

Multisjuka patienter med typ 2-diabetes (HND)

Stelios Karayiannides
Överläkare, doktorand
Centrum för diabetes, SLSO



**Karolinska
Institutet**


**Stockholms läns
landsting**

Vad har du för bakgrund?

- A. Specialist i endokrinologi och diabetologi
- B. Specialist i allmänmedicin
- C. ST-läkare
- D. Diabetessjuksköterska
- E. Annat

➤ Vem är den "HND"- patienten?

HND patient - Definition



Hjärtsjukdom (Någon form av kardiovaskulär sjukdom, t.ex. ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt, förmaksflimmer)

Njursjukdom (Albuminuri *och/eller* eGFR<60ml/min)

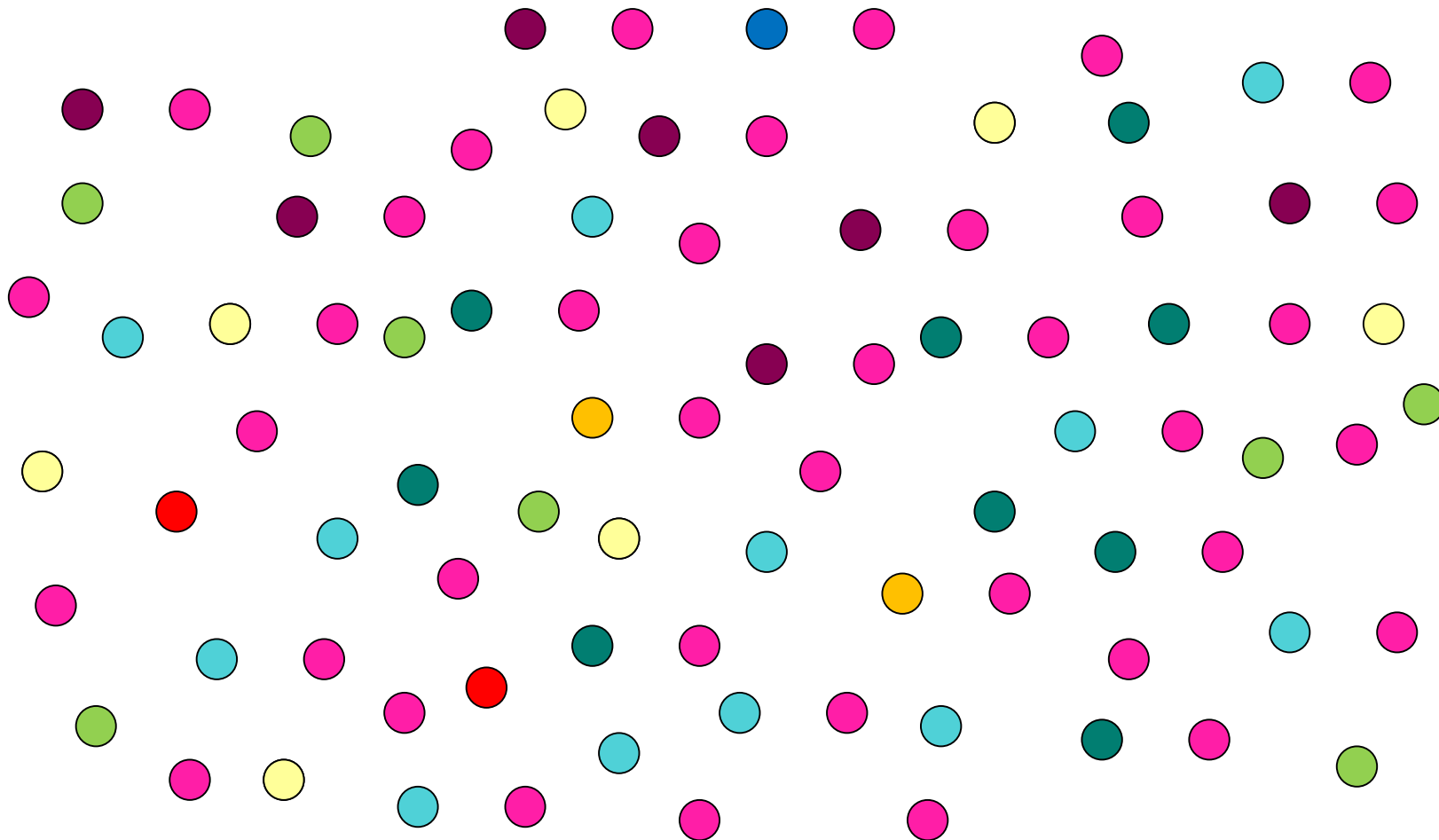
Diabetes mellitus

Vårdkontakter med öppenvården 2011-2014 – Göran, 75 år



Karolinska
Institutet

Stockholms läns
sjukvårdsområde
STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING



