

# Blodtryck och diabetes

Magnus Wijkman

Överläkare, adj. universitetslektor, docent

Medicinkliniken i Norrköping, Linköpings Universitet

[magnus.wijkman@liu.se](mailto:magnus.wijkman@liu.se)

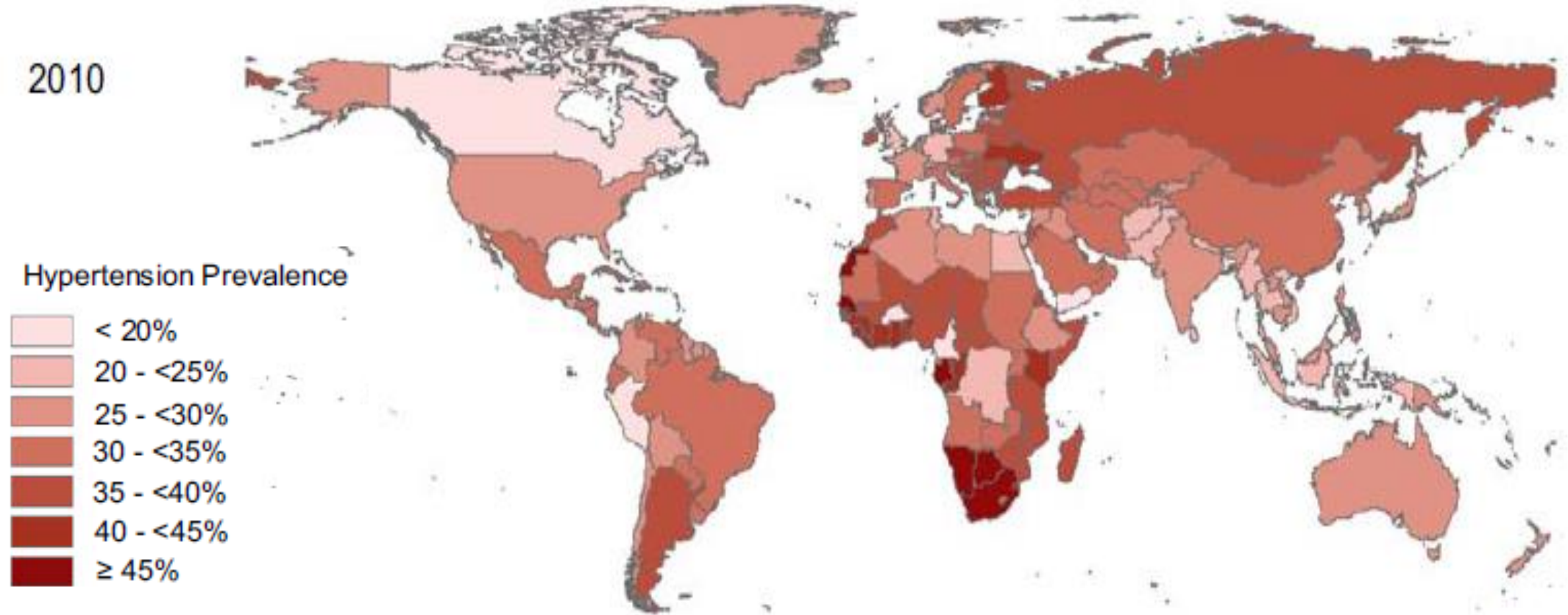
# Blodtryck och diabetes

---

- Varför är högt blodtryck så vanligt vid diabetes?
- När ska läkemedelsbehandling inledas, och vilket målvärde ska vi eftersträva?
- Hur ska vi mäta blodtrycket på ett korrekt sätt?
- Sjunker blodtrycket av diabetesläkemedel (GLP-1-RA, SGLT2i, NS-MRA) ?
- Vilka nya läkemedel mot högt blodtryck är på gång?

