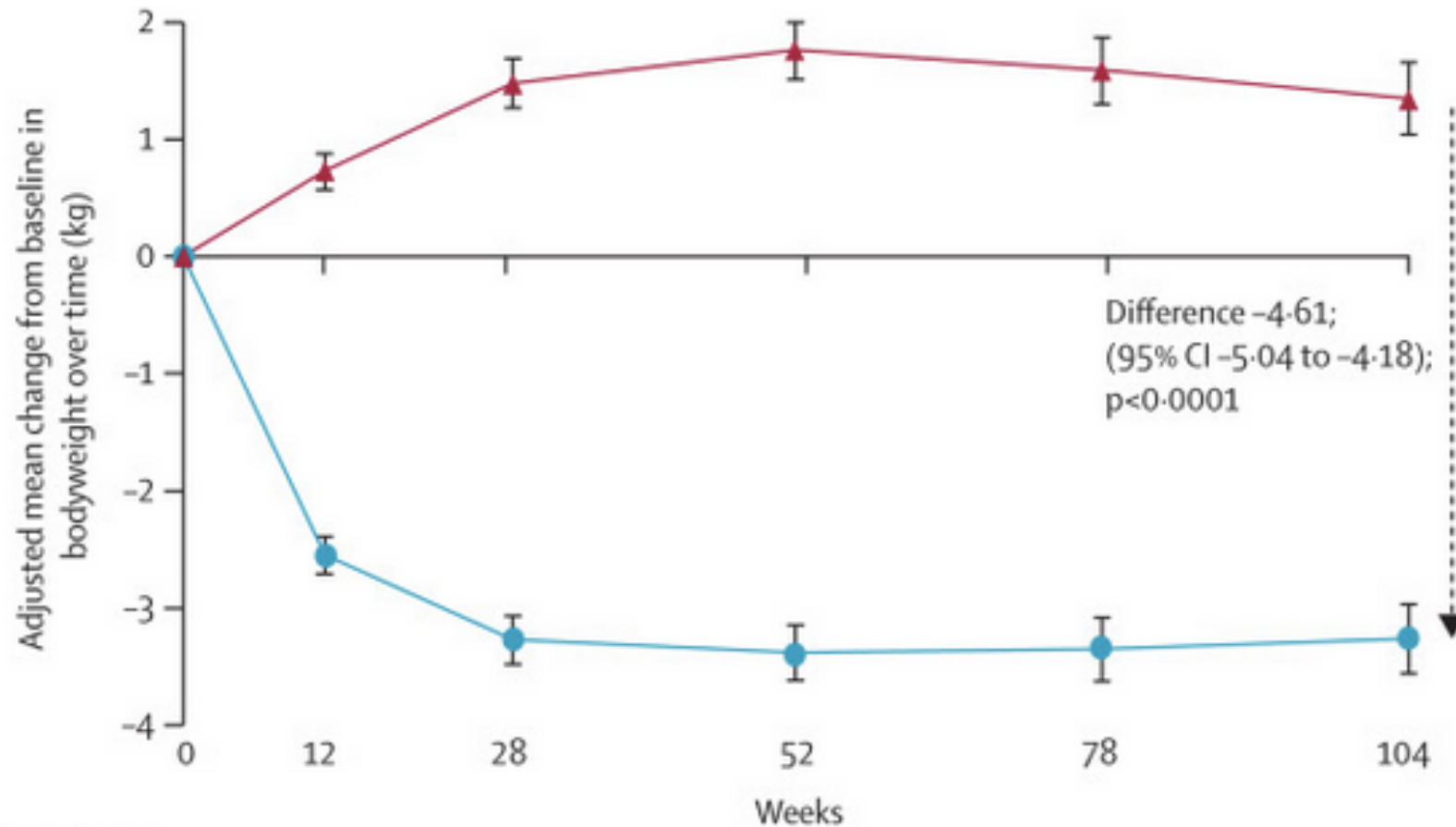
Repaglinid – SU ?

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

Glimepiride 2 mg	=	0,71 kr
Glimepiride 4 mg/dag	=	1,22 kr
Repaglinide 6 mg/dag	=	2,13 kr
Repaglinide 12 mg/dag	=	4,26 kr

Viktuppgång av SU/insulin

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



Number analysed

Glimepiride	745	743	703	610	526	462
Empagliflozin	739	737	706	643	595	555

SU eller repaglinide till Leif?



(C)NND

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 |

[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

Recordstudien 2009

5,5 år 4 400 pat

Avandia (rosiglitazon) mot Metformin och SU

- Ingen signifikant skillnad avseende mortalitet eller hjärtsjukdom.

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 !

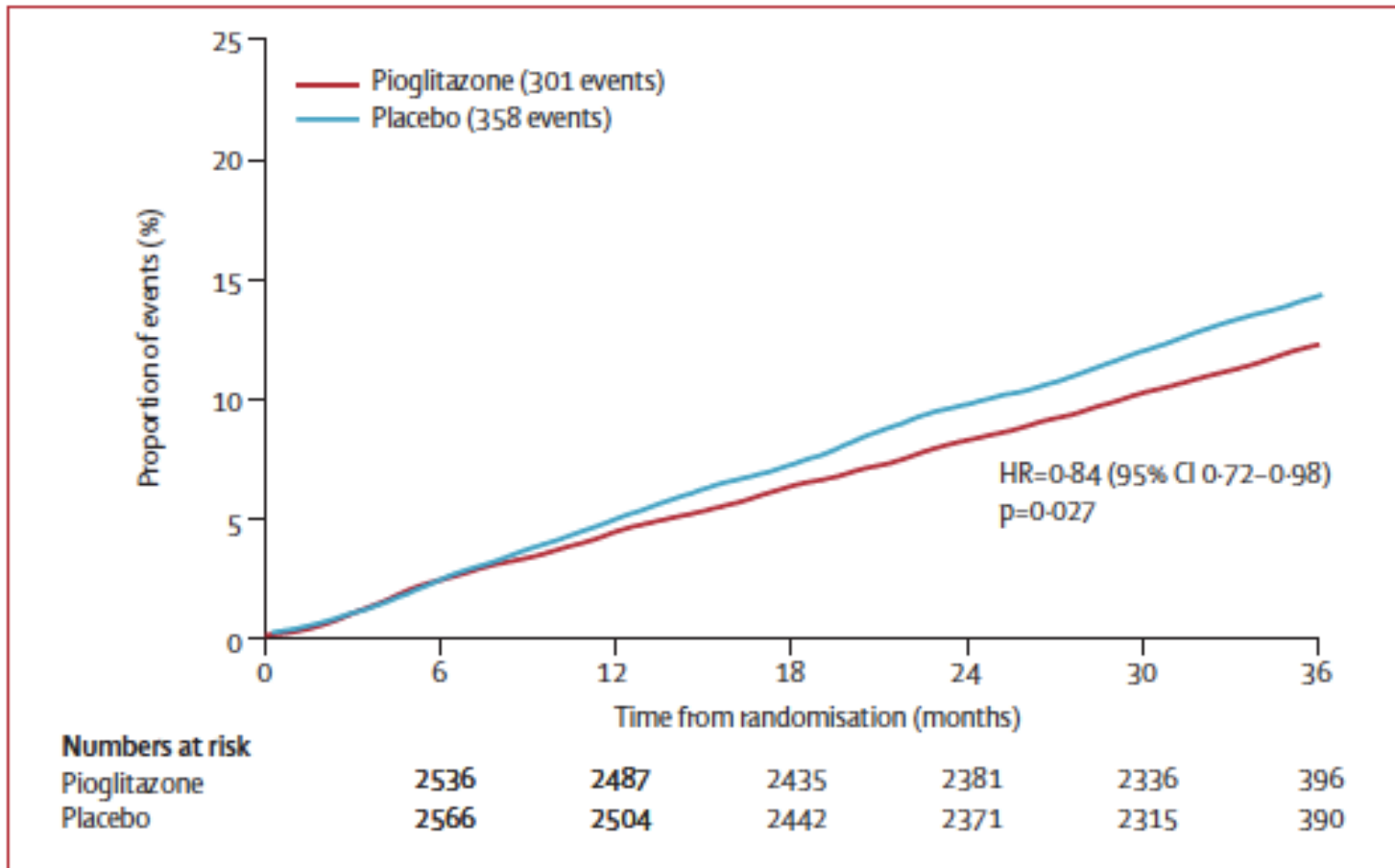


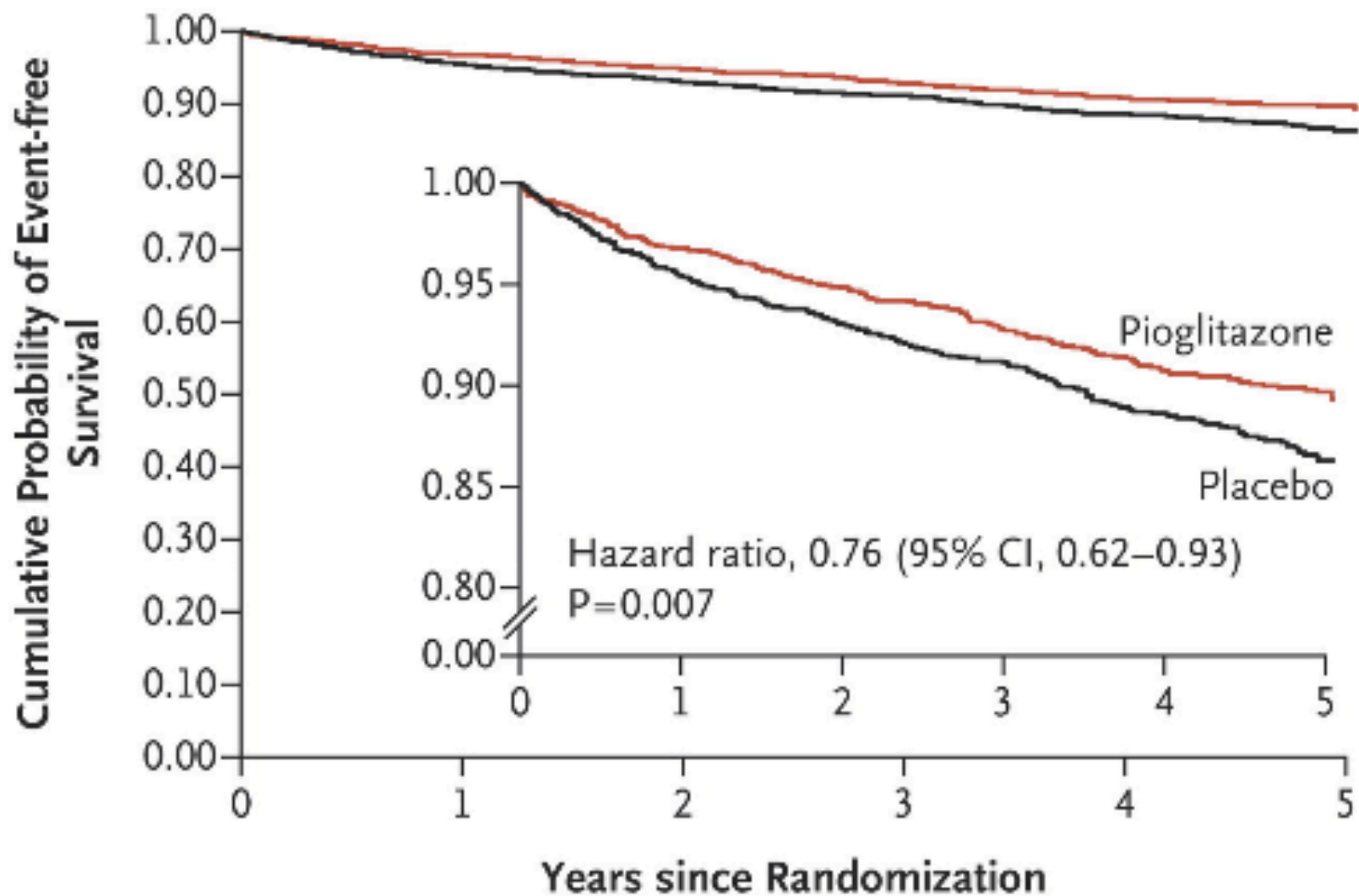
Figure 3: Kaplan-Meier curve of time to main secondary endpoint*

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

2016 (NEJM) IRIS: "Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack"

- Dubbelblind randomiserad.
- 3876 patienter med insulinresistens som haft en ischemisk stroke eller TIA
- Pioglitazon (45 mg) vs Placebo
- Studietid: 5 år
- Endpoint: Ischemisk stroke eller hjärtinfarkt.
- 9% i placebogruppern vs 11,8 i placebogruppern

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506930>



No. at Risk

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

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506930>

TOSCA IT 2017

3000 pat
Pioglitazon - SU

- SU eller Pio i tillägg till Metformin
- 105 – 108 (3-point MACE)
- 28 % bortfall
- EJ Hjärt-Kärlsjuka (primärprevention)
- 2 kg viktuppgång
- Färre hypos
- Ingen ökad risk för blåscancer

Vad vet vi idag ?