Vårdkontakter med öppenvården 2011–2014 – Göran 75 år



Karolinska
Institutet



86 besök

24 vårdgivare

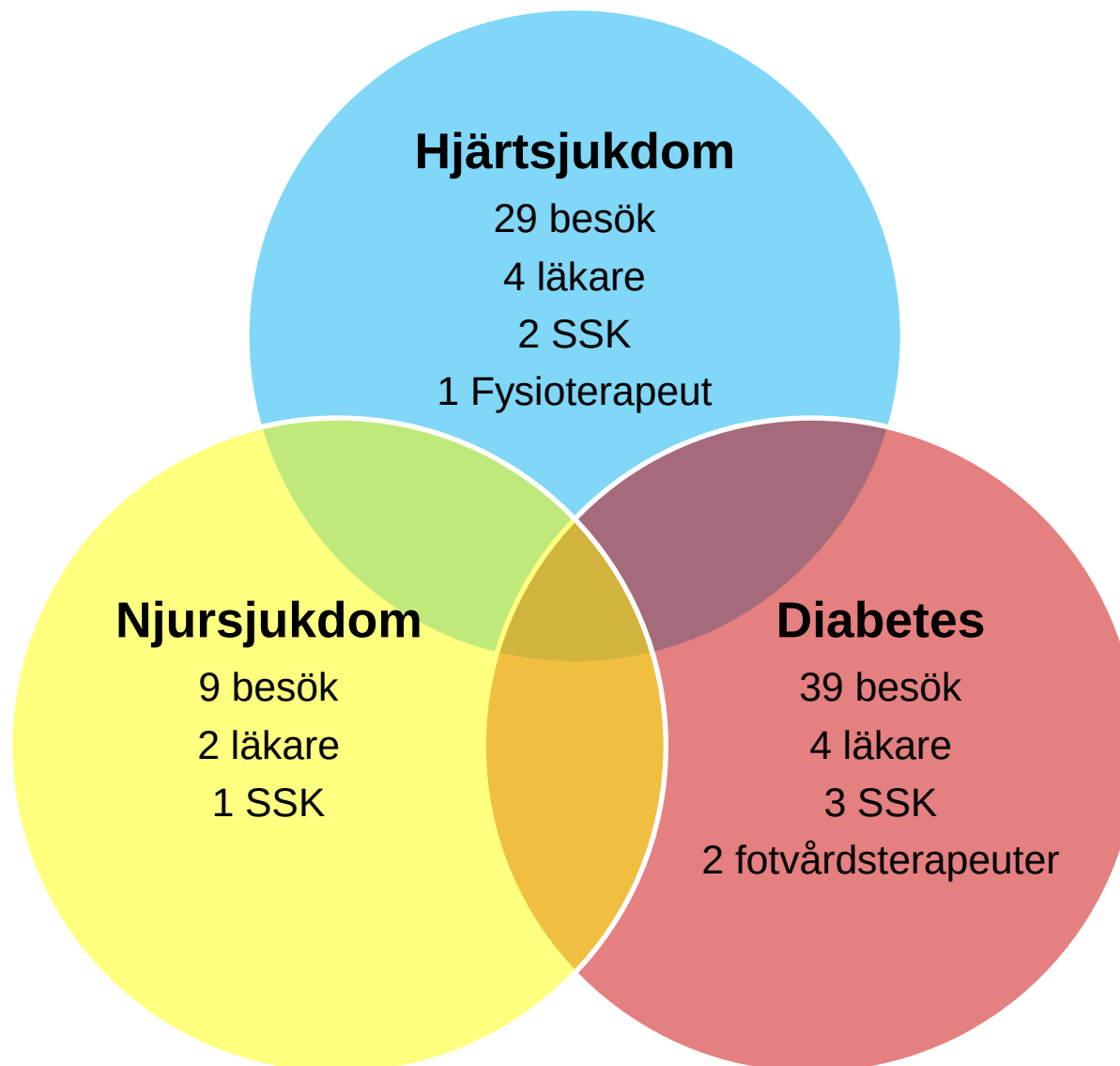
9 mottagningar

Vårdkontakter per huvuddiagnos



Karolinska
Institutet

Stockholms läns
sjukvårdsområde
STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING



➤ Hur vanliga är dessa patienter?

Vilken andel av personer med DM typ 2 har någon form av kardiovaskulär sjukdom?

A. 10%

B. 20%

C. 30%

D. 50%

E. 75%

Prevalens av kardiovaskulär sjukdom hos patienter med DM typ 2 (globalt)

Kardiovaskulärt utfall	Andel (%)
Kardiovaskulär sjukdom (någon)	32.2
Genomgången hjärtinfarkt	10
Angina	14.6
Hjärtsvikt	14.9
Kransartärsjukdom	21.2
Stroke	7.6

Vilken andel av personer med DM typ 2 har någon form av nefropati?

A. 10%

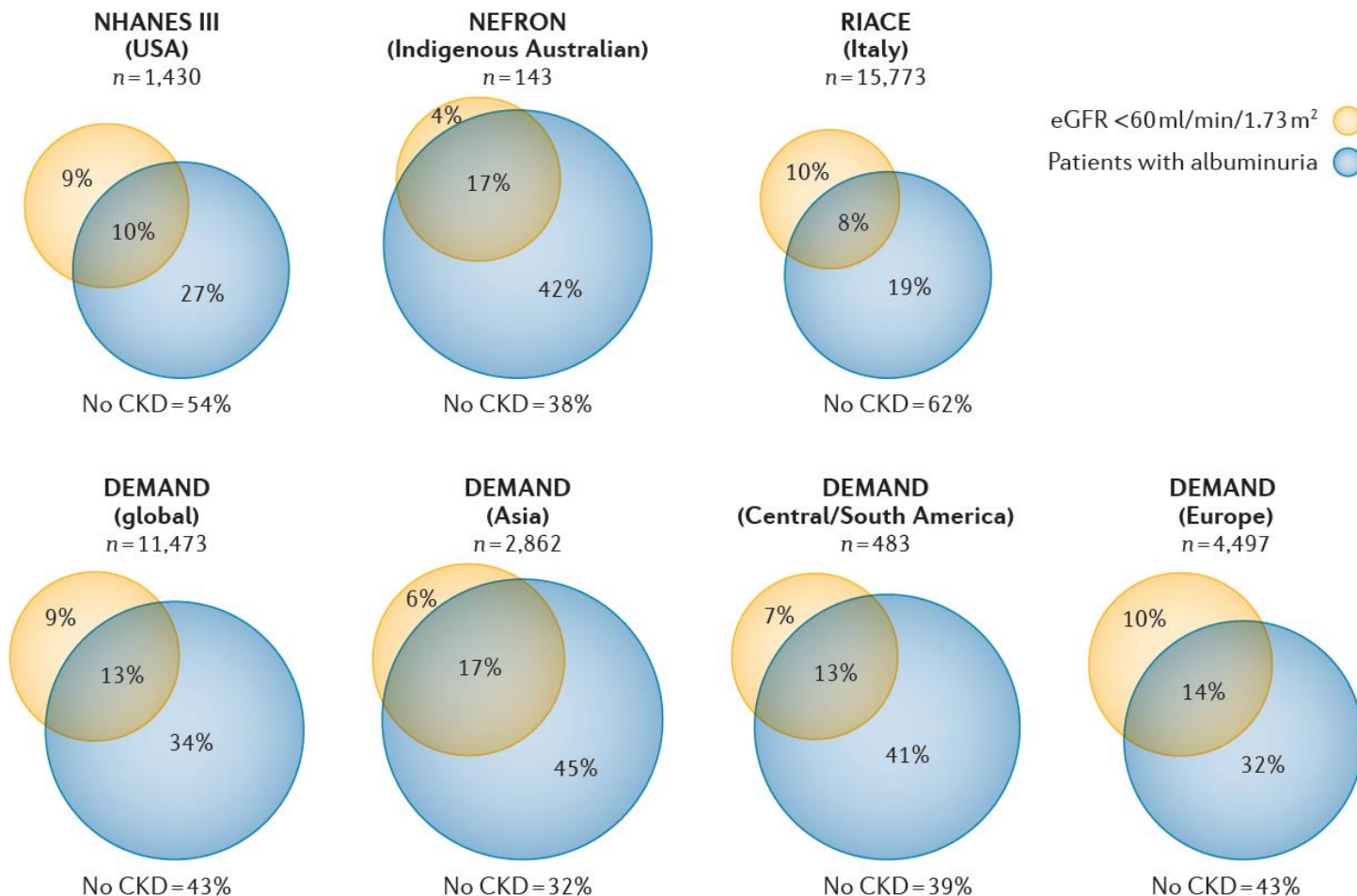
B. 20%

C. 30%

D. 50%

E. 75%

Prevalens av nefropati hos patienter med DM typ 2 i olika studier



Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, *et al.* Diabetic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*; 1: 15070EP–.

Centrum för diabetes

➤ **Behandlingsmål – HbA1c**

Patientfall. Maria, 65 år.

- Diabetes mellitus typ 2 sedan 2006 med multipla komplikationer.
- Kronisk ischemisk hjärtsjukdom, hjärtinfarkter med PCI x 2, 2014 och 2017.
- Kronisk njursvikt stadium 3 på basis av nefroskleros och diabetesnefropati (eGFR 40 ml/min, u-Alb/Krea 24 g/mol)
- Hypertoni, hyperlipidemi
- Längd 168 cm, vikt 90 Kg, BMI 32.

Patientfall. Maria, 65 år.

- Läkemedelslista:
 - Metformin 500mg 2+0+2
 - Glimepirid 4mg x1
 - Insulatard 14E till natten
 - Enalapril 20mg x1
 - Atorvastatin 40mg x1
 - Metoprolol 100mg x1
 - Trombyl 75mg x1

Mål HbA1c för Maria?