# Ungefär var tredje vuxen i världen hade hypertoni år 2010

---

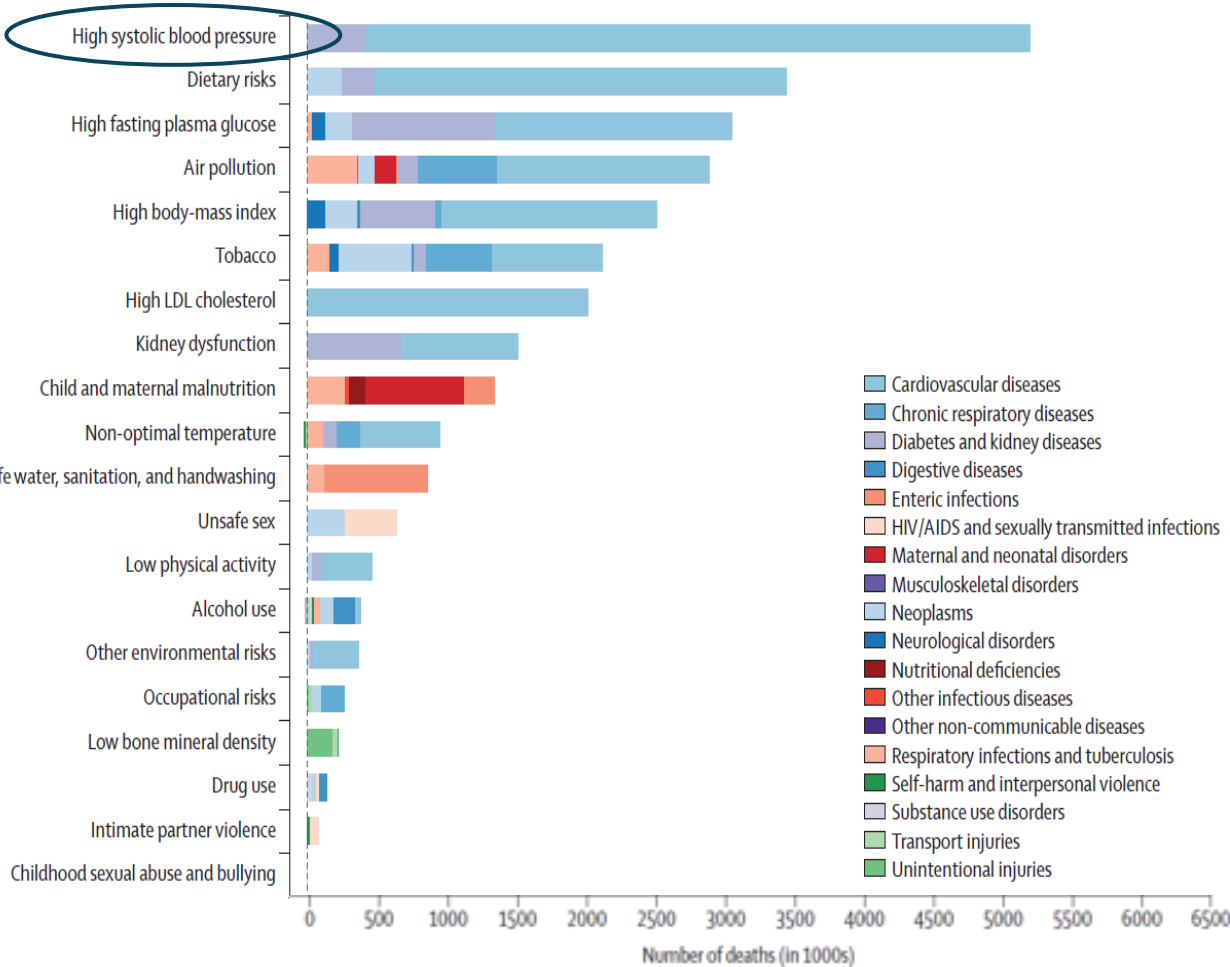


# Av förebyggbara riskfaktorer för död 2019, rankades hypertoni

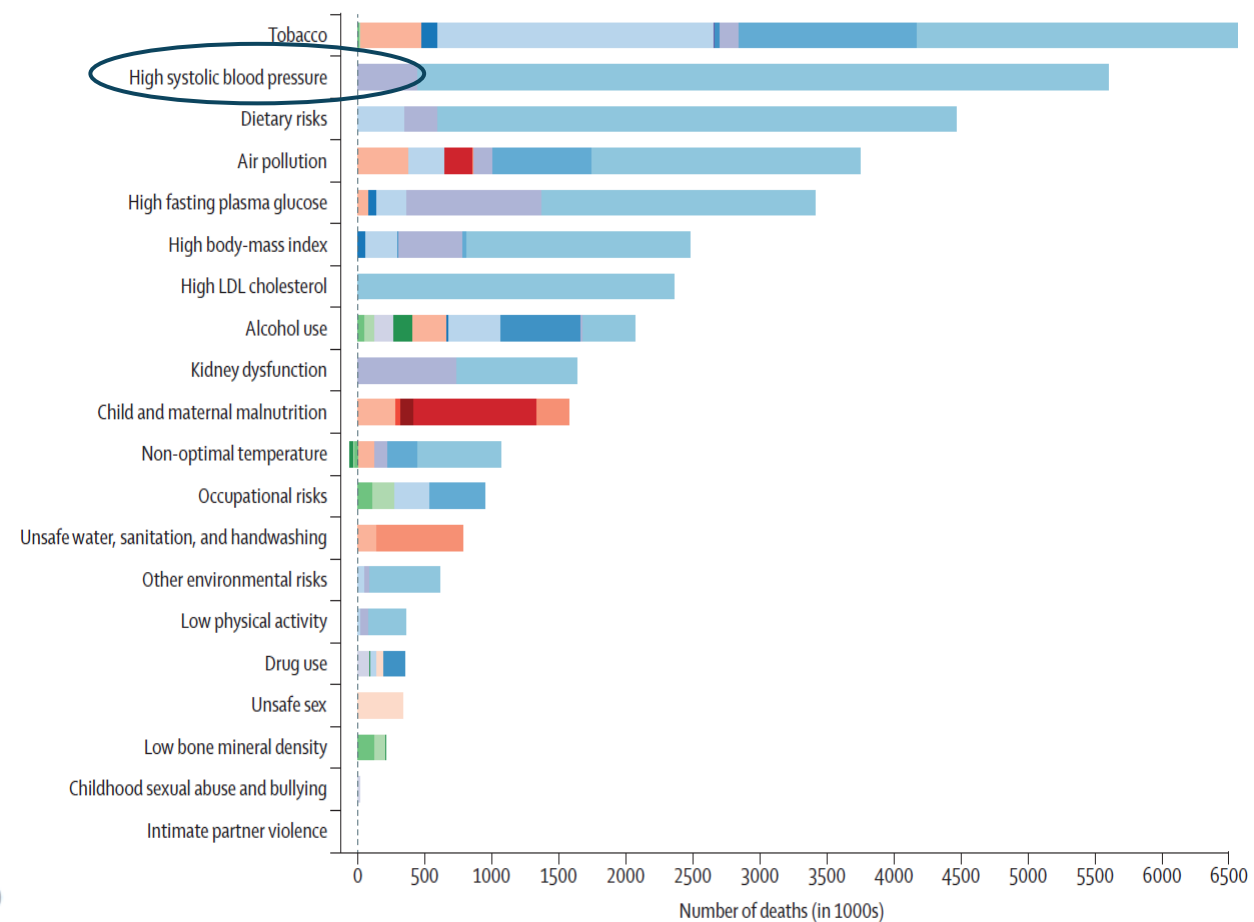
- nummer 1 hos kvinnor

- nummer 2 hos män

A Global attributable deaths from Level 2 risk factors for females in 2019



B Global attributable deaths from Level 2 risk factors for males in 2019



# Varför är hypertoni vanligt vid diabetes?

---

Typ 1-diabetes: nefropati

Typ 2-diabetes / metabolt syndrom:

- ökad aktivitet i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

- ökad aktivitet i sympatiska nervsystemet (SNS)

- ökad syntes av endotelin-1 (ET-1)

- ökad natriumretention i njuren












- minskad vasodilatation

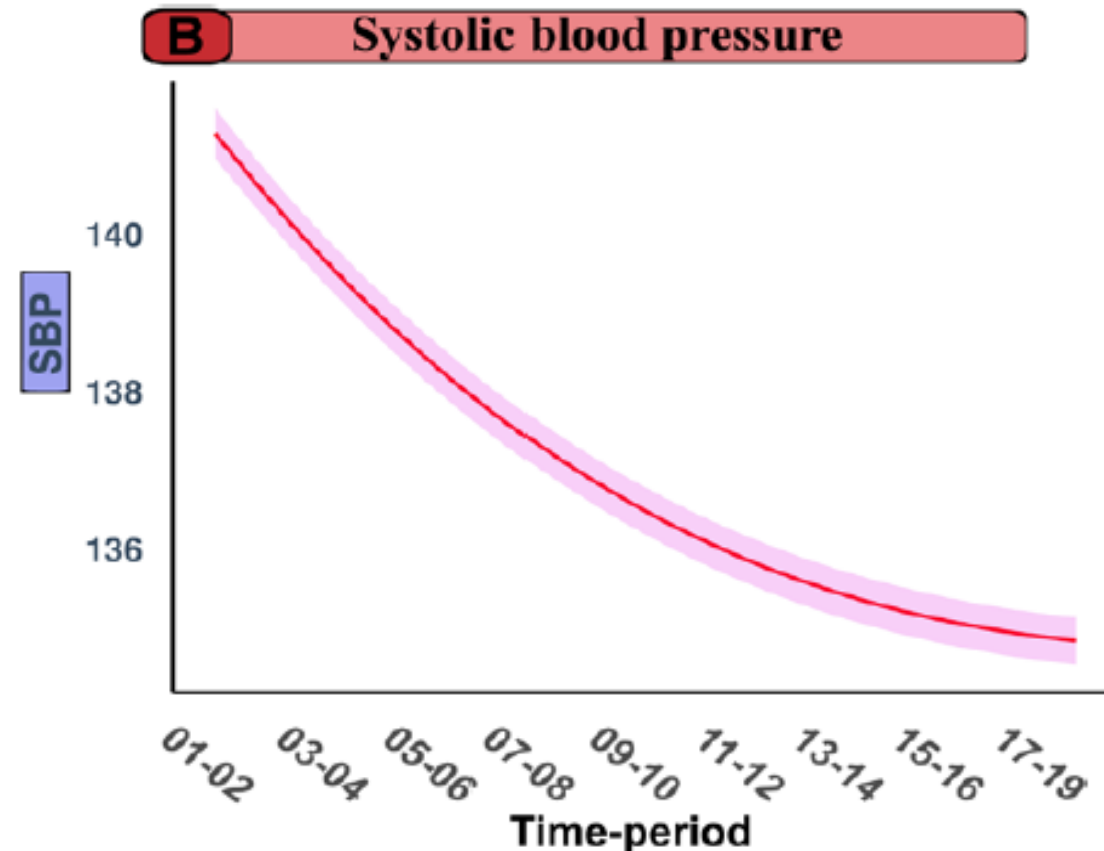
# Risk factors, mortality trends and cardiovascular diseases in people with Type 1 diabetes and controls: A Swedish observational cohort study