- Potent mot central insulinresistens
- 16 RR för mortalitet och hjärt-kärlsjukdom ?
- Ökad frakturrisik hos kvinnor
- Viktuppgång 2k
- Vätskeretention !
- Blåscancer (0.03% per år ingen risk?)
- Enligt TOSA IT ingen ökad risk.

Indikationer Pioglitazone (Actos)

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

Pioglitazone till Leif?



(CNN)

Glucobay/Akarbos

- Magbesvär ?
- Sänker HbA1c ca 5 mmol/mol
- Inga känningar !!!
- Inga kardiovaskulära fördelar
- 300 mg/dag = 6,65 kr

Glucobay/Akarbos till Leif?



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

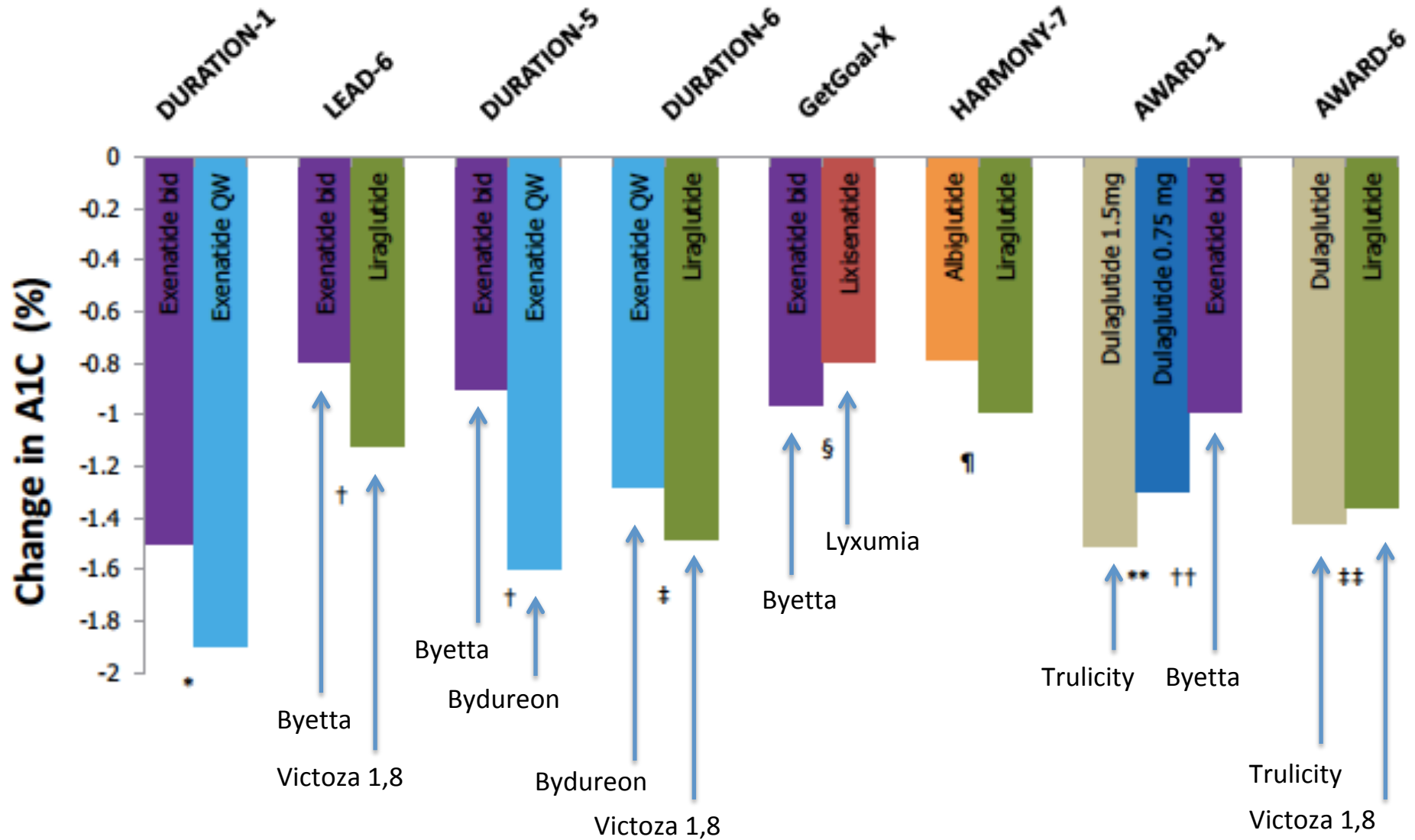
- "Inkretiner" är kroppsegna hormon (peptider)
- Stimulerar insulinfrisättning vid matintag
- Hämmar glukagonfrisättning
- Viktregulation
- Förlångsammnar magsäckstömning
- Påverkar CNS (mättnadskänsla)
- Mycket kort halveringstid (1-2 min)
- Bryts ner av enzymet DPP4

Syntetiska GLP1-analoger med längre halveringstid

- HbA1c 8-19 mmol/mol
- Viktminskning 2-4 kg
- Illamående
- Indikation typ 2 i tillägg till tabletter eller insulin
- Inga känningar.
- LEADER/EXSCEL
- SUSTAIN 6
- REWIND

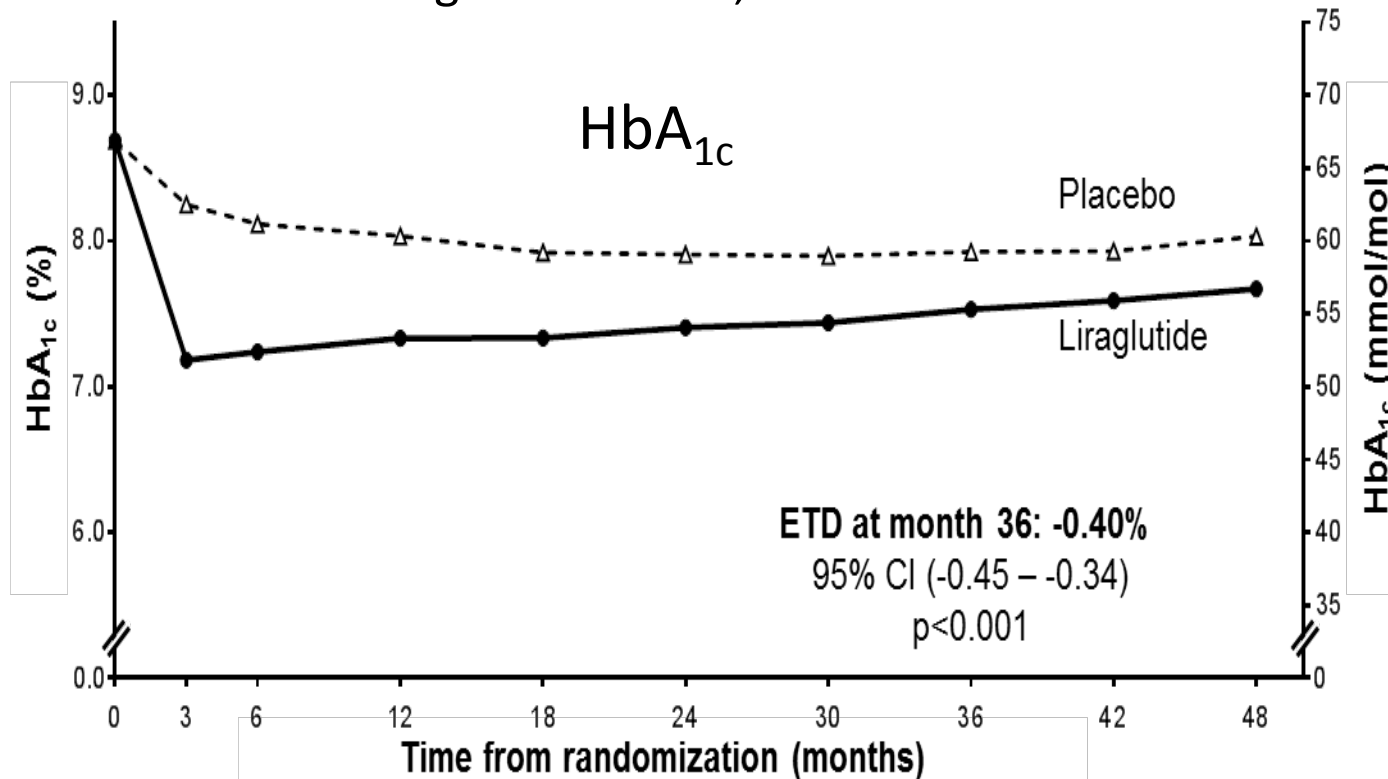
GLP-1 receptor agonists: a review of headtohead clinical studies

Jennifer M. Trujillo, Wesley Nuffer and Samuel L. Ellis
 Ther Adv Endocrinol Metab 2015, Vol. 6(1) 19–28



Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

N Engl J Med 2016; 375:311-322



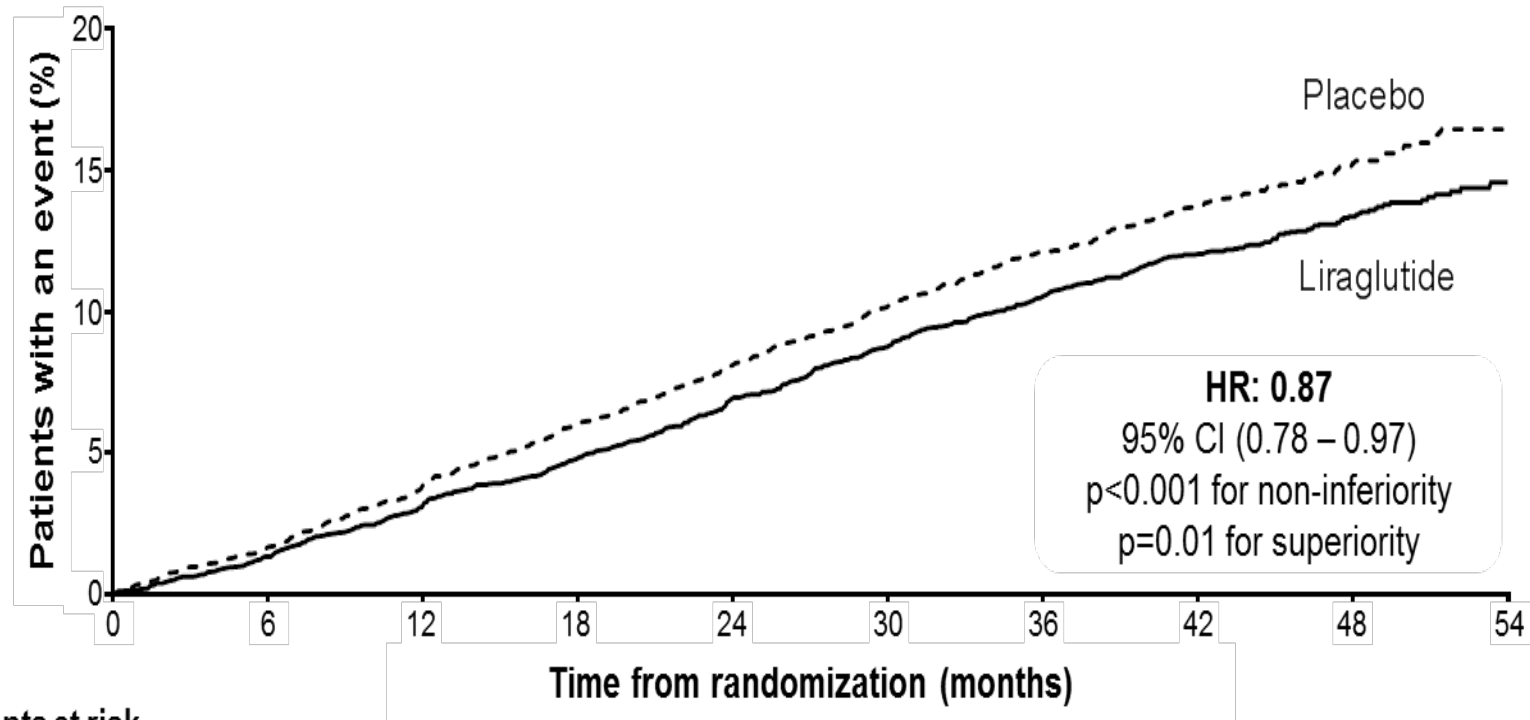
Number of patients at each visit

Liraglutide	4668	4402	4355	4295	4135	4034	3877	3810	2349	809
Placebo	4672	4413	4355	4235	4030	3905	3742	3640	2303	756

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



Patients at risk

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

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.