(65 år, DM typ 2 diagnos 2006, IHD, CKD 3, mikroalbuminuri)

A. < 50 mmol/mol

B. < 55 mmol/mol

C. < 60 mmol/mol

D. < 65 mmol/mol

E. < 70 mmol/mol

Målsättning för blodsockerkontroll/HbA_{1c}

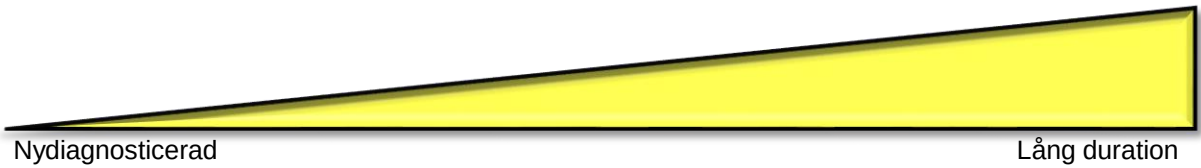
– faktorer att väga samman...



Risk med ev. hypoglykemi,
andra oönskade händelser



Diabetesduration



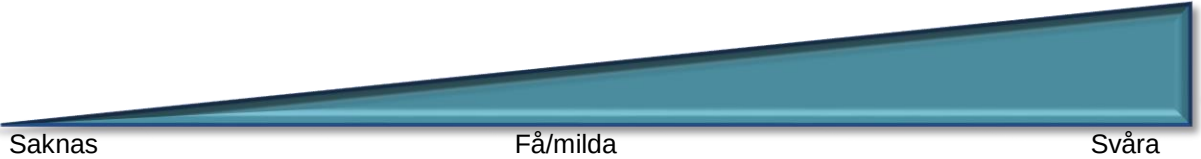
Förväntad återstående
livslängd



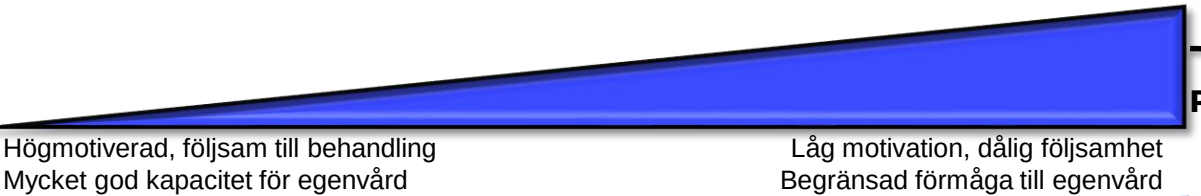
Viktiga andra sjukdomar



Kända kärlkomplikationer



Patientens inställning till
behandling och förväntad
kapacitet till egenvård



Resurser, support/stöd



Faktorer
som
vanligen
inte är
möjliga
att
påverka

Potentiellt
påverk-
bara
faktorer

Tabell II. Målvärden för glukoskontroll

Rekommendationsklass/evidensgrad avser föreslaget HbA1c-intervall för respektive patientgrupp och är baserat på en sammantagen bedömning av effekten på mikro- och makrovaskulär sjukdom. Det saknas evidens för mer exakta målvärden i olika grupper.

Patient	HbA1c-mål (mmol/mol) Medel-P-glukos (mmol/l) <i>Rekommendationsklass/ evidensnivå</i>	Kommentar
Nydiagnostiserad patient (de första 5–10 åren). Optimal kontroll för att minimera risken för komplikationer. Hos patienter med längre duration och utan samsjuklighet kan nivåer < 52 också vara rimliga om detta kan nås utan läkemedelsbiverkningar och/eller hypoglykemier.	42–52 7–8,4 <i>Klass I/B</i>	Värden i det nedre intervallet (42–48 mmol/mol) bör eftersträvas hos patienter med: • lång förväntad överlevnad (50–55 år eller yngre vid diagnos) • avsaknad av manifest hjärt-kärlsjukdom • avsaknad av andra komplicerande faktorer/ samsjuklighet • behandling med läkemedel utan hypoglykemisk risk
Patient med längre, känd diabetesduration (> 10 år) och/eller problem att uppnå lägre målvärden på grund av biverkningar eller hypoglykemier.	53–69 8,5–10,9 <i>Klass I/A</i>	Värden i det övre intervallet är rimliga hos patienter med: • biologisk ålder över 80 år • allvarlig hypoglykemi-problematik • manifest hjärt-kärlsjukdom För mer information, se bakgrundsdokument Behandlingsmål och behandlingsstrategier med fokus på glukoskontroll och viktproblematik.
Skör patient	HbA1c-mål bör inte användas <i>Klass I/C</i>	Vid svår kronisk sjukdom, hög ålder eller kort förväntad överlevnad bör behandlingen inriktas på att undvika symptom på hyper- respektive hypoglykemi och malnutrition.

Managing hyperglycaemia in patients with diabetes and diabetic nephropathy-chronic kidney disease

Summary of recommendations

2018

Type 2 diabetes	48–58 mmol/mol (6.5–7.5%)	For the majority of patients who are aged <40 years, or have CKD stages 1–2 (no basis to aim for <52 mmol/mol (6.9%) unless the patient is aged <40 years and has CKD stages 1–2)
	52–58 mmol/mol (6.9–7.5%)	For those with CKD stages 3–4 this target may be appropriate with a GLP-1–SGLT-2 inhibitor-based treatment regime without insulin
	58–68 mmol/mol (7.5–8.5 %)	For those with CKD stages 3–4 proteinuria who are on an insulin-based regime, and those with CKD stage 5 who are on dialysis

Patientfall. Maria, 65 år.

➤ Glukoskurva :

➤ Dag 1: 7.2 - 9.5 - 7.7 - 10.5 - 7.2 - 9.3

➤ Dag 2: 7.8 – 10.5 – 9.2 – 12.8 – 8.8 – 9.5

➤ Dag 3: 6.5 – 7.5 – 6.8 – 8.2 – 7.2 – 9.0

➤ Genomsnittligt glukosvärde: 8,62 mmol/L

➤ HbA1c 72 mmol/mol

➤ Vilket motsvarar ett medelvärde för blodsockret på ca 12 mmol/L

Vad är nästa steg här?

HbA1c som inte stämmer med kontrollerade glukosvärden. Patienten uppger att hon tar alla sina mediciner regelbundet.

- A. Intensifiera behandlingen för att HbA1c ligger över målvärdet**
- B. Behålla samma behandlingen för att glukosvärden ligger bra till**
- C. Kontrollera blodstatus och järnvärden**
- D. Konsultera diabetesspecialist**

Patientfall. Maria, 65 år.

- Blodstatus och järnvärden
 - Provsvaret tyder på järnbristanemi
- Järnbristanemi leder till falskt förhöjt HbA1c

Tillstånd som påverkar HbA_{1c}

- Felkällor

Inappropriately low HbA_{1c}

- Haemolysis
- Acute blood loss
- Blood transfusion
- Certain haemoglobinopathies
- Chronic liver disease
- Hypertriglyceridaemia

Inappropriately high HbA_{1c}

- Iron deficiency
- Vitamin B₁₂ deficiency
- Uraemia
- Hyperbilirubinaemia
- Alcoholism

Variable effect on HbA_{1c}

- Certain haemoglobinopathies
- Fetal haemoglobin
- Methaemoglobin

Patientfall. Maria, 65 år.