Sara Hallström,<sup>a,b\*</sup> Magnus Olof Wijkman,<sup>c</sup> Johnny Ludvigsson,<sup>d</sup> Per Ekman,<sup>e</sup> Marc Alan Pfeffer,<sup>f</sup> Hans Wedel,<sup>g</sup>  
Annika Rosengren,<sup>b</sup> and Marcus Lind<sup>a,b,h</sup>

Risk factor	Persons	2002–2004	2008–2010	2017–2019
Systolic blood pressure (mmHg)	All T1D	128.8 (15.7) <i>n</i> = 19,081	125.9 (13.5) <i>n</i> = 27,815	125.6 (12.6) <i>n</i> = 37,155
	T1D ≥45 years with cardiorenal disease	139.9 (16.2) <i>n</i> = 2492	134.9 (13.9) <i>n</i> = 5330	133.2 (12.5) <i>n</i> = 7939

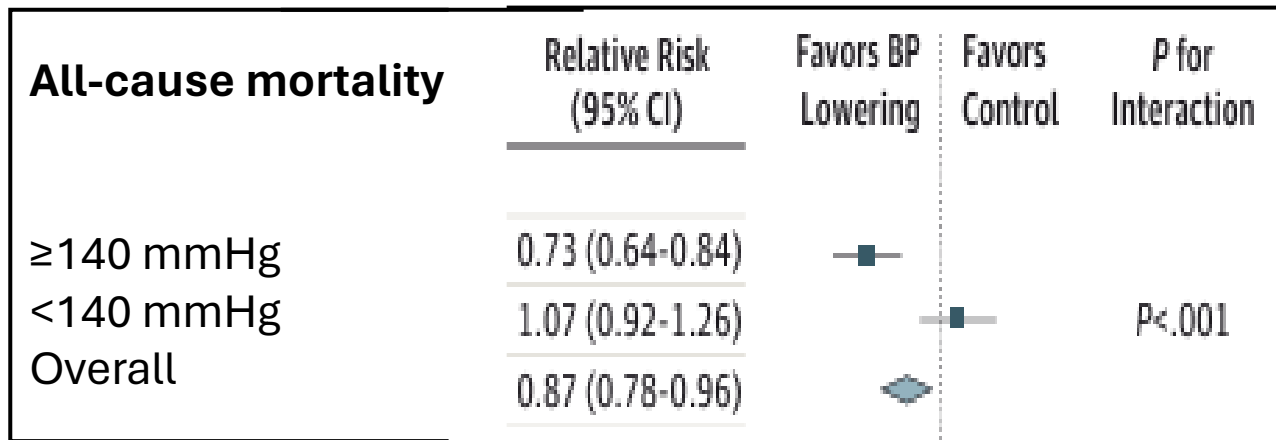
# Twenty Years of Cardiovascular Complications and Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Swedish Cohort Study

Naveed Sattar , MD; John McMurray , MD; Jan Borén , MD, PhD; Araz Rawshani, MD, PhD; Elmir Omerovic , MD, PhD; Niklas Berg , MD, PhD; Janita Halminen, MD; Kristoffer Skoglund , MD, PhD; Björn Eliasson , MD, PhD; Hertzal C. Gerstein , MD, MSc; Darren K. McGuire , MD, MHSc; Deepak Bhatt , MD, MPH; Aidin Rawshani , MD, PhD