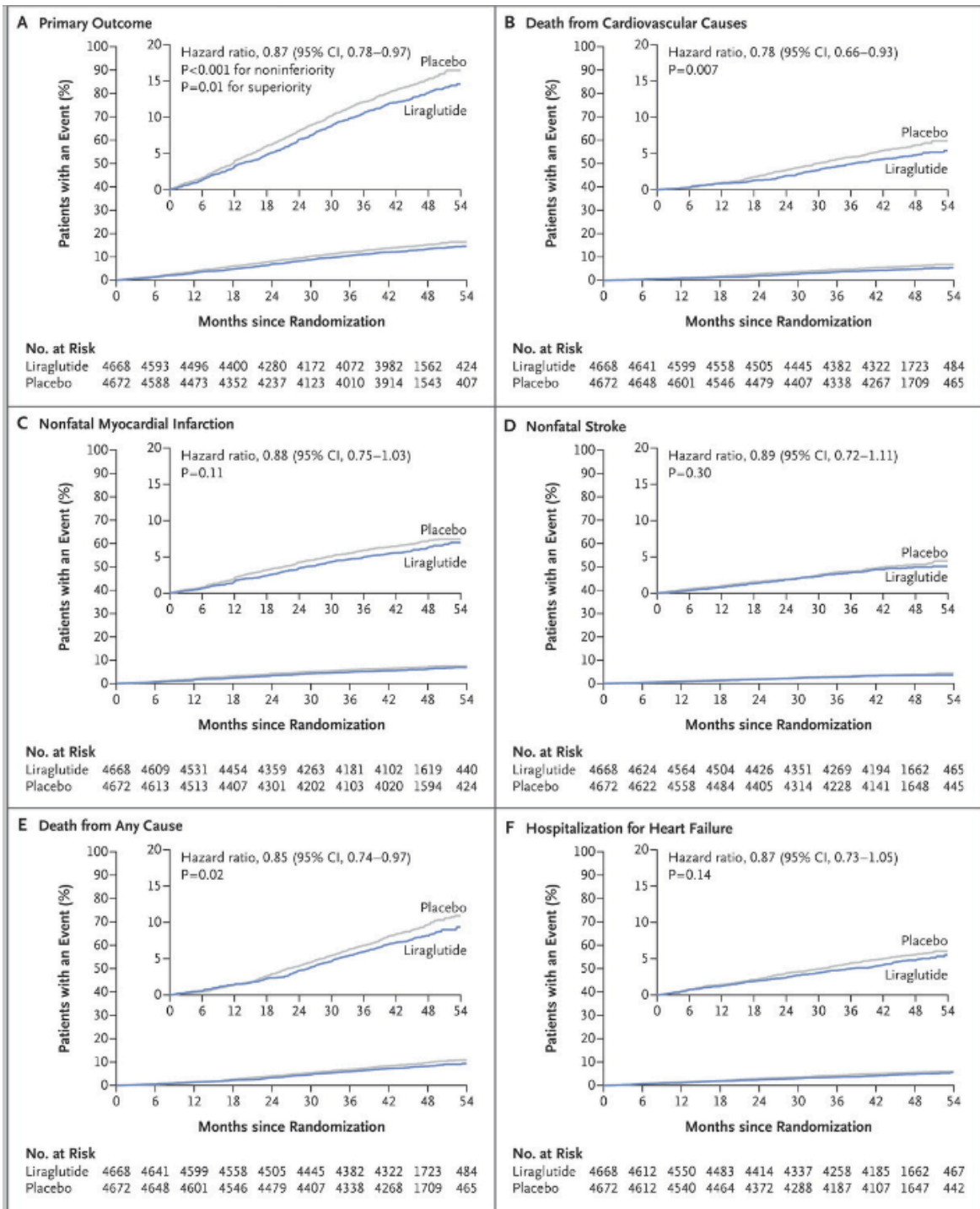


Figure 1. Primary and Exploratory Outcomes.

The primary composite outcome in the time-to-event analysis was the first occurrence of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal 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. The insets show the same data on an enlarged y axis.

LEADER

Category	n	Control (n, %)	Intervention (n, %)	Relative Risk (95% CI)
Body-mass index				
≤30	3574	241/1743 (13.8)	261/1831 (14.3)	1.04 (0.88-1.22)
>30	5757	367/2920 (12.6)	431/2837 (15.2)	1.20 (1.03-1.39)
Glycated hemoglobin				
≤8.3%	4768	289/2340 (12.4)	333/2428 (13.7)	1.11 (0.95-1.28)
>8.3%	4572	319/2328 (13.7)	361/2244 (16.1)	1.17 (1.01-1.34)
Duration of diabetes				
≤11 yr	4429	265/2216 (12.0)	316/2213 (14.3)	1.19 (1.02-1.37)
>11 yr	4892	340/2441 (13.9)	376/2451 (15.3)	1.10 (0.94-1.27)
Risk of CVD				
≥50 yr of age and established CVD	7598	536/3831 (14.0)	629/3767 (16.7)	1.20 (1.03-1.39)
≥60 yr of age and risk factors for CVD	1742	72/837 (8.6)	65/905 (7.2)	0.83 (0.61-1.13)

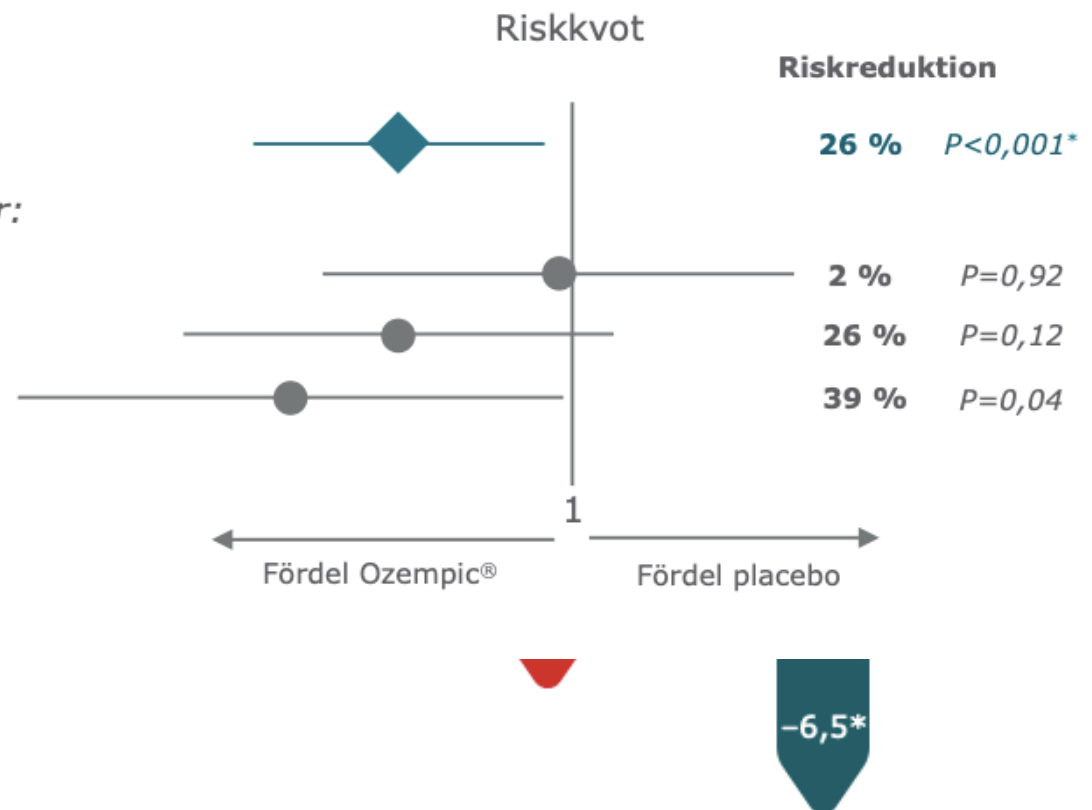
- BMI över 30
- Etablerad CVD
- Njursvikt
- Behov av kraftfull HbA1c-sänkning

SUSTAIN 6 (Ozempic)

Primärt resultatmått

Det primära resultatmåttets komponenter:

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



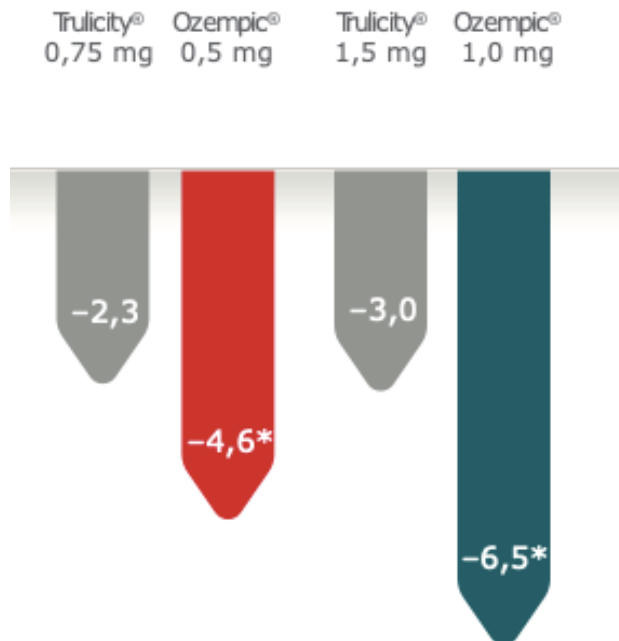
Rewind Trulicity

- 5 år
- 10 000 patienter
- Endast 1/3 hjärt kärlsjuka

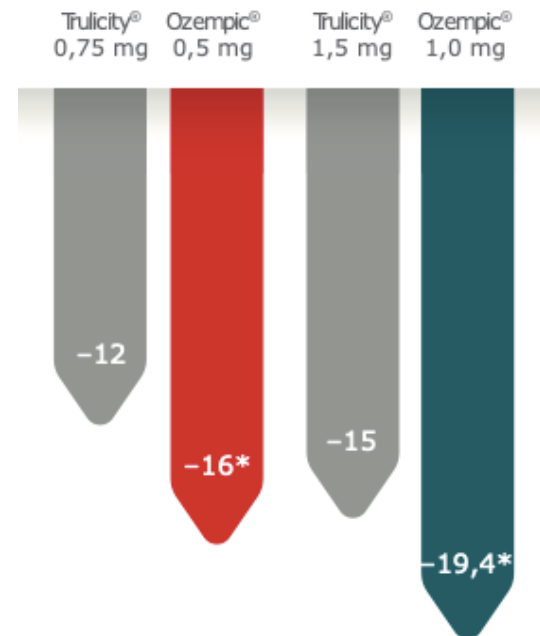
- Superiority for MACE
- Publiceras 2019

SUSTAIN 6 (Ozempic)