- Substitueras med järn
- HbA1c omkontrolleras efter 2 månader och ligger nu på 57 mmol/mol

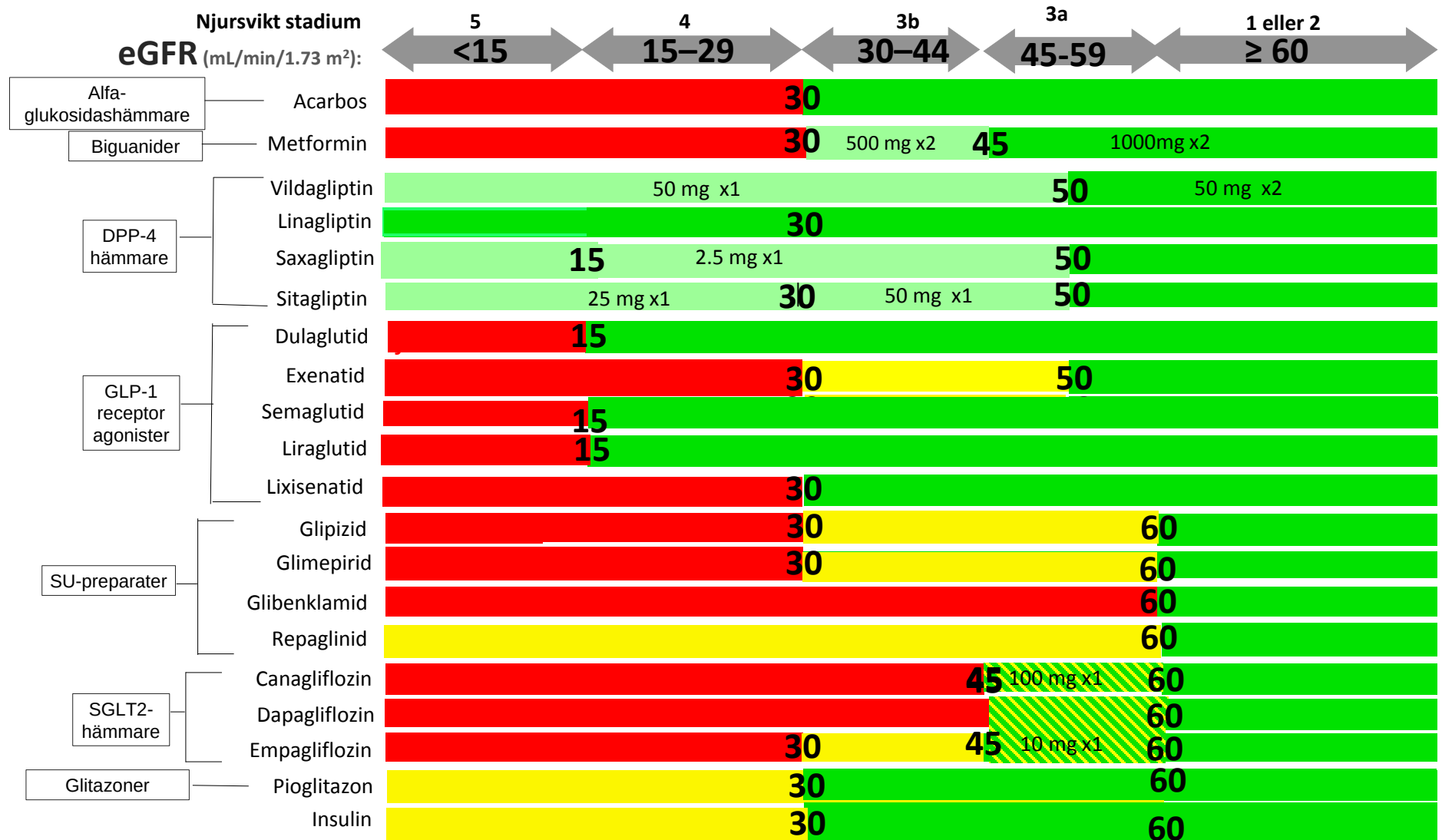
Behandlingsjustering för diabetesmediciner?

BMI 32, eGFR 40 ml/min, HbA1c 57 mmol/mol, Metformin 500mg 2+0+2, Glimepirid 4mgx1, Insulatard 14E till natten.

- A. Ändra ingenting. HbA1c är bra, inga hypoglykemier.
- B. Sänk Metformin till 1g, seponera Glimepirid och sätta in GLP1-agonister
- C. Sänk Metformin till 1g, seponera Glimepirid och sätta in SGLT2-hämmare
- D. Sänk Metformin till 1g, halvera Glimepirid och sätta in GLP1-agonister
- E. Sänk Metformin till 1g, halvera Glimepirid och sätta in SGLT2-hämmare

➤ **Behandlingsaspekter – Läkemedelsval**

Diabetesläkemedel och nedsatt njurfunktion



■ Använd andra preparater
 ■ Dosjustering krävs
 ■ Försiktighet
 ■ Ej nyinsättning
 ■ Ingen dosjustering krävs

2018

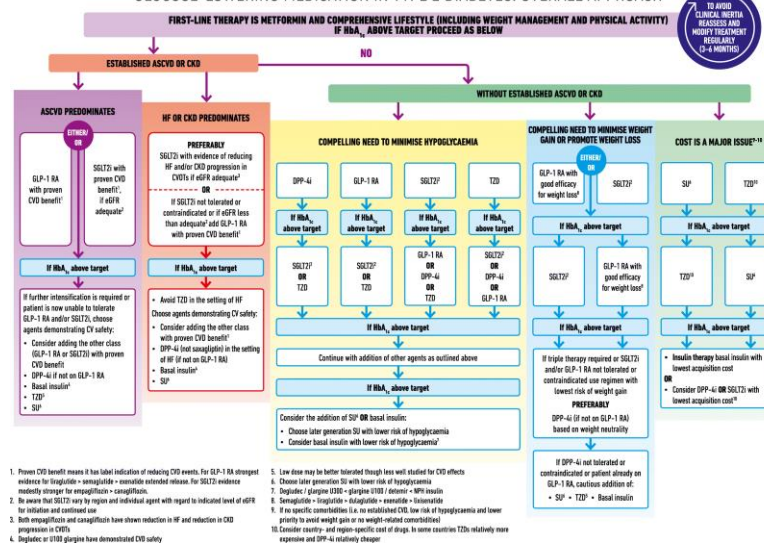
CONSENSUS REPORT



Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Melanie J. Davies^{1,2} • David A. D'Alessio³ • Judith Fradkin⁴ • Walter N. Kernan⁵ • Chantal Mathieu⁶ • Geltrude Mingrone^{7,8} • Peter Rossing^{9,10} • Apostolos Tsapas¹¹ • Deborah J. Wexler^{12,13} • John B. Buse¹⁴