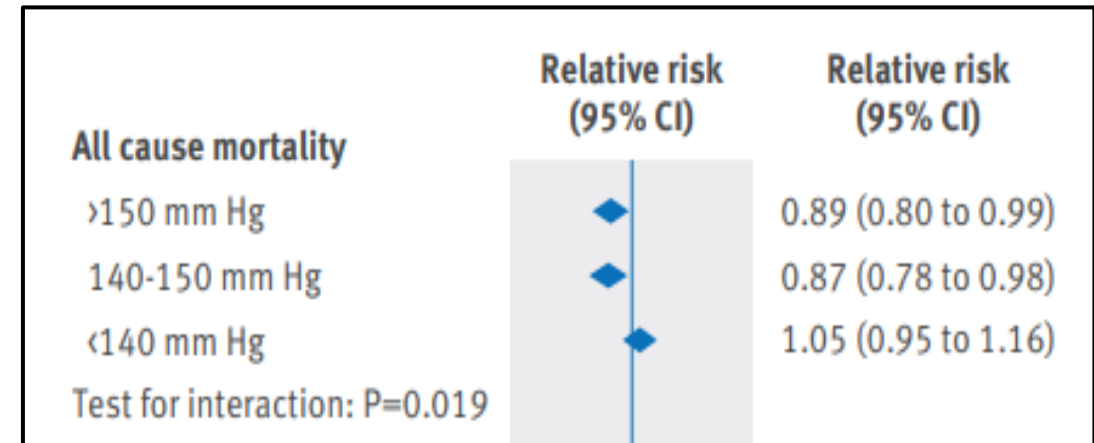


# Vid vilken blodtrycksnivå lönar det sig att inleda läkemedelsbehandling vid diabetes?

Emdin *et al.* 2015



Brunström *et al.* 2016

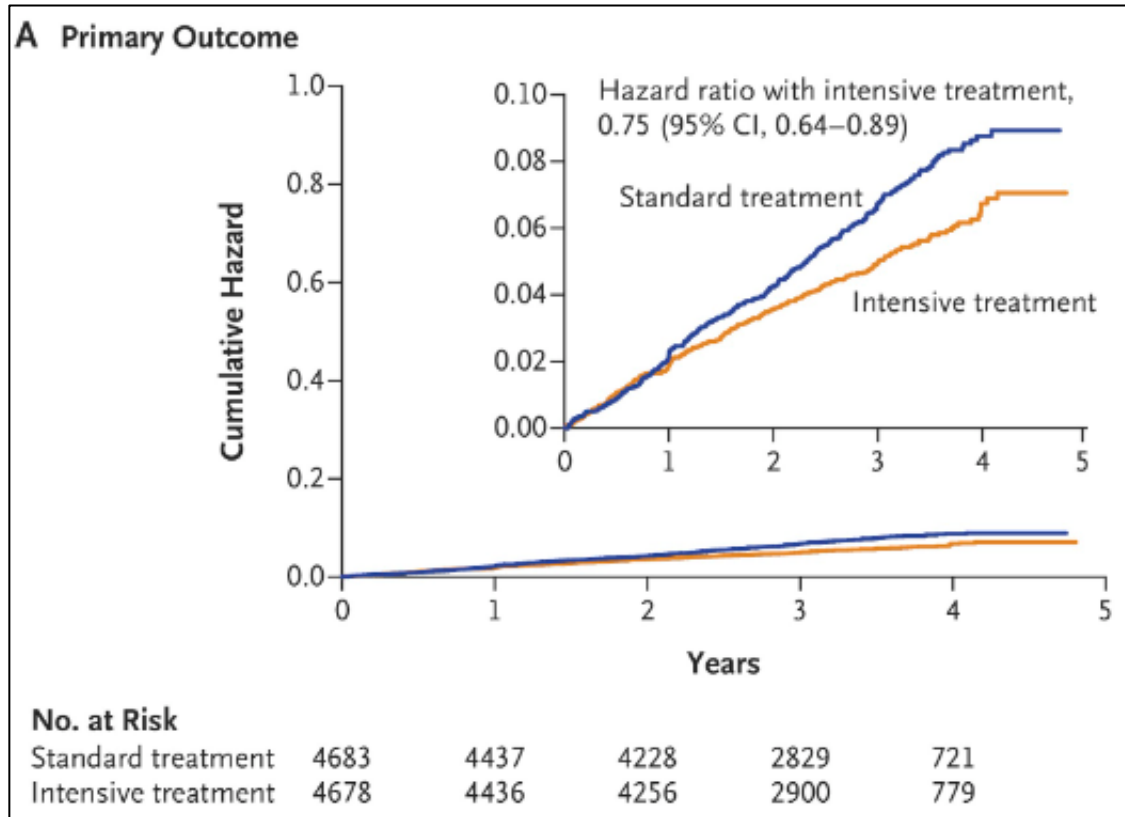


**Mortalitetsvinst av blodtrycksbehandling vid diabetes endast om SBP ≥140 mmHg innan behandlingen inleds**



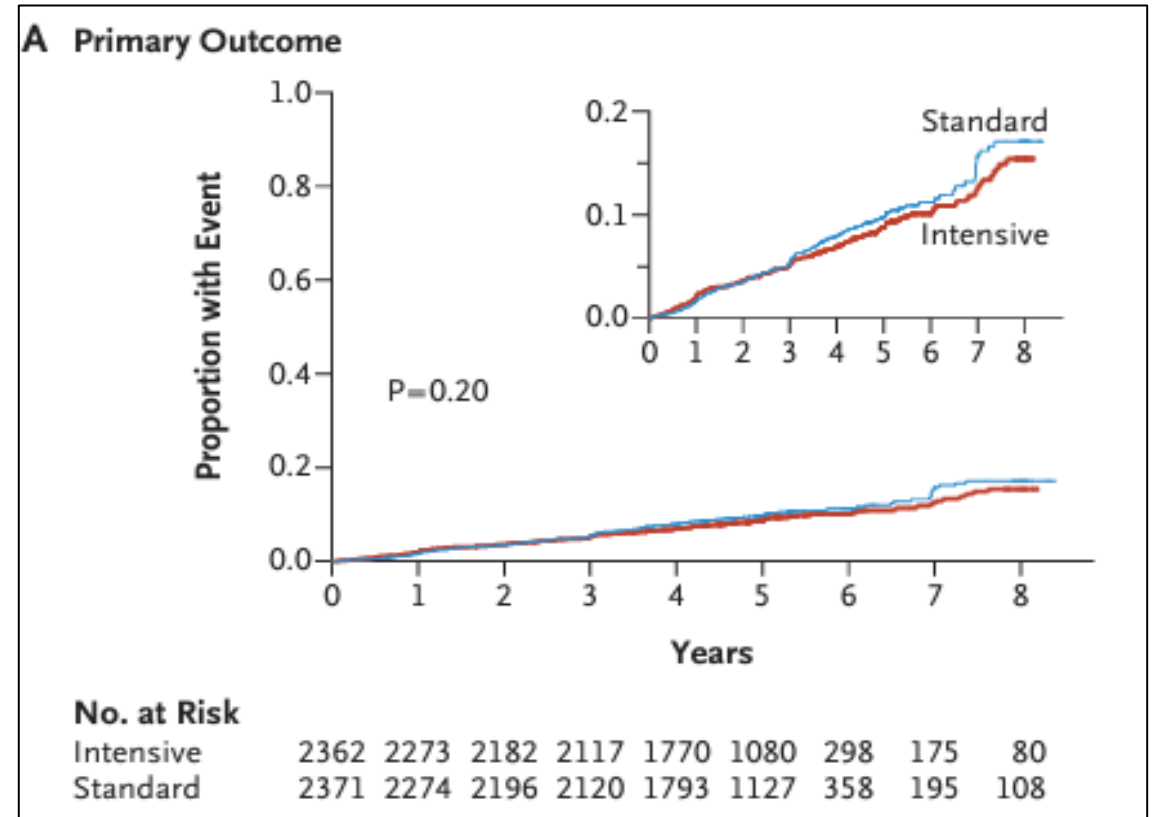
# Vilket målblodtryck är optimalt?

## SPRINT



**Patienter: SBP  $\geq$  130 mmHg och hög risk, EJ diabetes**  
**Mål: SBP <120 mmHg vs. SBP <140 mmHg**  
**Efter 1 år: 121 mmHg vs. 136 mmHg**