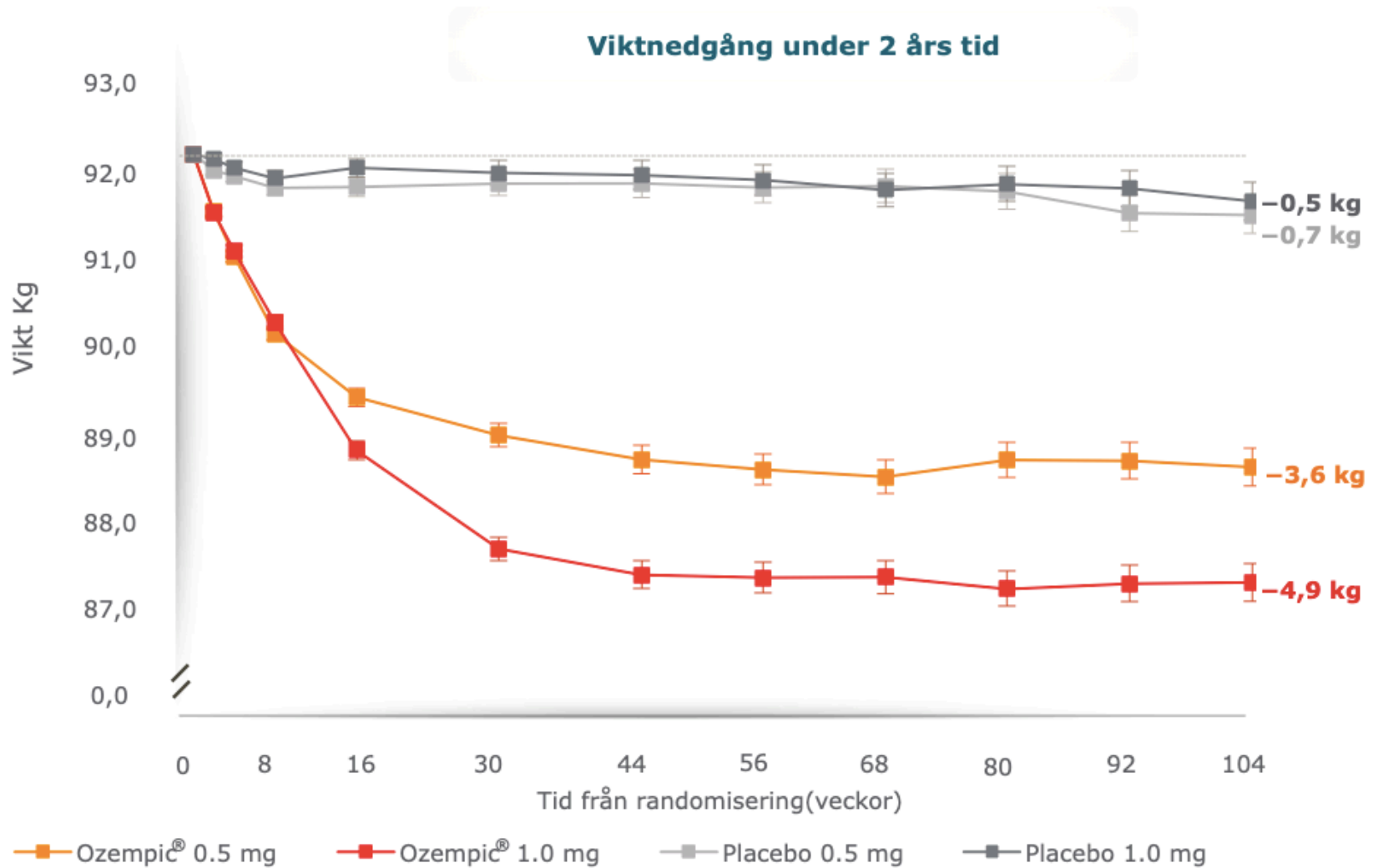
**vs Trulicity®
(GLP-1 en gång per
vecka)⁴**
40 veckor
Baslinje: 95 kg



**vs Trulicity®
(GLP-1 en gång per
vecka)⁴**
40 veckor
Baslinje: 66



SUSTAIN 6 (Ozempic)



Byetta	20 ug/d	31.80 kr
Bydureon	2 mg/v	35.30 kr
Lyxumia	20 ug/d	22.20 kr
Trulicity	1,5 mg/v	42.00 kr
Victoza	1,2 mg/d	33.40 kr
	1,8 mg/d	50.00 kr
	0,25 mg/v	37,22 kr
Ozempic	0,5 mg/v	37,22 kr
	1 mg/v	37,22 kr

GLP-1 –analog

Osäkerhet

- GLP-1 receptorer i andra organ?
- Pulsstegring ?
- Långverkande/kortverkande/
veckoberedning?
- Med eller utan insulin?
- Effekt/pris?

GLP-1-analog till Leif? Vilken?



DPP4-hämmare

(Januvia, Galvus, Onglyza, Trajenta)

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

Andra substrat för DPP4

- Substans P
 - IGF-1
 - Endomorfins-2
 - GLP-2
 - Enterostatin
 - Beta-kasomorfins
 - Neuropeptid Y
 - Peptid YY
 - Rantes
 - SDF-1-alfa
 - SDF-1-beta
 - MDC
 - MCP-2
 - Eotaxin
 - PHM
 - GHRH
- Cirkulerande hormoner, neuropeptider och kemokiner
 - Funktioner som celltillväxt, inflammation...
 - De biologiska konsekvenserna av att hämma nedbrytningen av dessa signalsubstanser är oklara

DPP-4-hämmare. Ingen kardiovaskulär fördel jfrt SU och insulin

- SAVOR (Onglyza). Ökad risk för hjärtsvikt
- TECOS (Januvia).
- CARMELINA (Trajenta)

DPP4-hämmare till Leif?



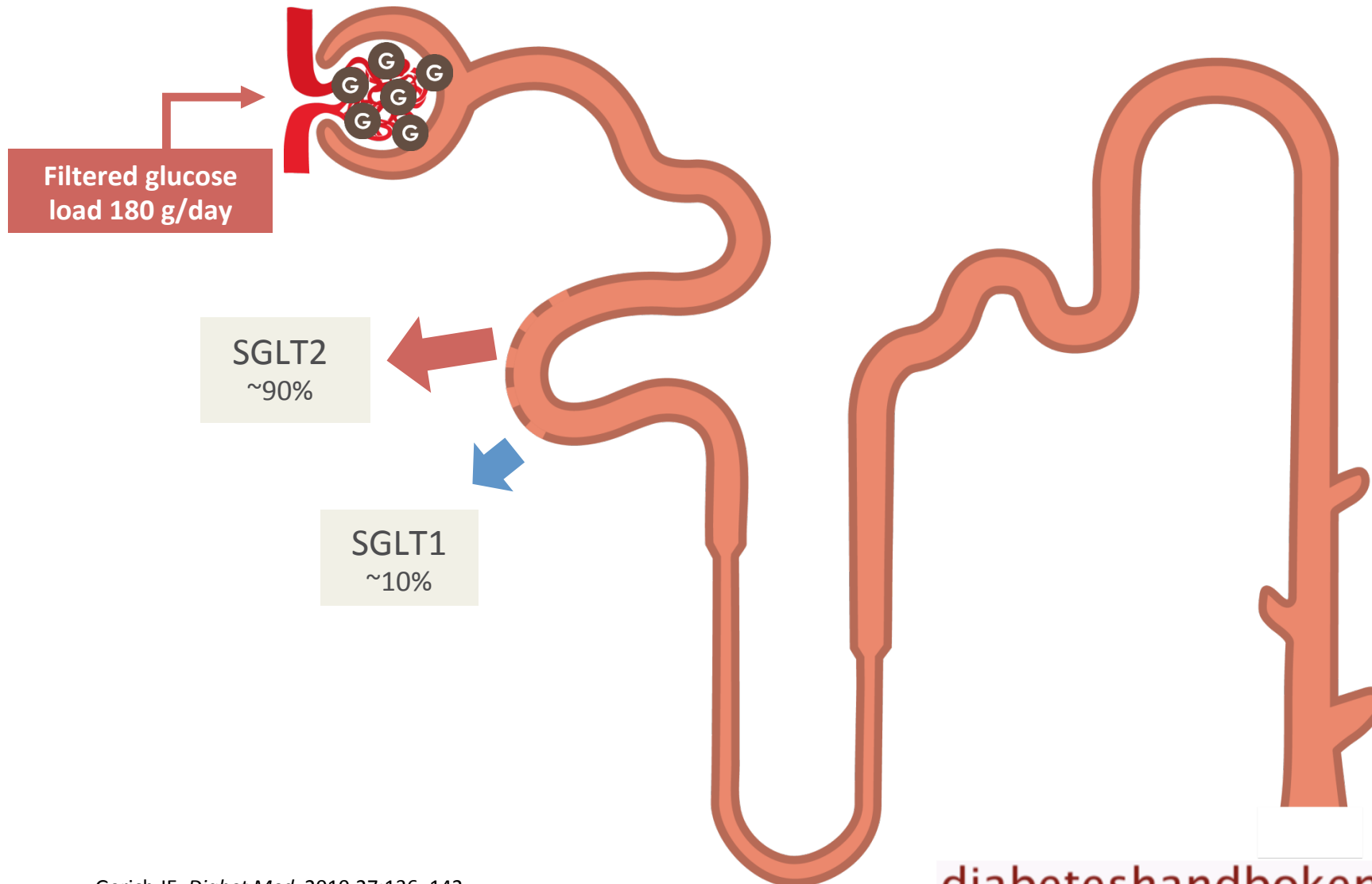
(CNN)

SGLT2-hämmare

Forxiga, Invokana, Jardiance

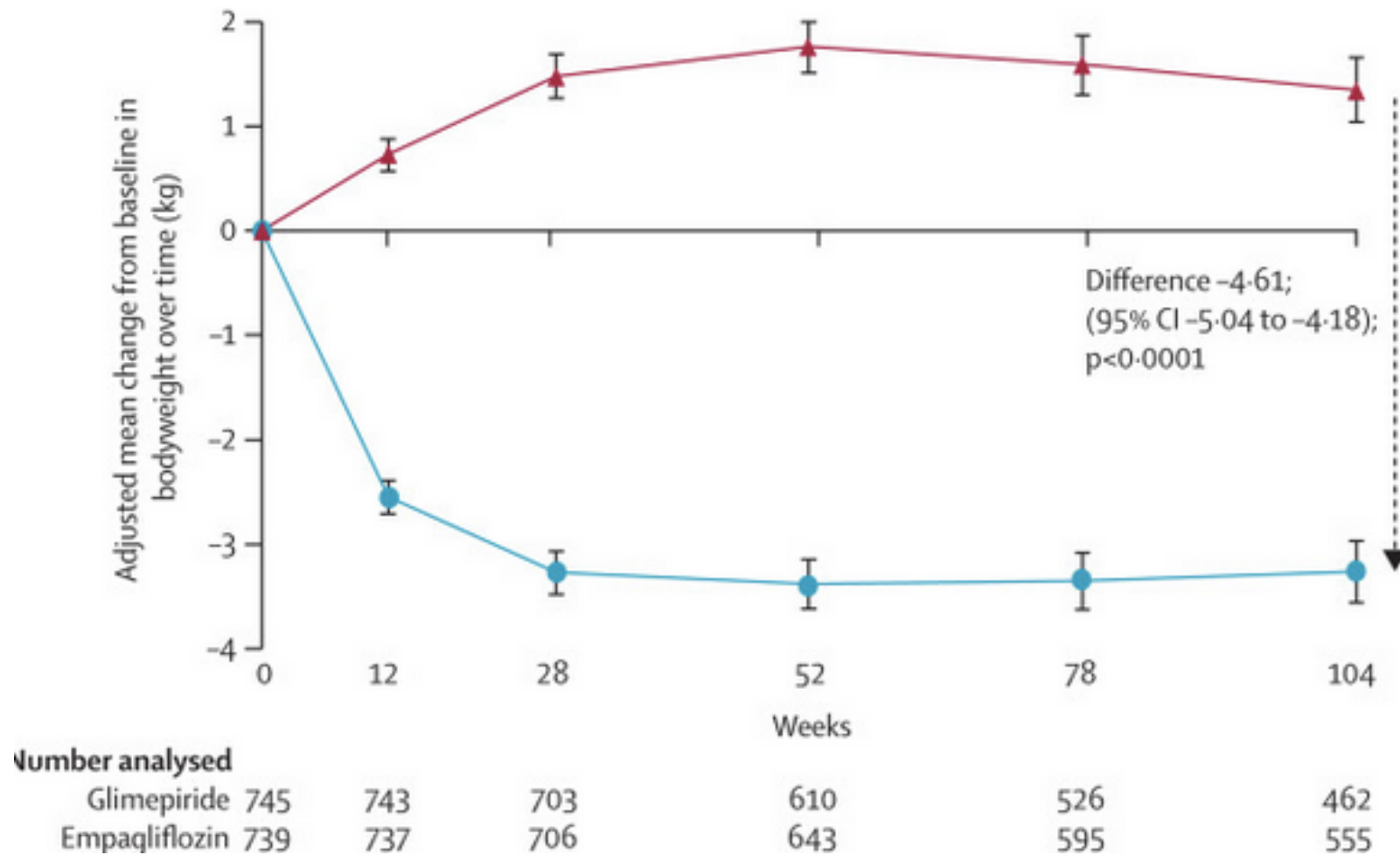
- 70 g kolhydrat per dag
- Viktnedgång 2-4 kg
- HbA1c 7-12 mmol/mol
- Viss diuretisk effekt
- Svampinfektioner i underlivet
- Urinvägsinfektioner
- 14 - 16.- kr/dag
- Ketoacidosis ?
- Tåamputation
- EMPA-REG / CANVAS / CVD-Real / DECLARE
- DAPA-HF / CREDENCE