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH



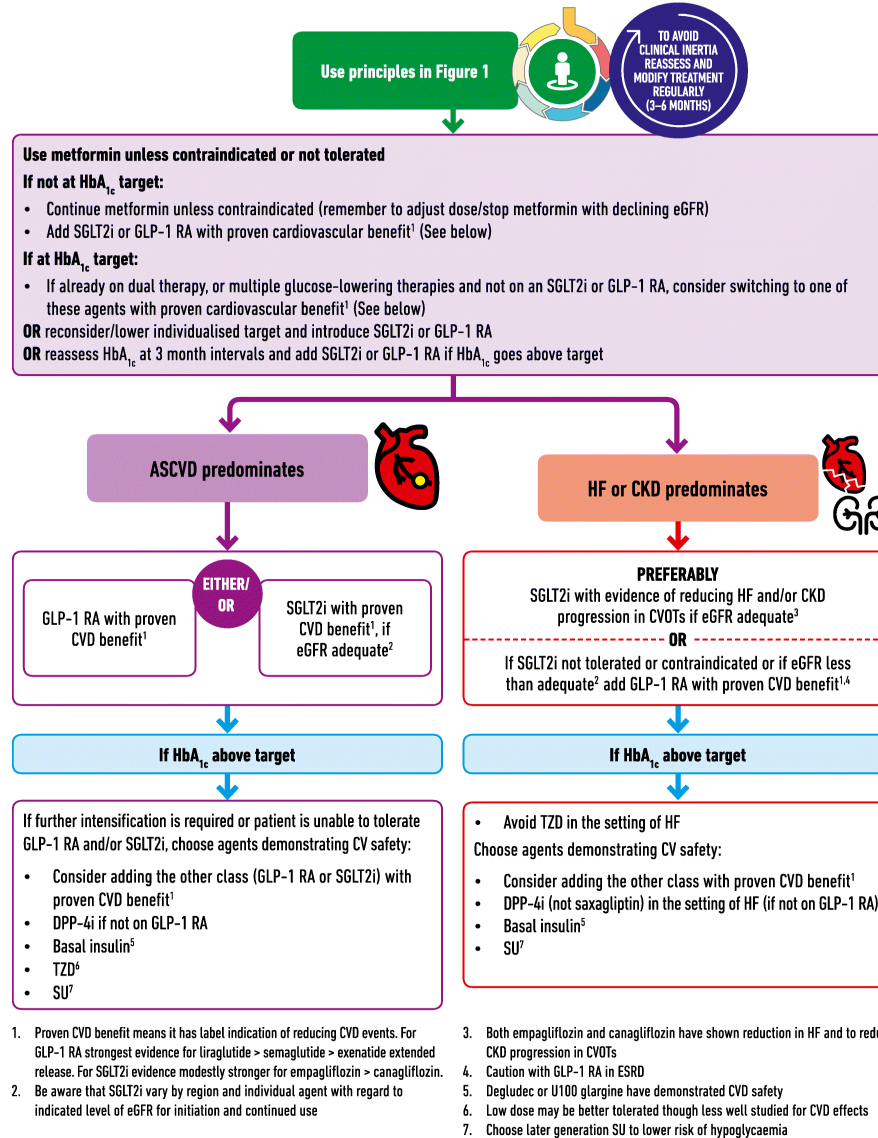
Centrum för diabetes



Karolinska
Institutet

Stockholms läns
landsting

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



Davies, M. J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*.

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN THOSE WITH ESTABLISHED ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (ASCVD) OR CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD)



Use principles in Figure 1



TO AVOID
CLINICAL INERTIA
REASSESS AND
MODIFY TREATMENT
REGULARLY
(3–6 MONTHS)

Use metformin unless contraindicated or not tolerated

If not at HbA_{1c} target:

- Continue metformin unless contraindicated (remember to adjust dose/stop metformin with declining eGFR)
- Add SGLT2i or GLP-1 RA with proven cardiovascular benefit¹ (See below)

If at HbA_{1c} target:

- If already on dual therapy, or multiple glucose-lowering therapies and not on an SGLT2i or GLP-1 RA, consider switching to one of these agents with proven cardiovascular benefit¹ (See below)

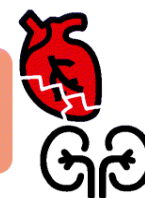
OR reconsider/lower individualised target and introduce SGLT2i or GLP-1 RA

OR reassess HbA_{1c} at 3 month intervals and add SGLT2i or GLP-1 RA if HbA_{1c} goes above target

ASCVD predominates



HF or CKD predominates



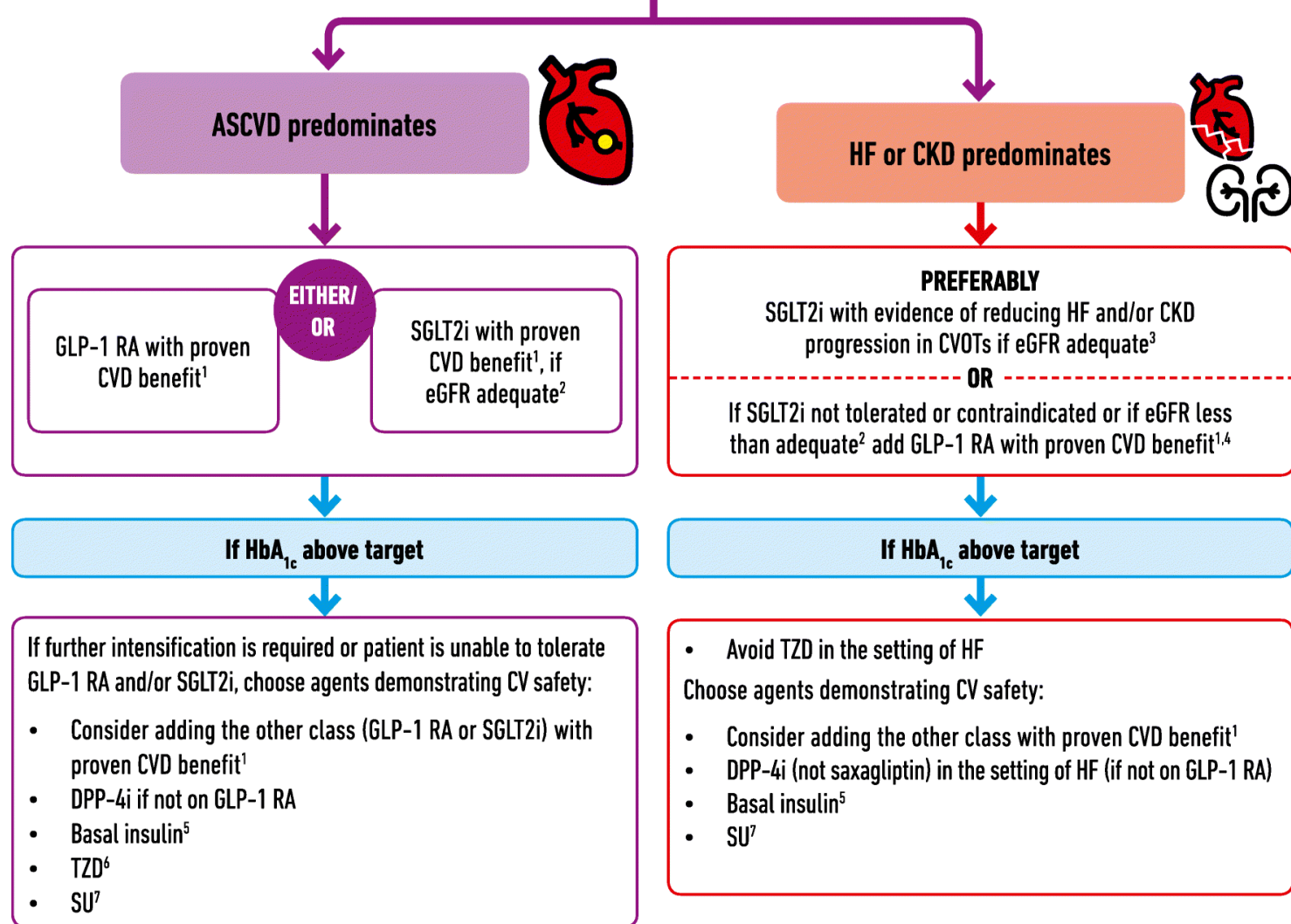
Davies, M. J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*.