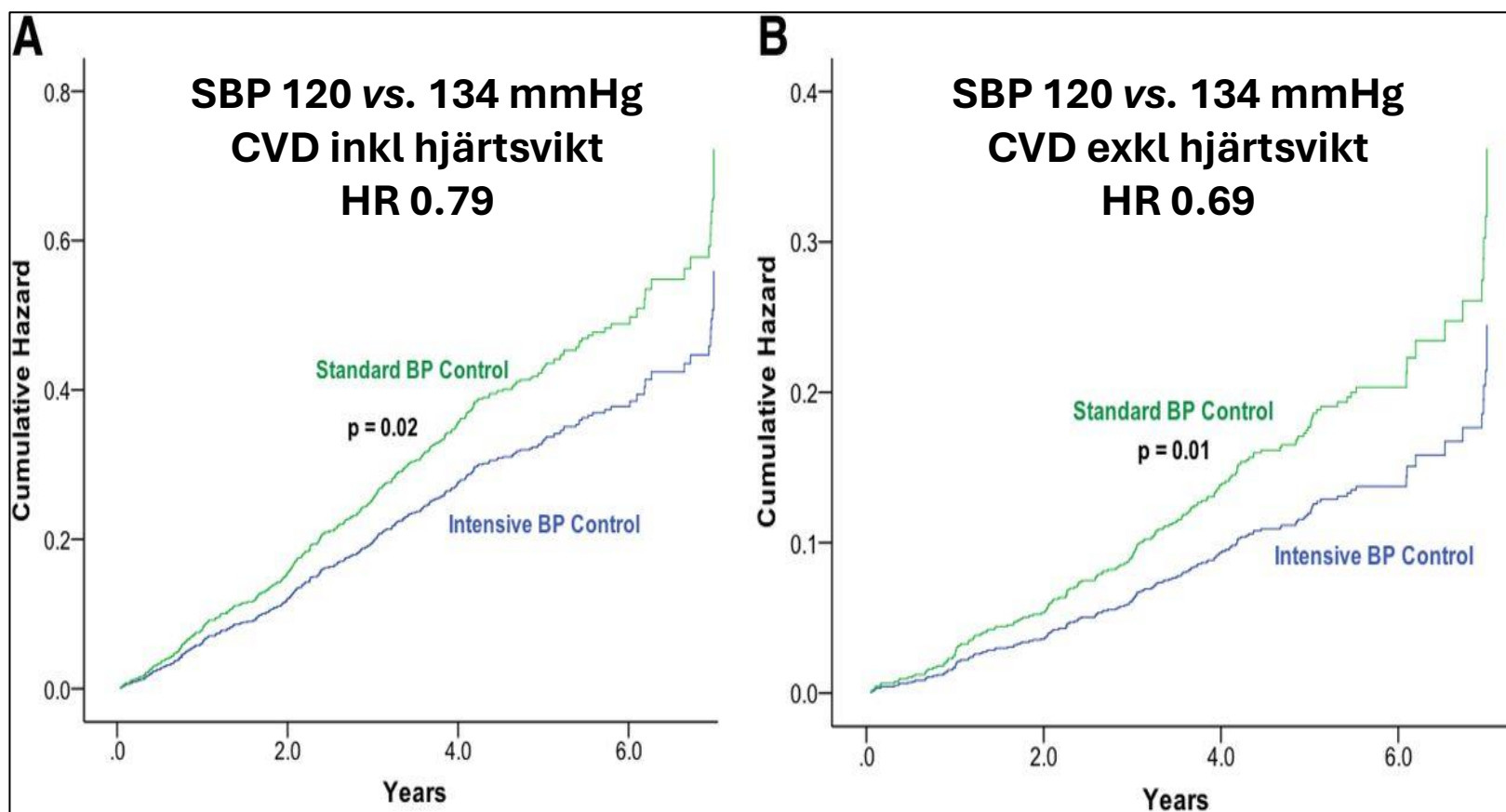
## ACCORD



**Patienter: SBP  $\geq$  130 mmHg och hög risk, OCH diabetes**  
**Mål: SBP <120 mmHg vs. SBP <140 mmHg**  
**Efter 1 år: 119 mmHg vs. 134 mmHg**

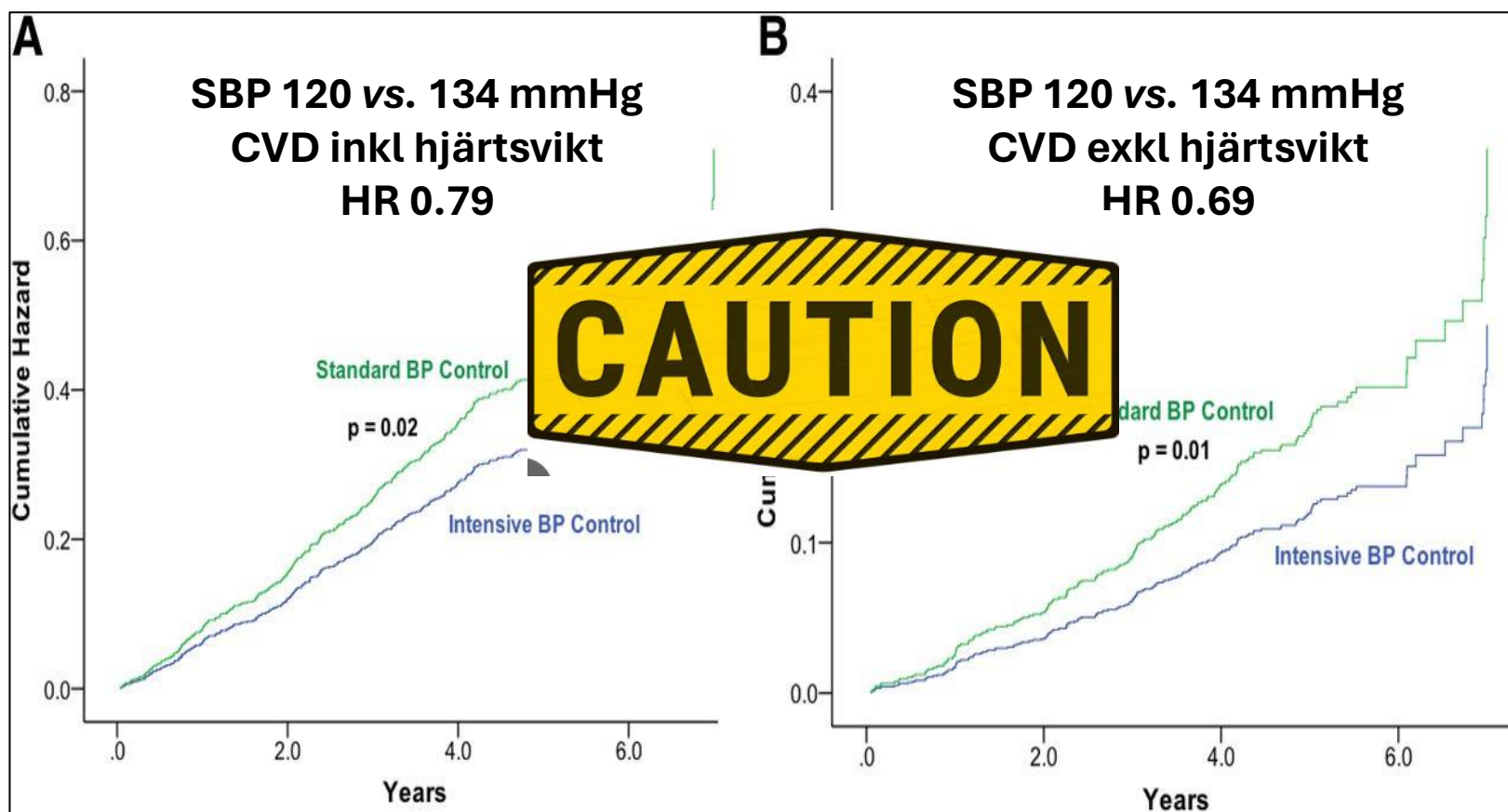
## Vad händer om man från ACCORD

- handplockar 2592 "SPRINT-liknande" patienter, och
- tar bort de 1308 som fått "farligt intensiv glykemisk kontroll" ?

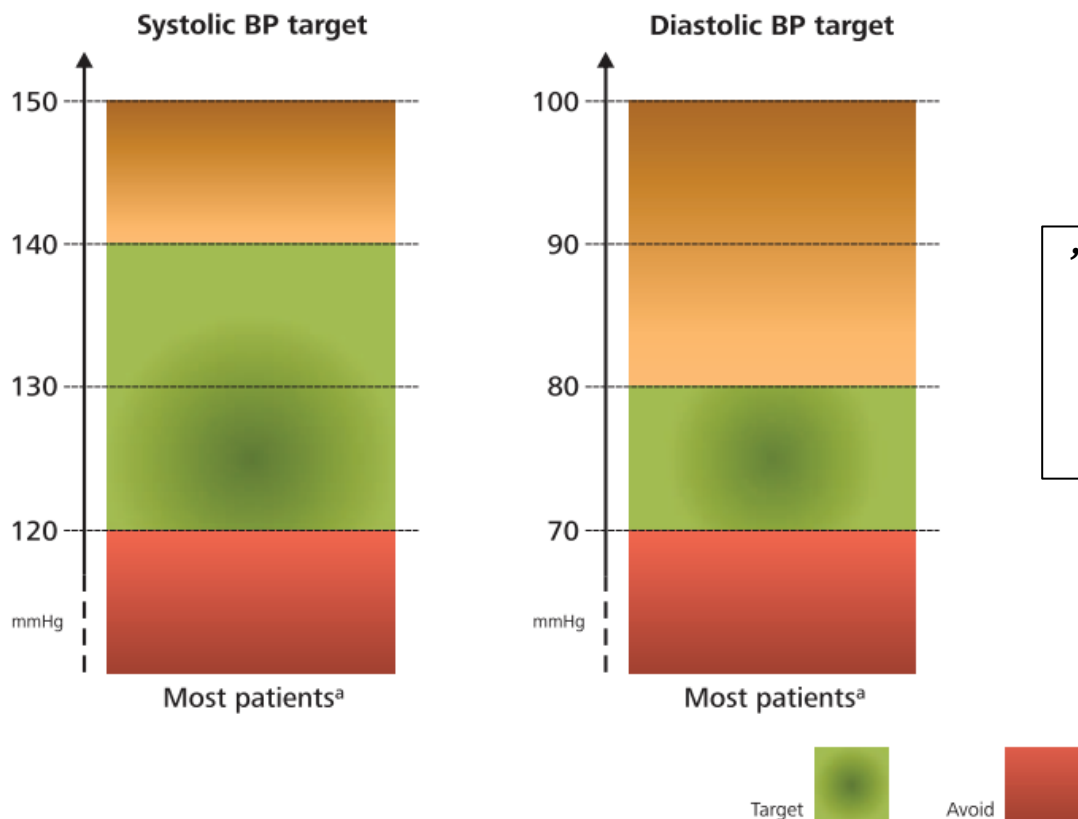


# Vad händer om man från ACCORD

- handplockar 2592 "SPRINT-liknande" patienter, och
- tar bort de 1308 som fått "farligt intensiv glykemisk kontroll" ?