Renal glucose reabsorption in healthy individuals



Viktminskning av SGLT2

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





EMPA-REG OUTCOME®

2015

Baseline characteristics

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Age, years	63.2 (8.8)	63.0 (8.6)	63.2 (8.6)
Male	1680 (72.0)	1653 (70.5)	1683 (71.9)
Region			
Europe	959 (41.1)	966 (41.2)	960 (41.0)
North America*	462 (19.8)	466 (19.9)	466 (19.9)
Asia	450 (19.3)	447 (19.1)	450 (19.2)
Latin America	360 (15.4)	359 (15.3)	362 (15.5)
Africa	102 (4.4)	107 (4.6)	104 (4.4)

Data are n (%) or mean (SD) in patients treated with ≥ 1 dose of study drug

Baseline characteristics: type 2 diabetes

HbA1c 64	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
HbA1c, %	8.08 (0.84)	8.07 (0.86)	8.06 (0.84)
Time since diagnosis of type 2 diabetes, years			
≤5	423 (18.1)	406 (17.3)	434 (18.6)
>5 to 10	571 (24.5)	585 (24.9)	590 (25.2)
>10	1339 (57.4)	1354 (57.7)	1318 (56.3)
Glucose-lowering medication*			
Metformin	1734 (74.3)	1729 (73.7)	1730 (73.9)
Sulphonylurea	992 (42.5)	985 (42.0)	1029 (43.9)
Thiazolidinedione	101 (4.3)	96 (4.1)	102 (4.4)
Insulin	1135 (48.6)	1132 (48.3)	1120 (47.8)
Mean daily dose, U**	65 (50.6)	65 (47.9)	66 (48.9)

Data are n (%) or mean (SD) in patients treated with ≥1 dose of study drug

*Medication taken alone or in combination

**Placebo, n=1135; empagliflozin 10 mg, n=1132; empagliflozin 25 mg, n=1120

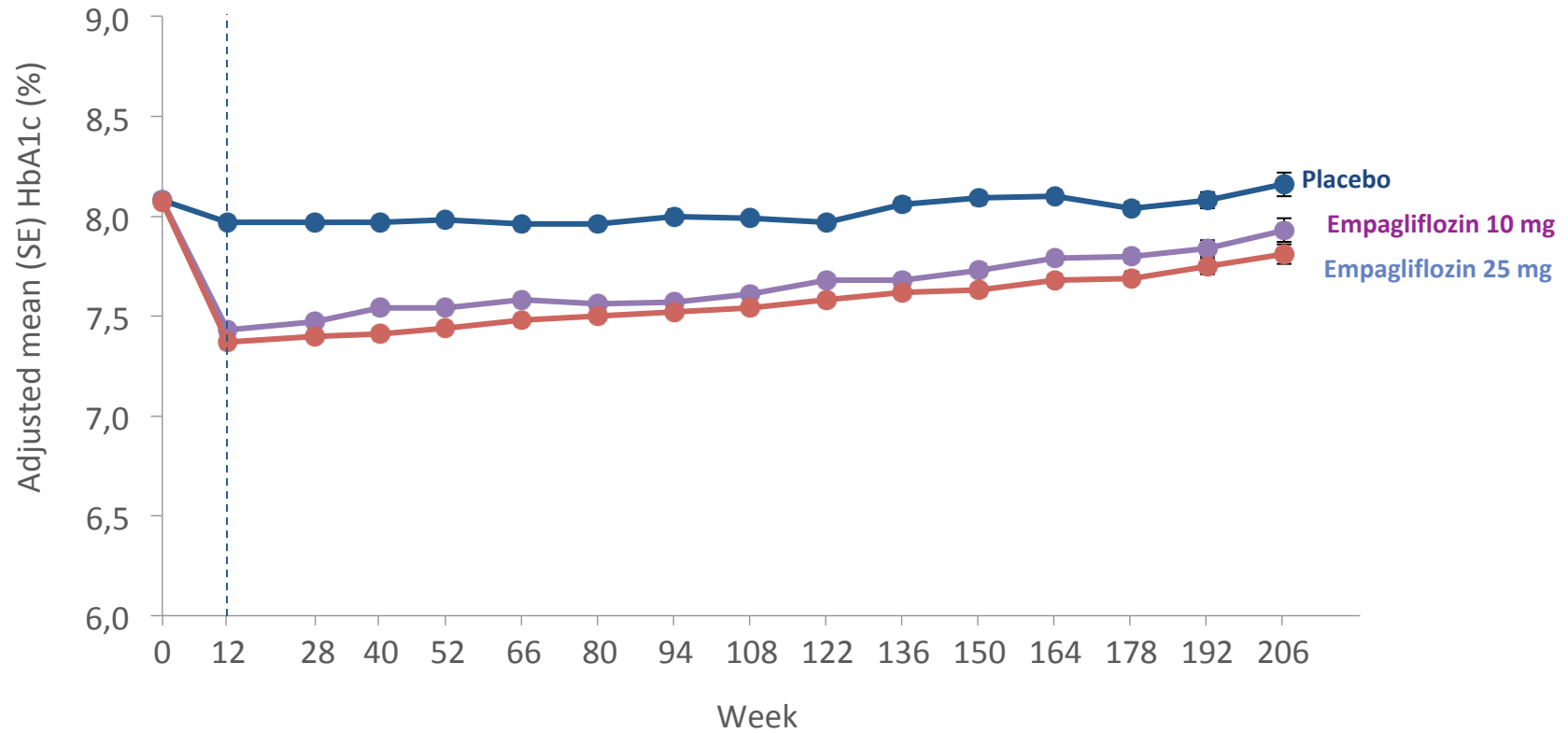
Baseline characteristics: CV complications

	Placebo (n=2333)	Empagliflozin 10 mg (n=2345)	Empagliflozin 25 mg (n=2342)
Any CV risk factor	2307 (98.9%)	2333 (99.5%)	2324 (99.2%)
Coronary artery disease	1763 (75.6%)	1782 (76.0%)	1763 (75.3%)
Multi-vessel coronary artery disease	1100 (47.1%)	1078 (46.0%)	1101 (47.0%)
History of MI	1083 (46.4%)	1107 (47.2%)	1083 (46.2%)
Coronary artery bypass graft	563 (24.1%)	594 (25.3%)	581 (24.8%)
History of stroke	553 (23.7%)	535 (22.8%)	549 (23.4%)
Peripheral artery disease	479 (20.5%)	465 (19.8%)	517 (22.1%)
Single vessel coronary artery disease	238 (10.2%)	258 (11.0%)	240 (10.2%)
Cardiac failure*	244 (10.5%)	240 (10.2%)	222 (9.5%)

Data are n (%) in patients treated with ≥1 dose of study drug

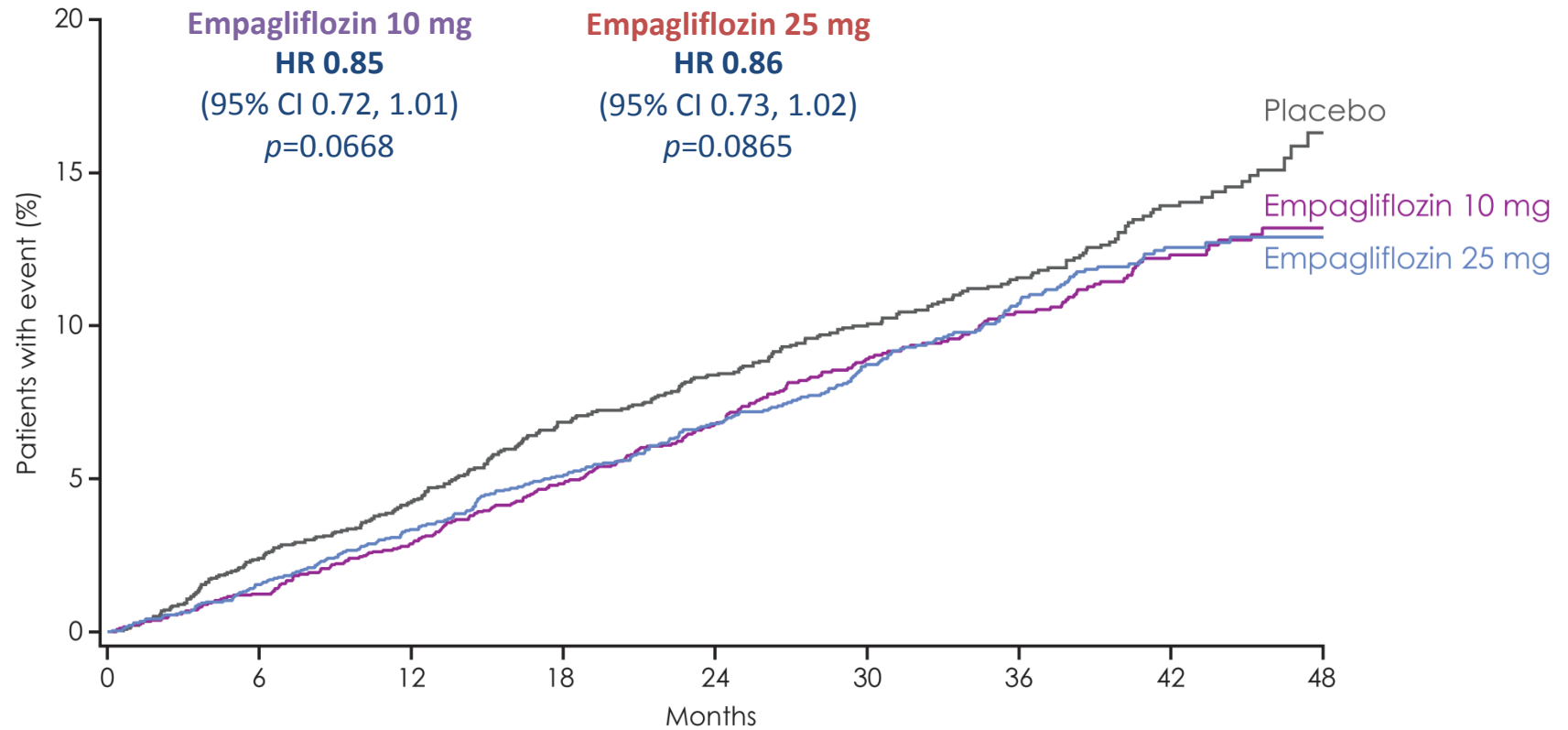
*Based on narrow standardised MedDRA query “cardiac failure”

HbA1c



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

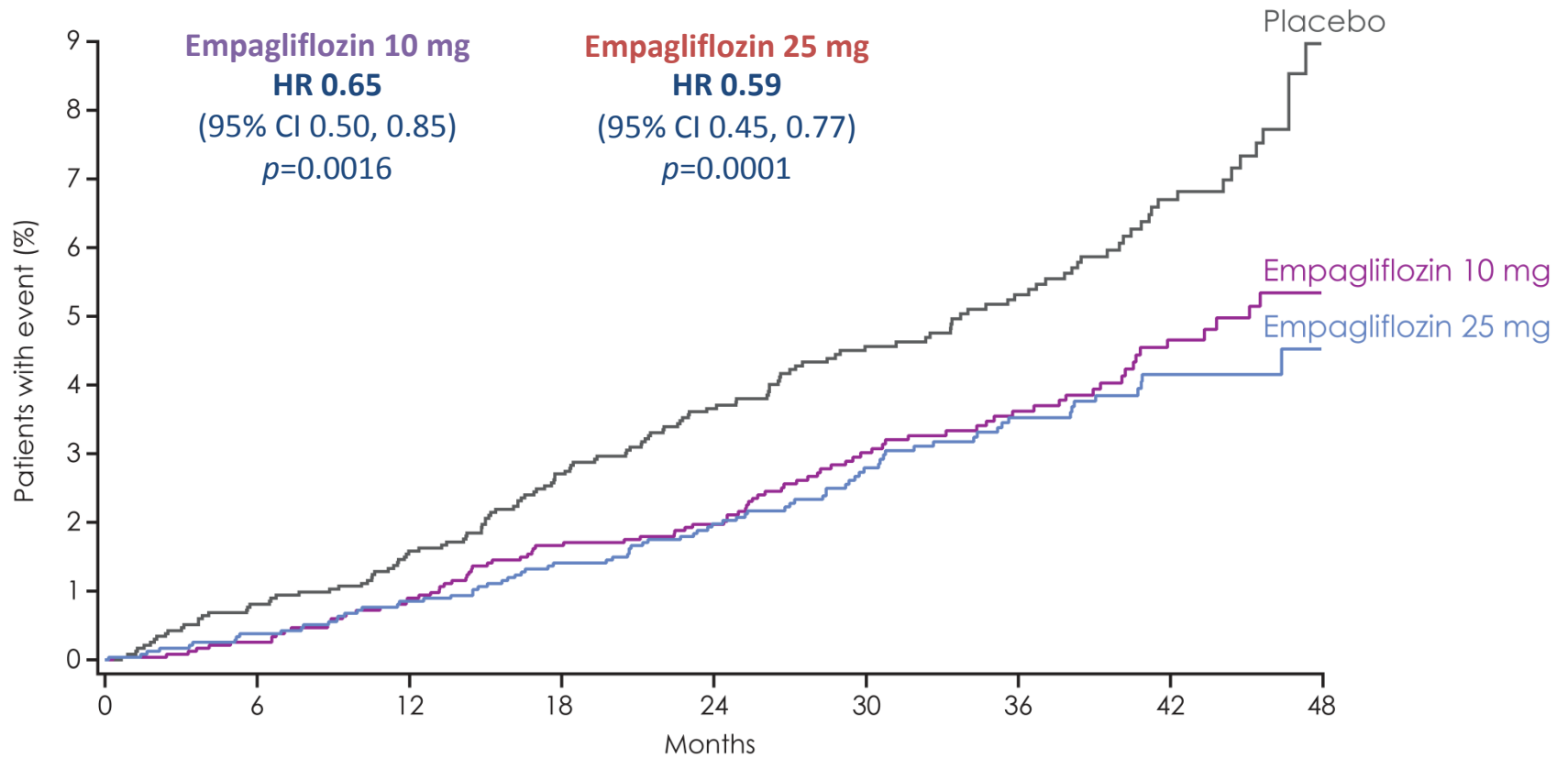
3-point MACE



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
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