Centrum för diabetes



**Karolinska
Institutet**

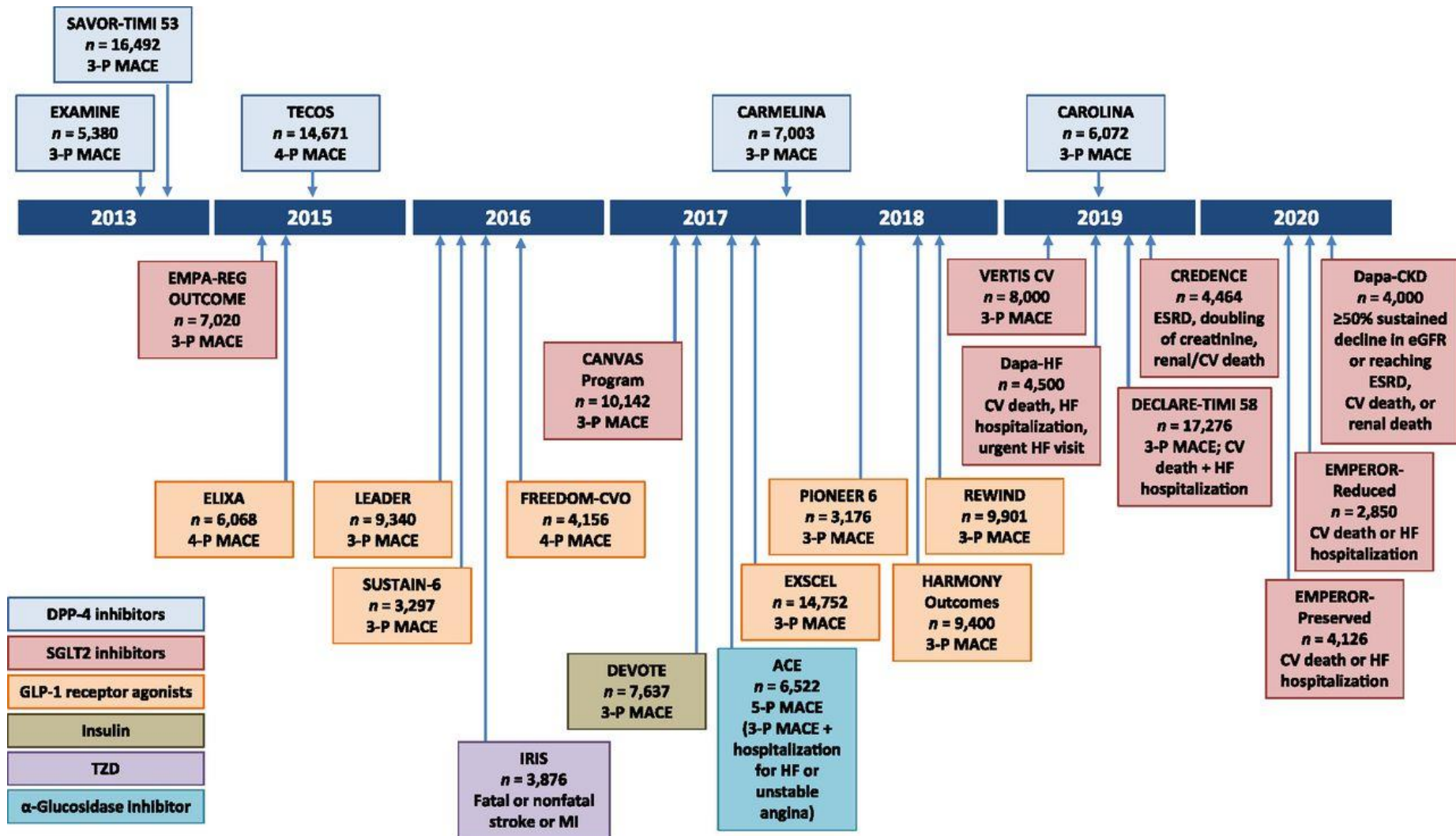
**Stockholms läns
landsting**



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use

3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and to reduce CKD progression in CVOTs
4. Caution with GLP-1 RA in ESRD
5. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety
6. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
7. Choose later generation SU to lower risk of hypoglycaemia

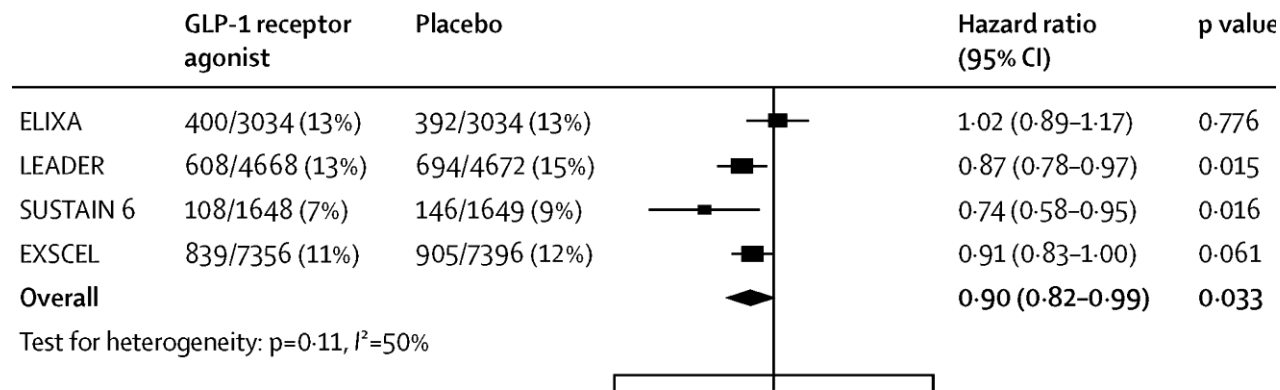
Kardiovaskulära säkerhetsstudier



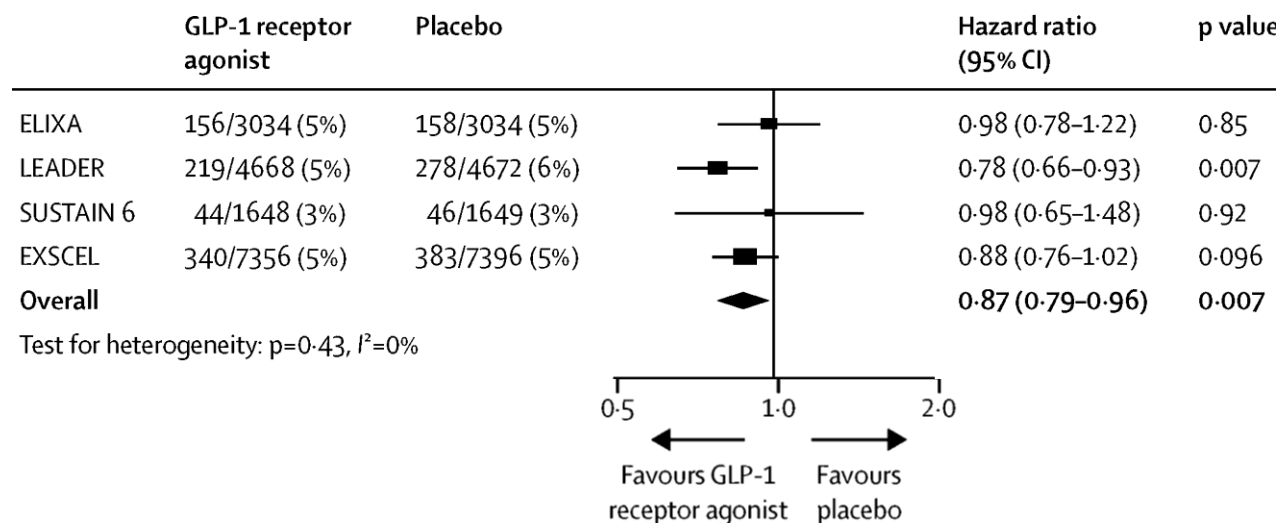
Cefalu, W. T., et al. (2018). "Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum." *Diabetes Care* 41(1): 14.