Tröskelvärde för läkemedelsbehandling  $\geq 140/90$  mmHg  
Målvärde vid läkemedelsbehandling  $< 130/80$  mmHg  
Undvik att behandla till  $< 120/70$  mmHg

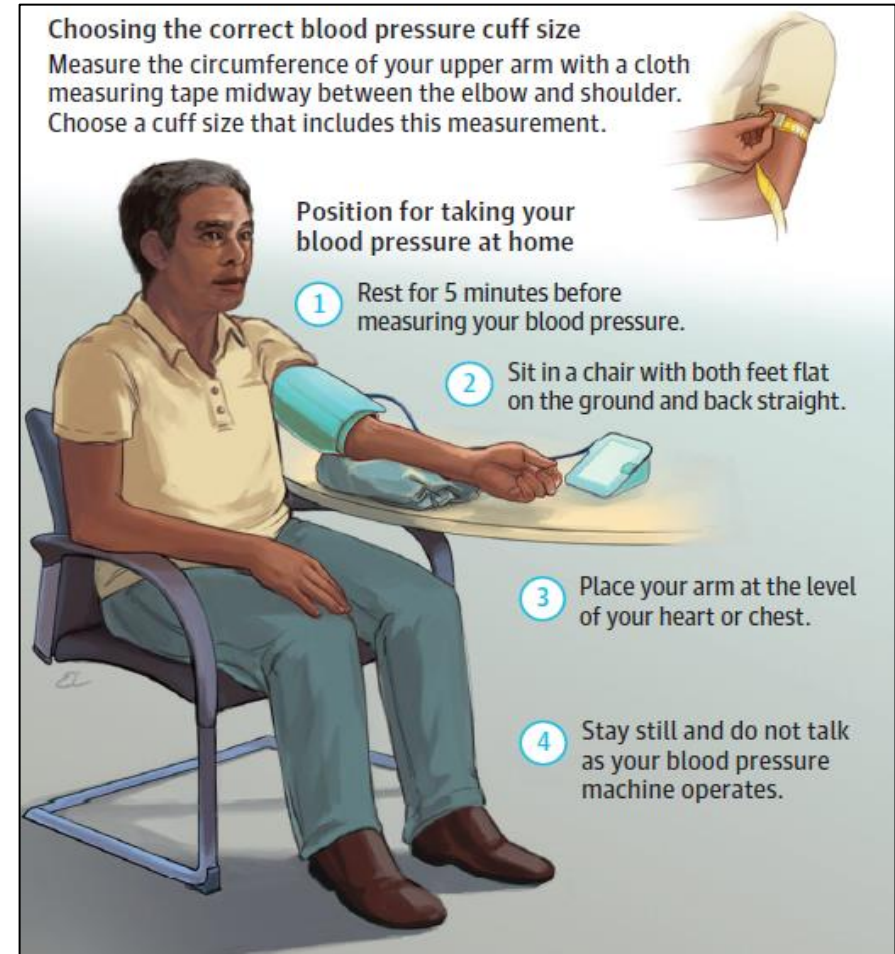
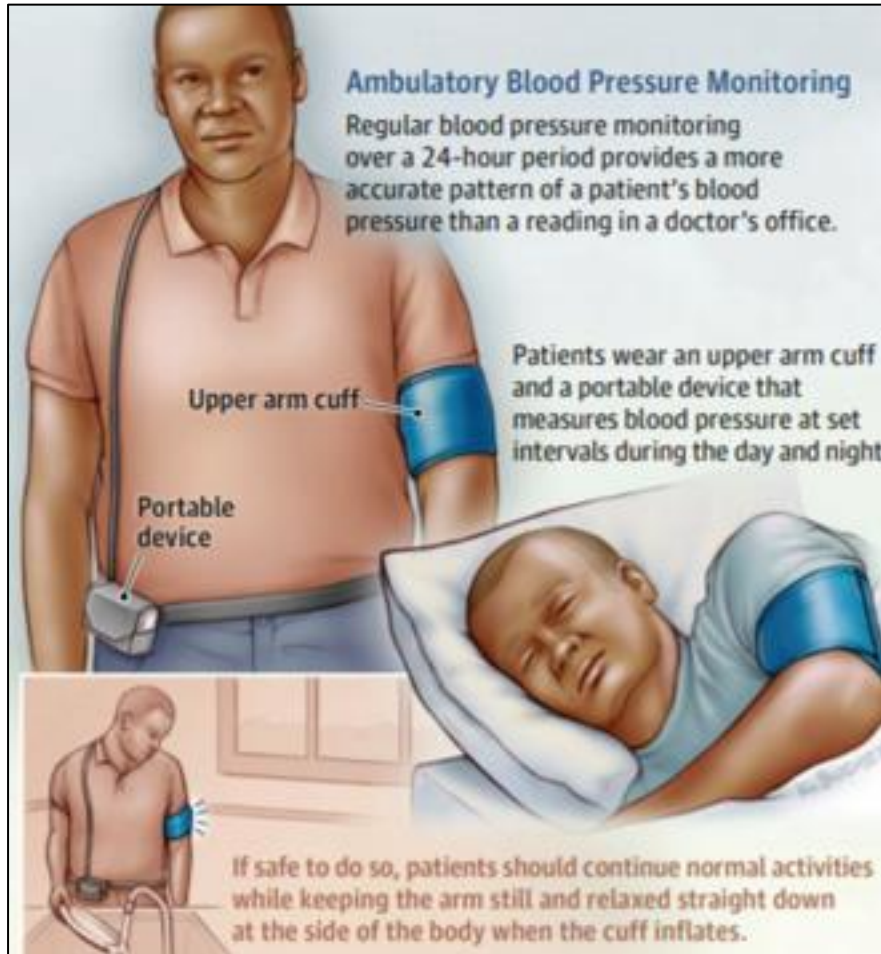


*"If target  $< 130/80$  mmHg cannot be obtained or is not tolerated, maintaining BP within the **130-139/80-89 mmHg** range **guarantees a sizeable degree of protection** compared to BP values 140/90 mmHg."*