Cumulative incidence function. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event; HR, hazard ratio

CV death

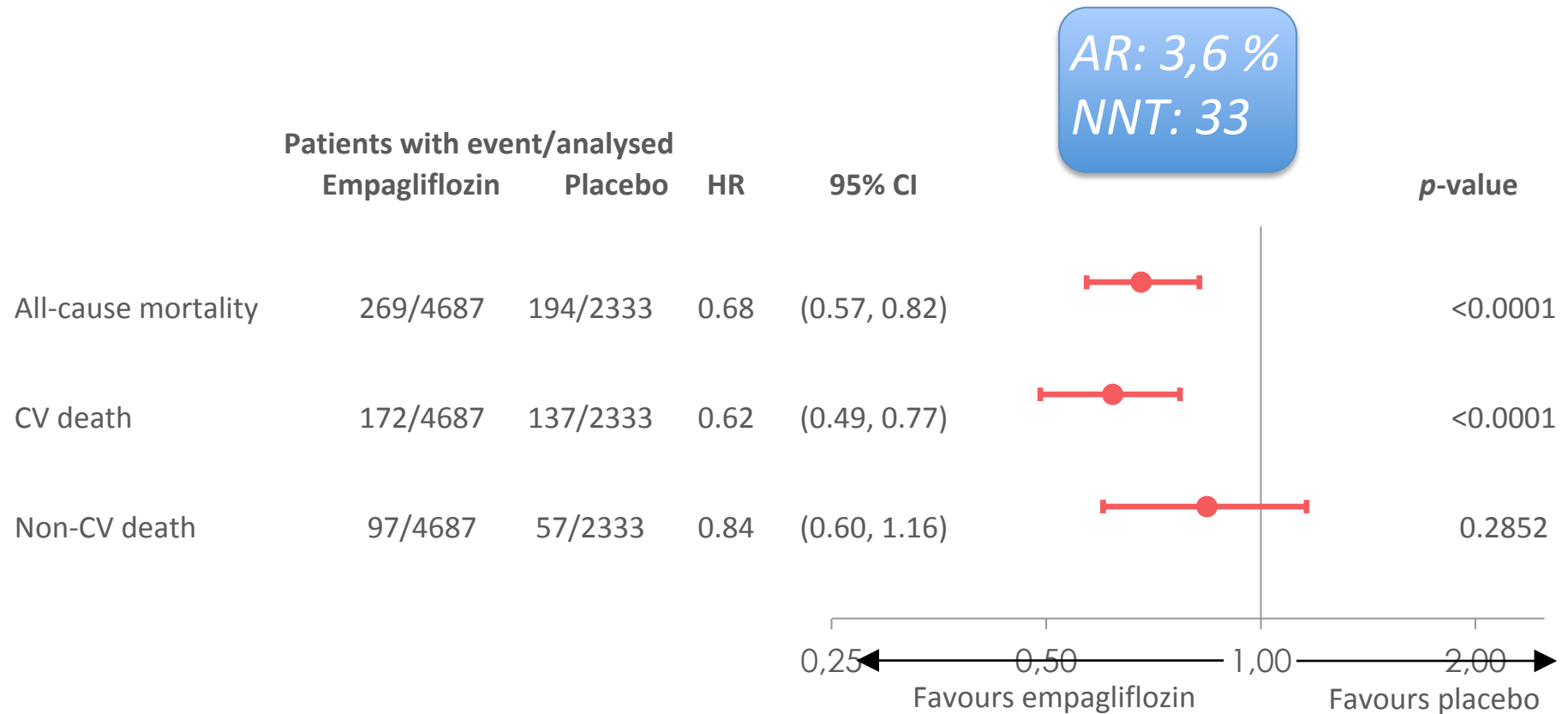


No. of patients

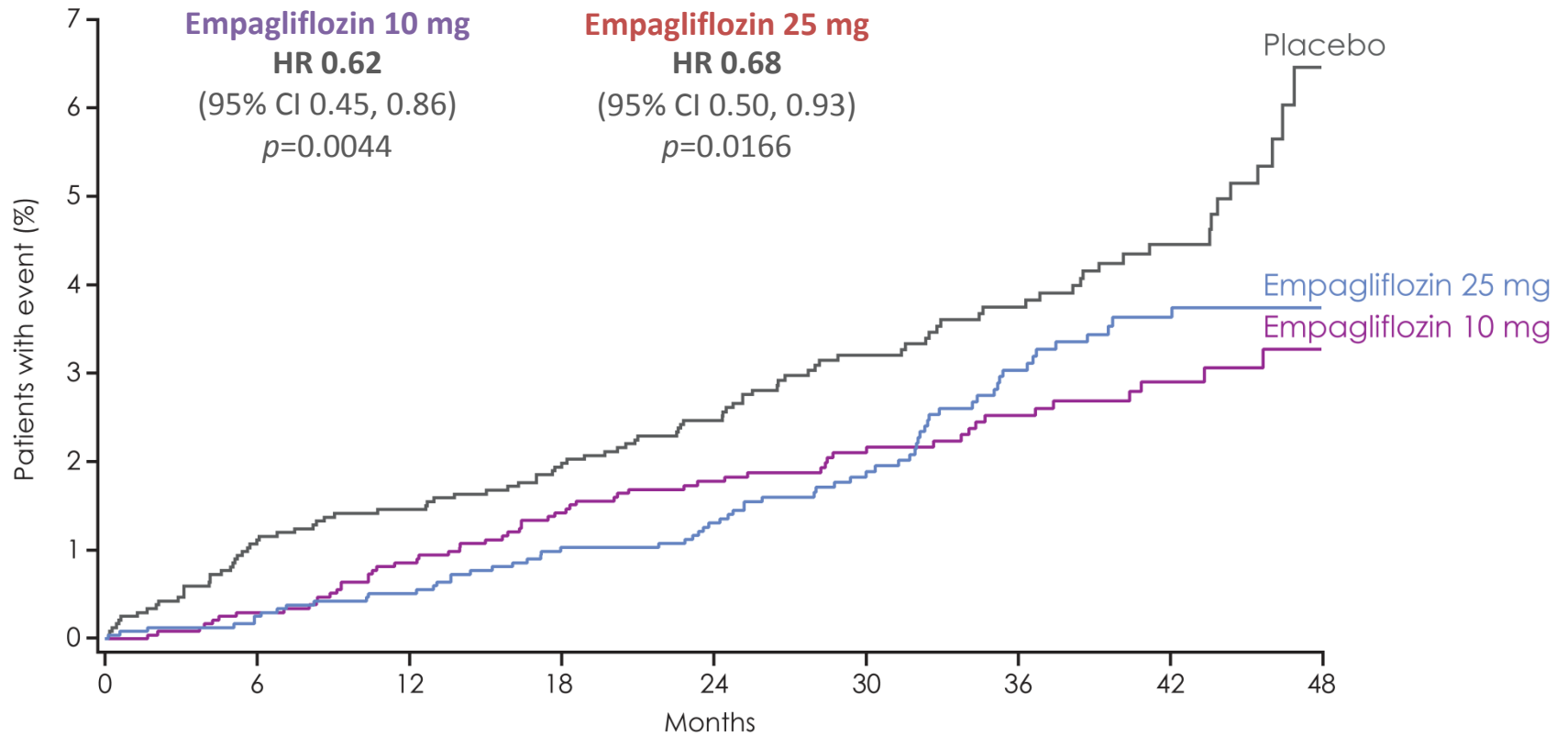
Empagliflozin 10 mg	2345	2327	2305	2274	2055	1542	1303	847	201
Empagliflozin 25 mg	2342	2324	2303	2282	2073	1537	1314	875	213
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

All-cause mortality, CV death and non-CV death



Hospitalisation for heart failure

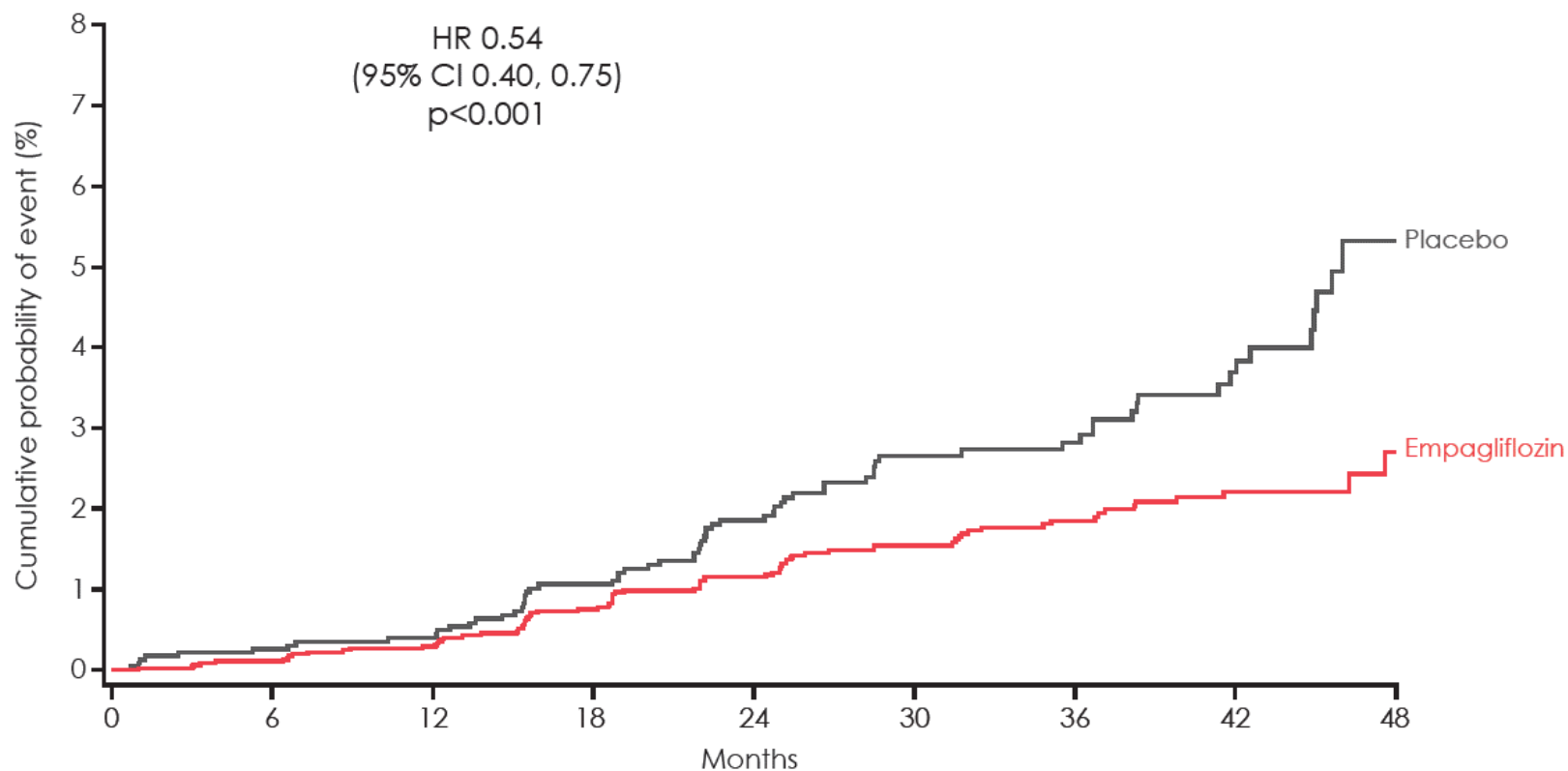


No. of patients

Empagliflozin 10 mg	2345	2306	2256	2204	1981	1473	1240	804	188
Empagliflozin 25 mg	2342	2308	2267	2223	2007	1477	1247	830	207
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