Sammanfattning av publicerade kardiovaskulära säkerhetsstudier på GLP-1 agonister

A Three-point MACE

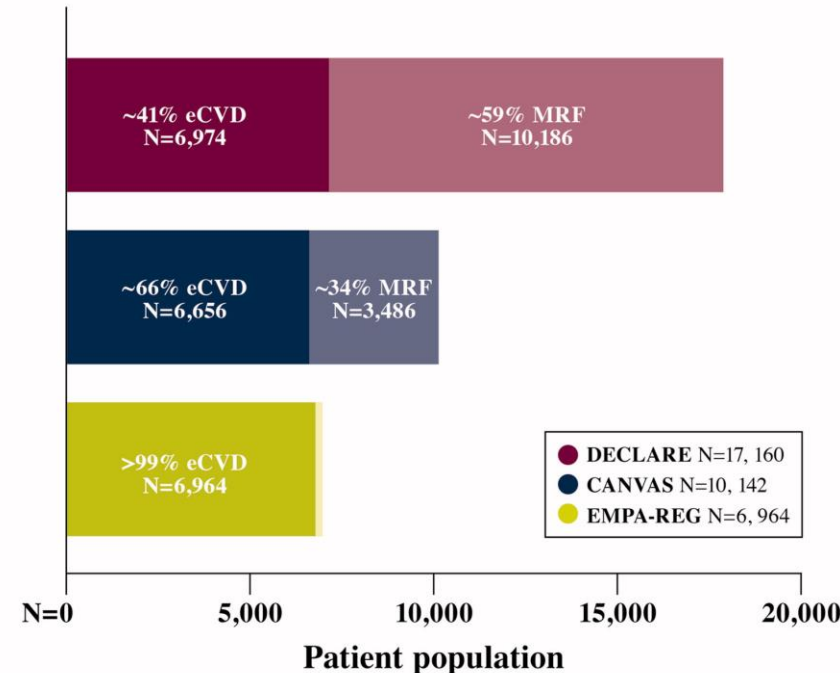
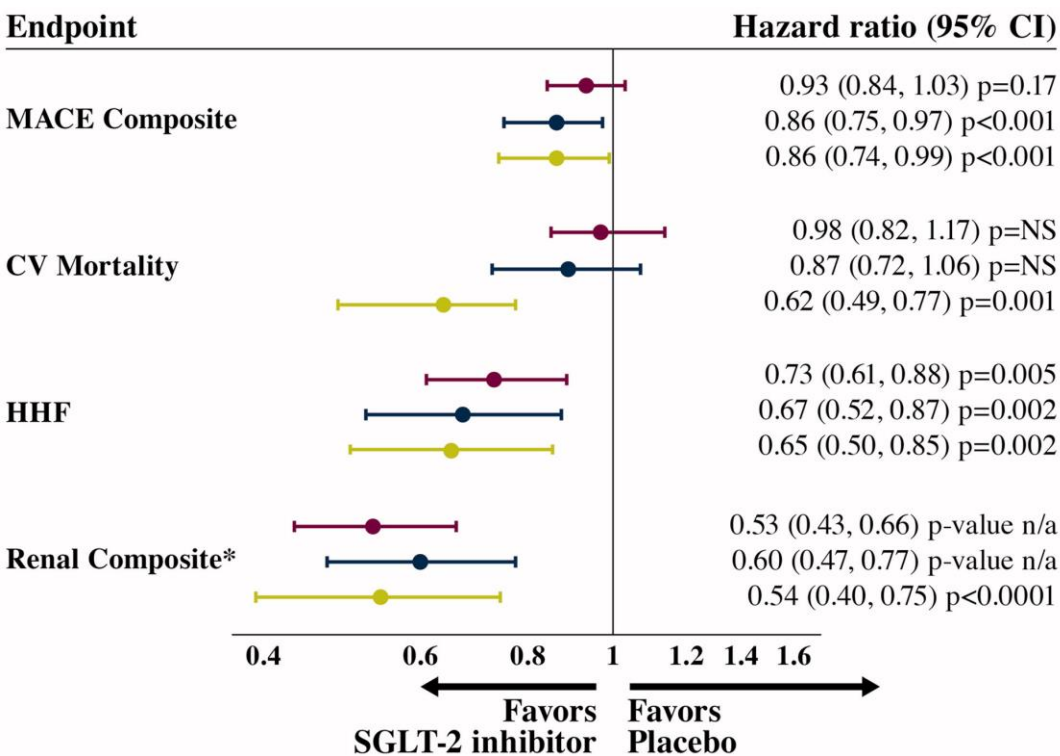


B Cardiovascular mortality



Bethel, M. A., et al. (2018). "Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(2): 105-113.

Sammanfattning av publicerade kardiovaskulära säkerhetsstudier på SGLT2-hämmare



Vincent Woo, Kim Connelly, Peter Lin & Philip McFarlane (2019): The role of sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors in heart failure and chronic kidney disease in type 2 diabetes, Current Medical Research and Opinion.