# Två metoder för att undvika ”vit-rock-effekt”

## 24-timmars dygnsblodtryck

## Hemblodtryck



# Diagnostiska kriterier för hypertoni

---

Mottagningsblodtryck  $\geq 140 / 90$  mmHg

Hemblodtryck  $\geq 135 / 85$  mmHg

Ambulatoriskt blodtryck

24-timmars-snitt  $\geq 130 / 80$  mmHg

dag-delen  $\geq 135 / 85$  mmHg

natt-delen  $\geq 120 / 70$  mmHg

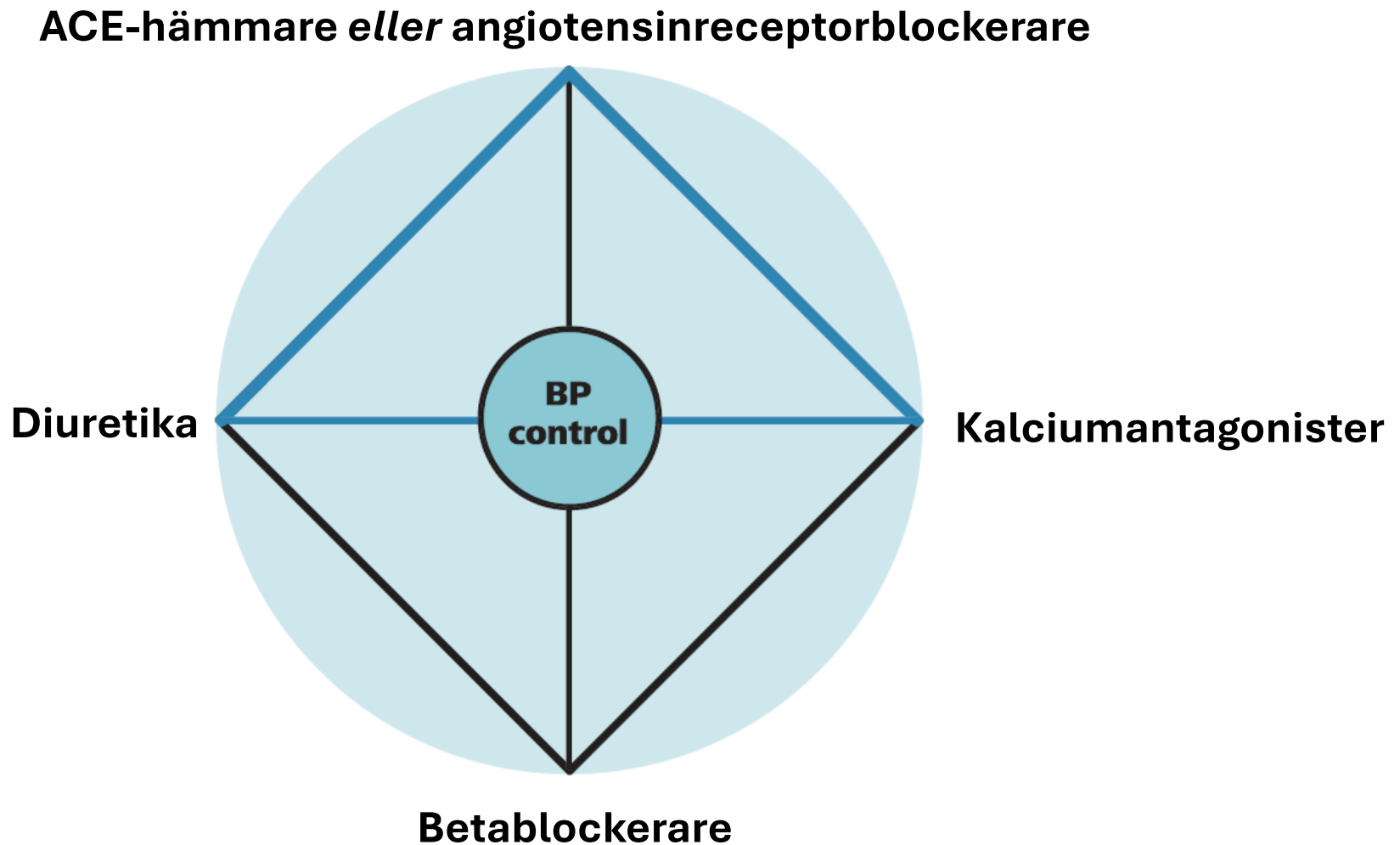
# Blodtrycksmätning utanför mottagningen

---

Mottagnings- blodtryck	Högt	Vitrock- hypertoni 15-20%	Hypertoni
	Lågt	Normotension	Maskerad hypertoni 10-20%
		Lågt	Högt
		Hemblodtryck eller 24-tim registrering	

# Vilka läkemedel rekommenderas vid hypertoni?

---





# Blodtrycks-effekter av GLP-1-RA och SGLT-2i i placebokontrollerade endpoint-studier vid T2D

GLP-1-RA	LEADER n=9340	SUSTAIN-6 n=3297	PIONEER n=3183	REWIND n=9901	EXSCEL n=14 752
Läkemedel	Liraglutid	Semaglutid	Semaglutid	Dulaglutid	Exenatid
Handelsnamn	Victoza	Ozempic	Rybelsus	Trulicity	Bydureon
SBP / DBP baseline	136/77 mmHg	136/77 mmHg	136/70 mmHg	137/78 mmHg	NR
Effekt på blodtrycket, vs placebo	1.2/0.6 mmHg lägre	SBP 1.3 mmHg lägre (0.5 mg) SBP 2.6 mmHg lägre (1.0 mg)	Sänkning 2.6/0.7 mmHg större	SBP 1.7 mmHg lägre	1.6/0.25 mmHg lägre
Uppföljningstid för blodtryck	36 månader	104 veckor	Final follow-up	Mixed model LSM	Mixed model LSM

SGLT-2i	EMPA-REG n=7020	DECLARE-TIMI 58 n=17 160	CANVAS n=10 142	CREDENCE n=4401
Läkemedel	Empagliflozin	Dapagliflozin	Canagliflozin	Canagliflozin
Handelsnamn	Jardiance	Forxiga	Invokana	Invokana
SBP / DBP baseline	136/77 mmHg	135/15 mmHg	137/78 mmHg	140/78 mmHg
Effekt på blodtrycket, vs placebo	Visas grafiskt SBP ≈ 3 mmHg ?	2.7/0.7 mmHg lägre	3.9/1.4 mmHg lägre	3.3/1.0 mmHg lägre
Uppföljningstid för blodtryck	Regression plot	Mixed models LSM	Mixed models LSM	Mixed models LSM