Cumulative incidence function. HR, hazard ratio

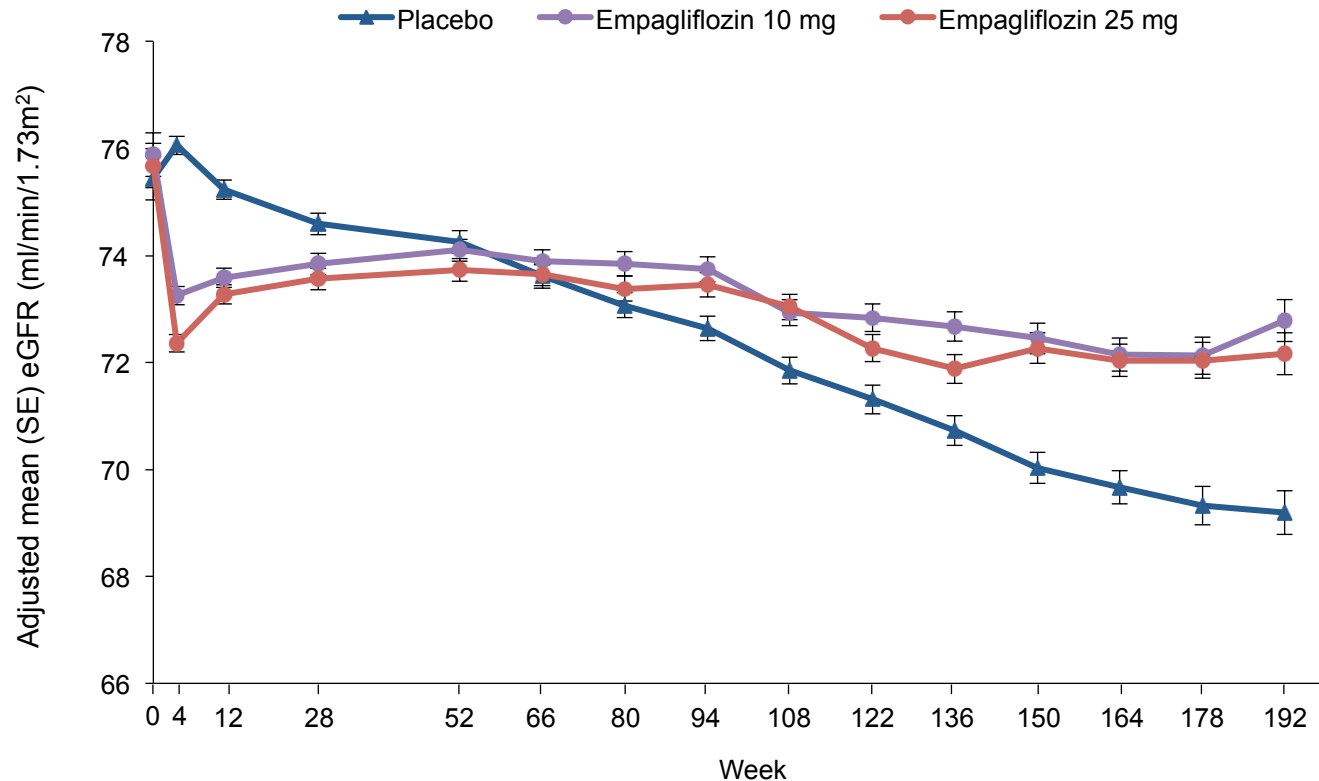
Composite of doubling of serum creatinine initiation of renal replacement therapy death due to renal disease



No. of patients	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4645	4500	4377	4241	3729	2715	2280	1496	360
Placebo	2323	2229	2146	2047	1771	1289	1079	680	144

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

eGFR (CKD-EPI formula) over 192 weeks



No. analyzed

Placebo	2323	2295	2267	2205	2121	2064	1927	1981	1763	1479	1262	1123	977	731	448
Empagliflozin 10 mg	2322	2290	2264	2235	2162	2114	2012	2064	1839	1540	1314	1180	1024	785	513
Empagliflozin 25 mg	2322	2288	2269	2216	2156	2111	2006	2067	1871	1563	1340	1207	1063	838	524

No. in follow-up for adverse/outcome events

Total	7020	7020	6996	6931	6864	6765	6696	6651	6068	5114	4443	3961	3488	2707	1703
-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Pre-specified mixed model repeated measures analysis in all patients treated with ≥ 1 dose of study drug(OC-AD).

All participants in the study were able to reach the study visit at week 94; patient numbers declined thereafter based on study design.

eGFR, estimated glomerular filtration rate; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

DAPA-HF (dapagliflozin FORXIGA)

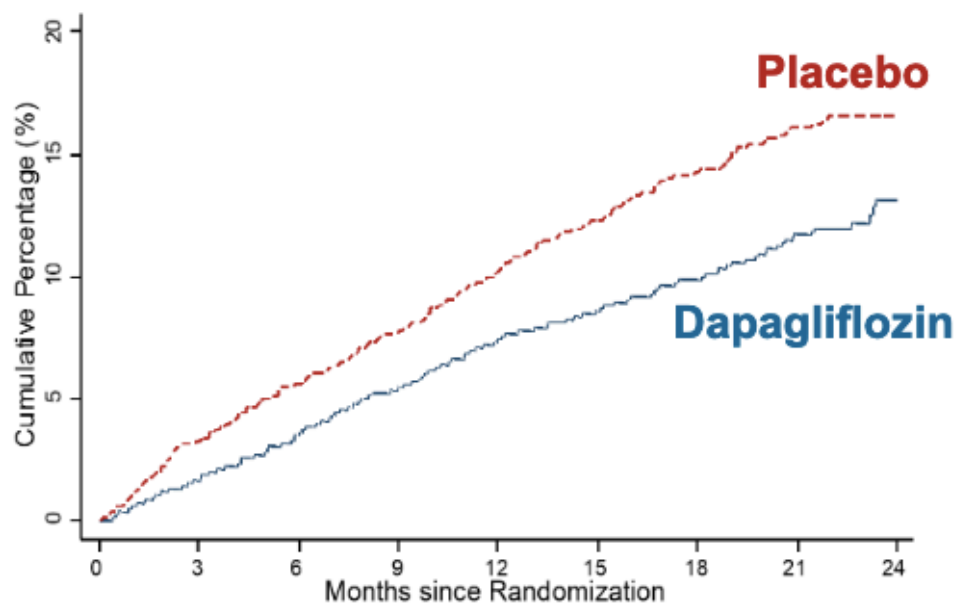
Trial Design

- **Key inclusion criteria:** Symptomatic HF; EF $\leq 40\%$; NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (if hospitalized for HF within last 12 months ≥ 400 pg/mL; if atrial fibrillation/flutter ≥ 900 pg/mL)
- **Key exclusion criteria:** eGFR < 30 ml/min/1.73 m²; symptomatic hypotension or SBP < 95 mmHg; type 1 diabetes mellitus
- **Primary endpoint:** Worsening HF event or cardiovascular death (worsening HF event = unplanned HF hospitalization or an urgent heart failure visit requiring intravenous therapy)

DAPA-HF (dapagliflozin FORXIGA)