Centrum för diabetes



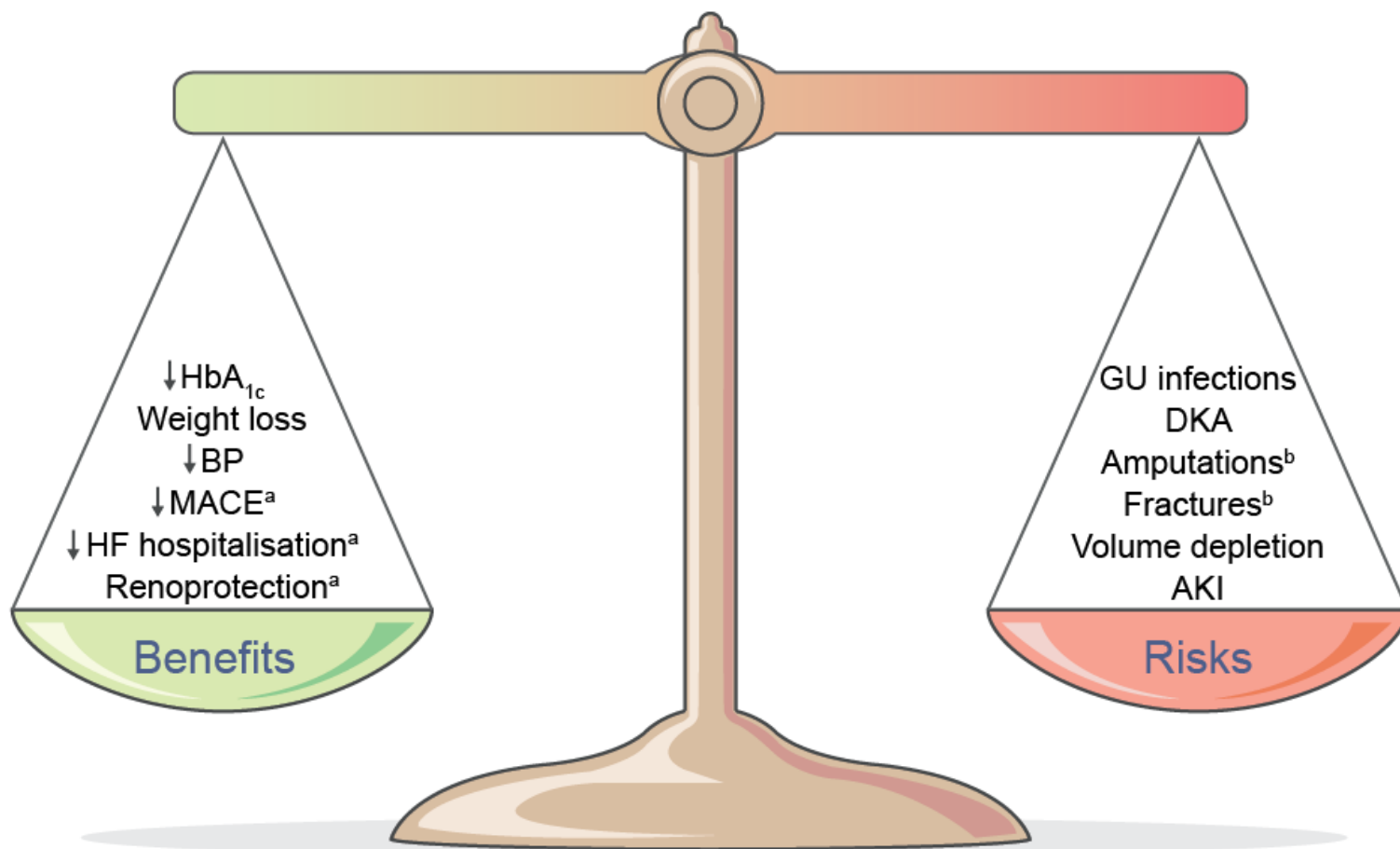
Karolinska
Institutet



Vinster och risker med SGLT-2 hämmare

^aEmpagliflozin, canagliflozin

^bCanagliflozin



Biverkningsrisker med SGLT2-hämmare (vs. GLP1-agonister)

Table 2 | Primary outcome analyses of association between use of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors compared with glucagon-like peptide 1 (GLP1) receptor agonists and risk of serious adverse events

Adverse event	SGLT2 inhibitors (n=17 213)		GLP1 receptor agonists (n=17 213)		Hazard ratio (95% CI)	Absolute risk difference (95% CI)
	No of events	No of events per 1000 patient years	No of events	No of events per 1000 patient years		
Lower limb amputation	40	2.7	22	1.1	2.32 (1.37 to 3.91)	1.5 (0.4 to 3.3)
Bone fracture	228	15.4	263	13.9	1.11 (0.93 to 1.33)	1.5 (-1.0 to 4.6)
Diabetic ketoacidosis	19	1.3	11	0.6	2.14 (1.01 to 4.52)	0.7 (0.0 to 2.0)
Acute kidney injury	34	2.3	62	3.2	0.69 (0.45 to 1.05)	-1.0 (-1.8 to 0.2)
Serious urinary tract infection	80	5.4	114	6.0	0.89 (0.67 to 1.19)	-0.7 (-2.0 to 1.1)
Venous thromboembolism	63	4.2	79	4.1	0.99 (0.71 to 1.38)	0.0 (-1.2 to 1.6)
Acute pancreatitis	20	1.3	23	1.2	1.16 (0.64 to 2.12)	0.2 (-0.4 to 1.3)

- Nordisk registerstudie (Sverige+Danmark)
- Propensity matched: SGLT2-hämmare vs. GLP1-agonister
- 60% Dapagliflozin, 39% Empagliflozin
- Signifikant högre risk för DKA och tåamputation med SGLT2 vs. GLP-1 MEN absolut risk är fortfarande låg

Ueda Peter, Svanström Henrik, Melbye Mads, Eliasson Björn, Svensson Ann-Marie, Franzén Stefan et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study *BMJ* 2018; 363 :k4365

Slutsatser från kardiovaskulära säkerhets studier på SGLT2-hämmare

- Reducering av risken för MACE (kardiovaskulär dödlighet, MI, stroke)
 - Bara på diabetiker med etablerad kardiovaskulär sjukdom
- Reducering av risken för inläggning för akut hjärtsvikt
 - Oberoende av närvaro av etablerad kardiovaskulär sjukdom
 - Oberoende av närvaro av hjärtsviktsdiagnos vid förskrivning
- Reducering av risken för progression av nefropati
 - Oberoende av närvaro av etablerad kardiovaskulär sjukdom

GLP-1 vs. SGLT-2

– Vilken preparat att prioritera?

Das, S. R., et al. (2018). "2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways." Journal of the American College of Cardiology 72(24): 3200-3223.

TABLE 11

Patient and Clinician Preferences and Priorities for Considering SGLT2 Inhibitors with Demonstrated CV Benefit Versus GLP-1RAs With Demonstrated CV Benefit

Consider Using an SGLT2 Inhibitor First When Patient and Clinician Priorities Include:

Reducing MACE and CV death

Preventing heart failure hospitalization

Reducing blood pressure

Orally administered therapies

Consider alternative agents if:

- Significant CKD*
- History of prior amputation, severe peripheral arterial disease, neuropathy, or diabetic foot ulcers (avoid canagliflozin)
- History of recurrent genital candidiasis
- History of diabetic ketoacidosis
- History of osteoporosis (avoid canagliflozin)

Consider Using a GLP-1RA First When Patient and Clinician Priorities Include:

Reducing MACE and CV death

Substantial weight loss

Once weekly (subcutaneous) dosing

Therapy when eGFR consistently <45 mL/min/1.73 m²*

Consider alternative agents if:

- Persistent nausea, even at low doses
- History of pancreatitis
- History of gastroparesis
- History of MEN2 or medullary thyroid cancer
- History of proliferative retinopathy (semaglutide)

*eGFR <45 mL/min/1.73 m² is currently a caution due to a decrease in glycemic efficacy (not due to safety), but SGLT2 inhibitors are currently being investigated for nephroprotection in these patients.

CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; DPP4 = dipeptidyl-peptidase 4; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP-RAs = glucagon-like peptide-1 receptor agonists; MACE = major adverse cardiovascular event; MEN2 = multiple endocrine neoplasia type 2; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2.

Sammanfattning - Läkemedel

- Metformin kan och bör användas om $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min}$.
- SU kan användas (Glimepirid, Glipizid) men bättre val finns.
- DPP4-hämmare kan användas vid alla grader av njursvikt. Dock något sämre effekt på HbA1c än de andra preparaten.
- SGLT2-hämmare och GLP-1 agonister bör prioriteras.
- GLP-1 agonister (de flesta) kan användas vid $\text{eGFR} > 15 \text{ ml/min}$ och SGLT2-hämmare vid $\text{eGFR} > 45 \text{ ml/min}$ (för tillfället).
- Vad gäller kardioprotektion (MACE) liknande siffror för GLP-1 och SGLT2-h. SGLT2-h har starkaste data på njurprotektion samt även sänker risken för inläggning för akut hjärtsvikt.
- Gissning om framtiden: SGLT2-hämmare får utökad indikation för njurprotektion, användning vid $\text{eGFR} > 30 \text{ ml/min}$, hjärtsviktsindikation.



Stockholms läns
landsting