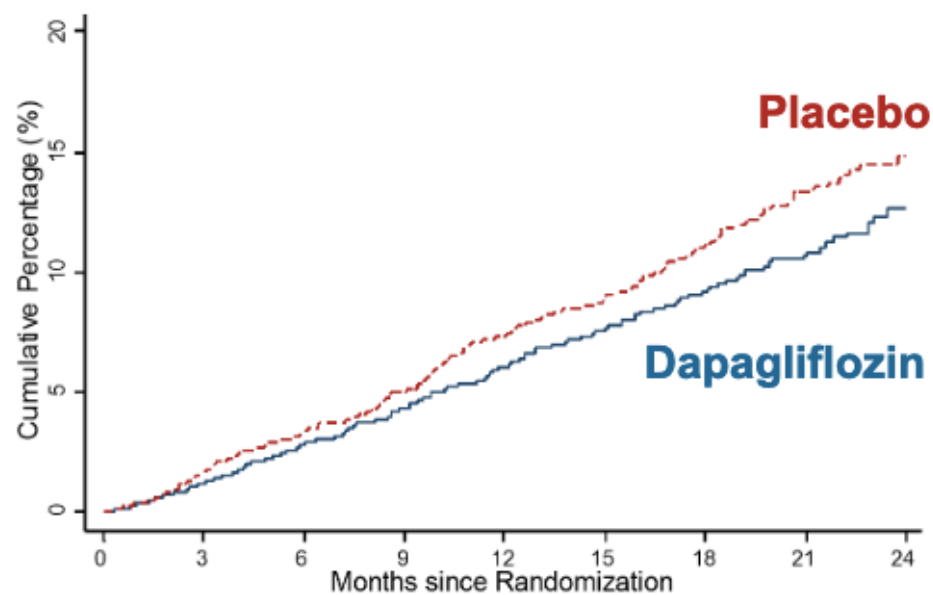
Worsening HF event

HR 0.70 (0.59, 0.83); p=0.00003



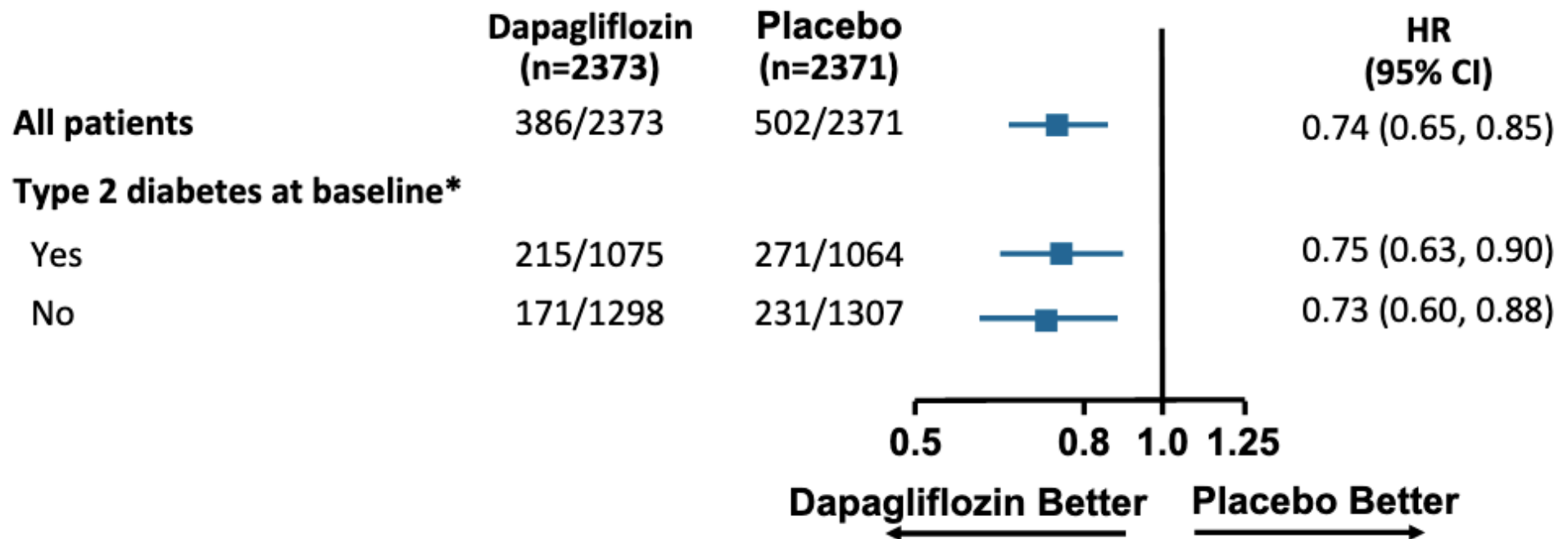
Cardiovascular death

HR 0.82 (0.69, 0.98); p=0.029

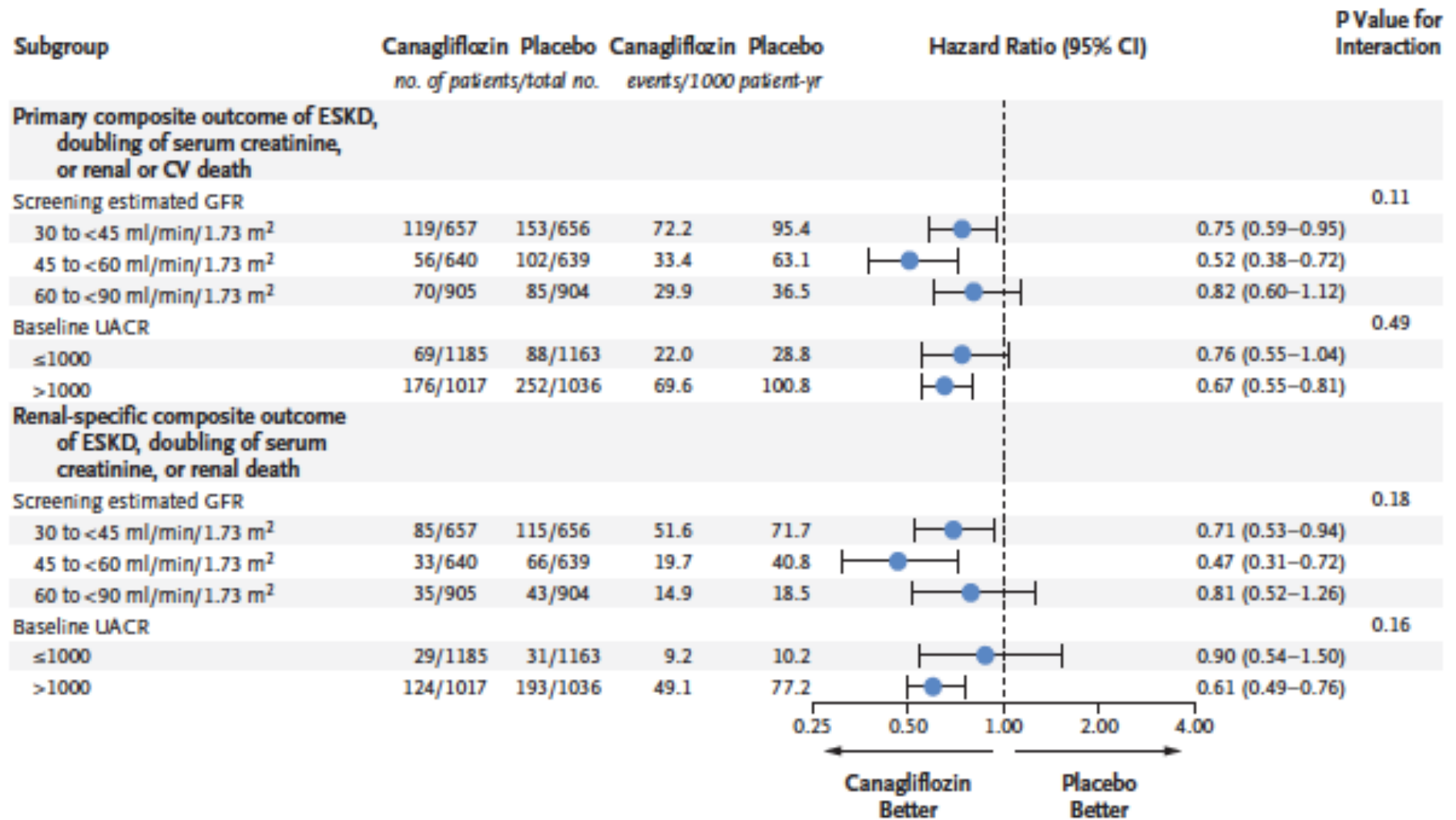


DAPA-HF (dapagliflozin FORXIGA)

No diabetes/diabetes subgroup: Primary endpoint



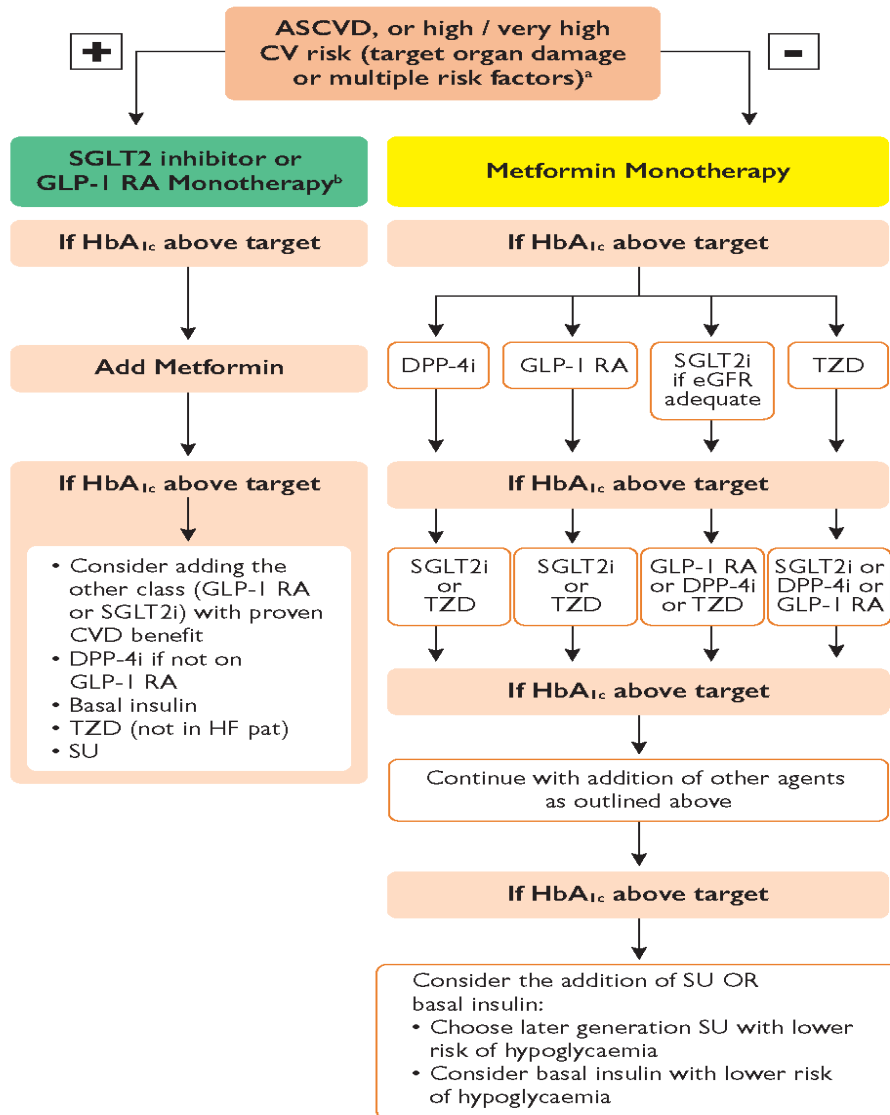
CREDESCENCE (kanagliflozin) INVOKANA



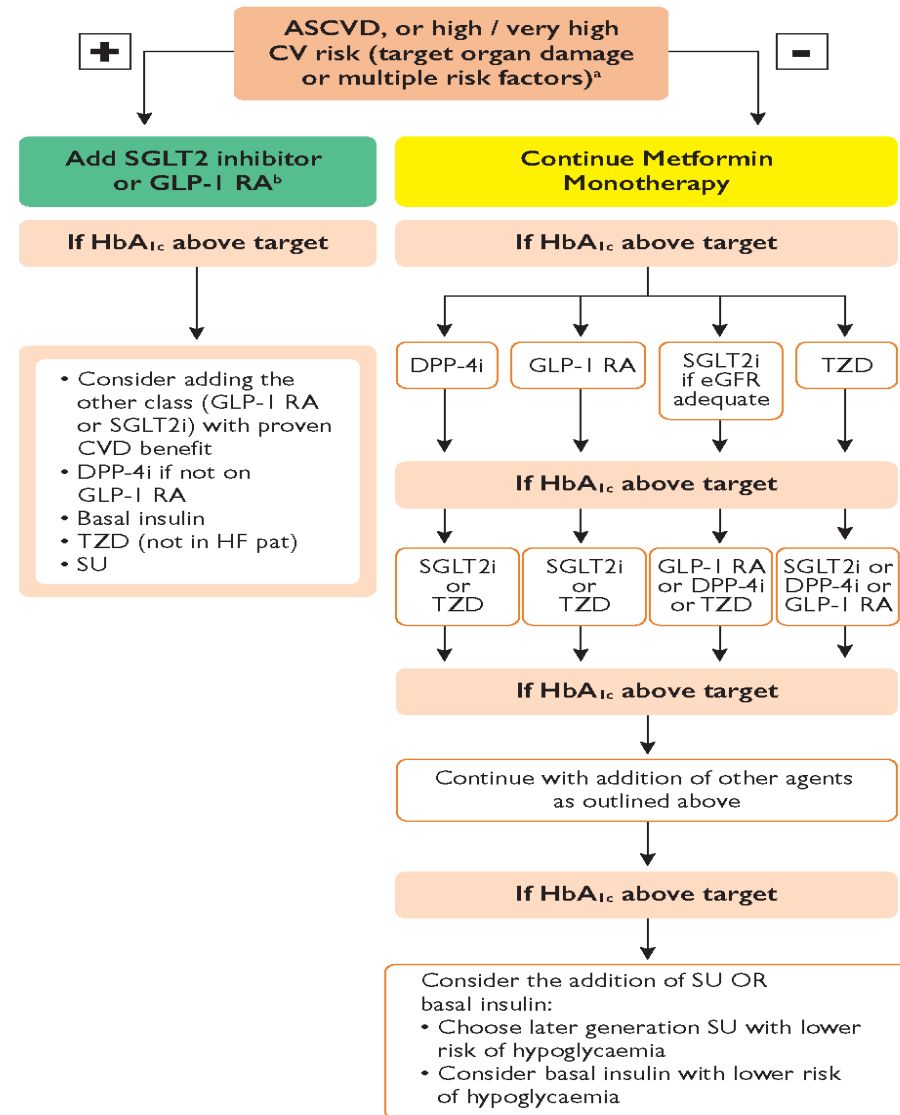
Diabetes typ 2 hjärta- kärl, hjärtsikt och njursvikt ?

- SGLT-2-hämmare förstahandsval (efter metformin?) vid etablerad hjärt kärlsjukdom, HF med EF < 40 samt vid nefropati med albuminuri.) är förstahandsval som tillägg till metformin (Mortalitetsdata EMPA-reg)
- Vid kontraindikation eller biverkning av empagliflozin bör man överväga liraglutid (Victoza) med måldos 1,8 mg (LEADER)
- Undvik pioglitazon vid hjärtsvikt pga. risk för vätskeretention
- HbA1c 50-70 om risk för hypoglykemier (insulinbehandlade)

A Type 2 DM - Drug naïve patients



B Type 2 DM - On metformin



Läkemedelsval vid diabetes typ 2

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

Metformin
Upptitreras till 1 g x 2 eller max tolererbara dos.

Om målvärde gj uppnåts efter 3 månader i fulldos eller vid biverkan av metformin:

Lägg till eller om kontraindikation och/eller biverkningar av metformin ersätt med ett eller flera av nedanstående alternativ.

SGLT2-hämmare	GLP1-analoger	DPP4-hämmare	Glitazoner	Insulinfrisättare
Ingen hypoglykemirisk. Förstahandsval vid hjärt-kärlsjukdom, hjärtsvikt och njursvikt med albuminuri. Viktneidgång 2-3 kg. Sämre blodsockersänkande effekt vid nedsatt njurfunktion.	Ingen hypoglykemirisk. Lämpligt vid hjärtkärlsjukdom. Kraftfull blodsockersänkande effekt. Viktneidgång 2-6 kg. Kan användas vid njursvikt.	Ingen hypoglykemirisk. Kardiovaskulärt säkert. Lämpligt vid njursvikt och till sköra och äldre. Måttlig blodsockersänkande effekt Viktneutralt.	Ingen hypoglykemirisk. Olämpligt vid hjärtsvikt pga. vätskeretention. Användbart vid njursvikt.	Hypoglykemirisk. Viktuppgång 2 kg. Stor försiktighet till äldre

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

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

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

Förskrivning av antidiabetika exkl. insulin i VGR (förmån inkl moms, kr)