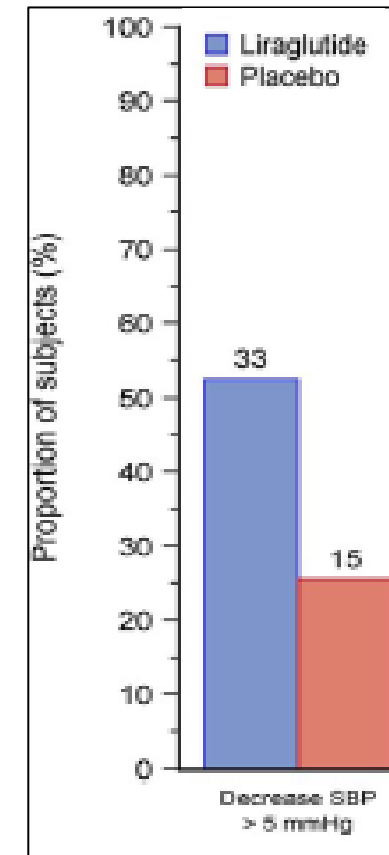
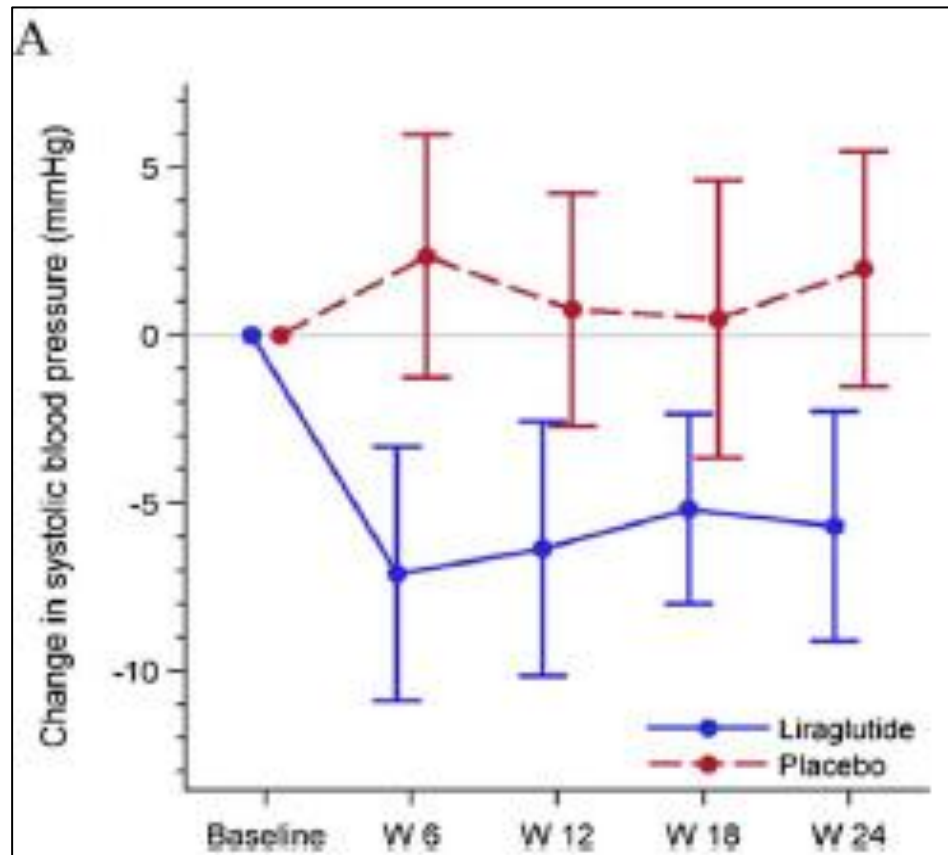
*N Engl J Med* 2016; **375**:311-22, *N Engl J Med* 2016;**375**:1834-44, *N Engl J Med* 2019;**381**:841-51, *Lancet* 2019; **394**: 121–30, *N Engl J Med* 2017;**377**:1228-39, *N Engl J Med* 2015;**373**:2117-28, *N Engl J Med* 2019;**380**:347-57, *N Engl J Med* 2017;**377**:644-57, *N Engl J Med* 2017;**377**:644-57, *N Engl J Med* 2019;**380**:2295-306.

# Blodtrycks-effekter av finerenon i placebo-kontrollerade endpointstudier vid T2D

	<b>FIDELIO</b> n=5734	<b>FIGARO</b> n=7437
<b>Läkemedel</b>	<b>Finerenon</b>	
<b>Handelsnamn</b>	<b>Kerendia</b>	
<b>SBP / DBP baseline</b>	<b>138/? mmHg</b>	<b>136/? mmHg</b>
<b>Effekt på blodtrycket, vs placebo</b>	<b>Sänkning SBP 1.2 mmHg större</b>	<b>Sänkning SBP 3 mmHg större</b>
<b>Uppföljningstid för blodtryck</b>	<b>12 månader</b>	<b>24 månader</b>

# Predictors and correlates of systolic blood pressure reduction with liraglutide treatment in patients with type 2 diabetes

Magnus O. Wijkman MD, PhD<sup>1,2</sup> | Mary Dena MD<sup>3</sup> | Sofia Dahlqvist<sup>4</sup> |  
Sheyda Sofizadeh RN<sup>4</sup> | Irl Hirsch MD<sup>5</sup> | Jaakko Tuomilehto MD, PhD<sup>6,7</sup> |  
Johan Mårtensson MD, PhD<sup>8</sup> | Ole Torffvit MD, PhD<sup>9</sup> | Henrik Imberg MSc<sup>10,11,12</sup>  
Aso Saeed MD, PhD<sup>13</sup> | Marcus Lind MD, PhD<sup>4,14</sup>



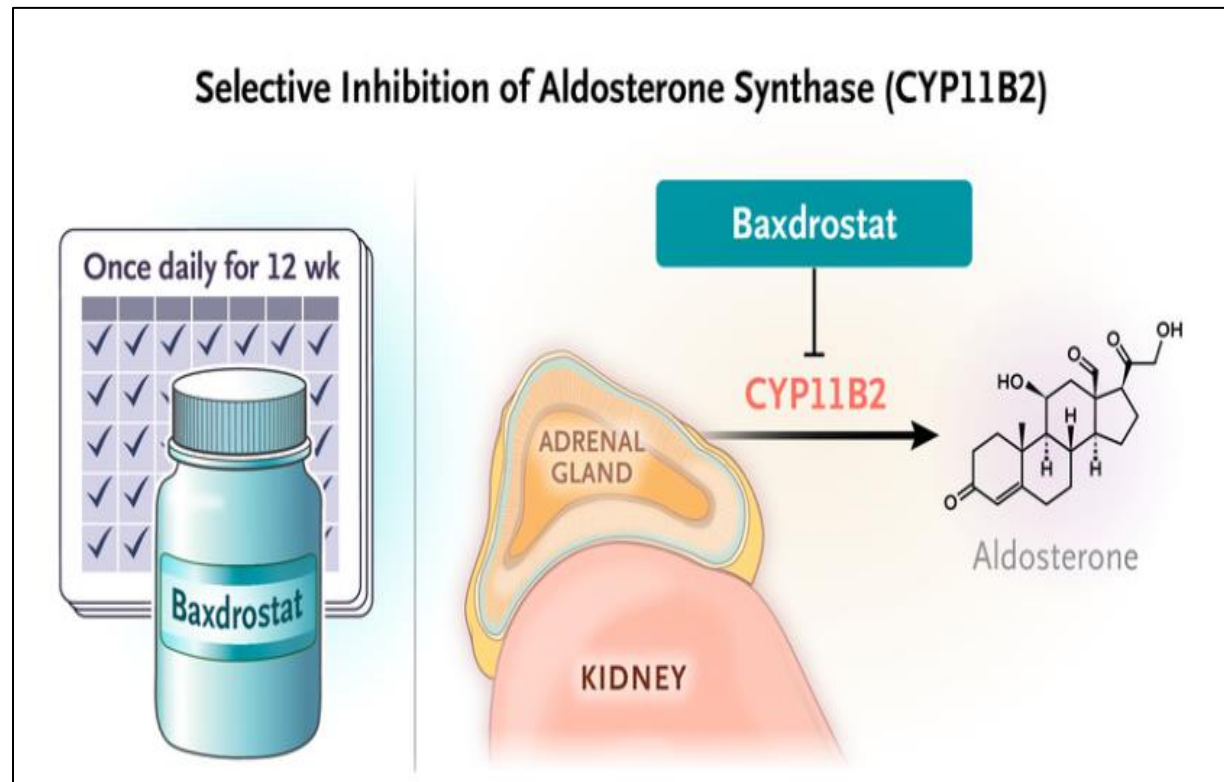
# Nya hypertoni-läkemedel

---

- Baxdrostat
- Aprocitantan
- Zilebesiran

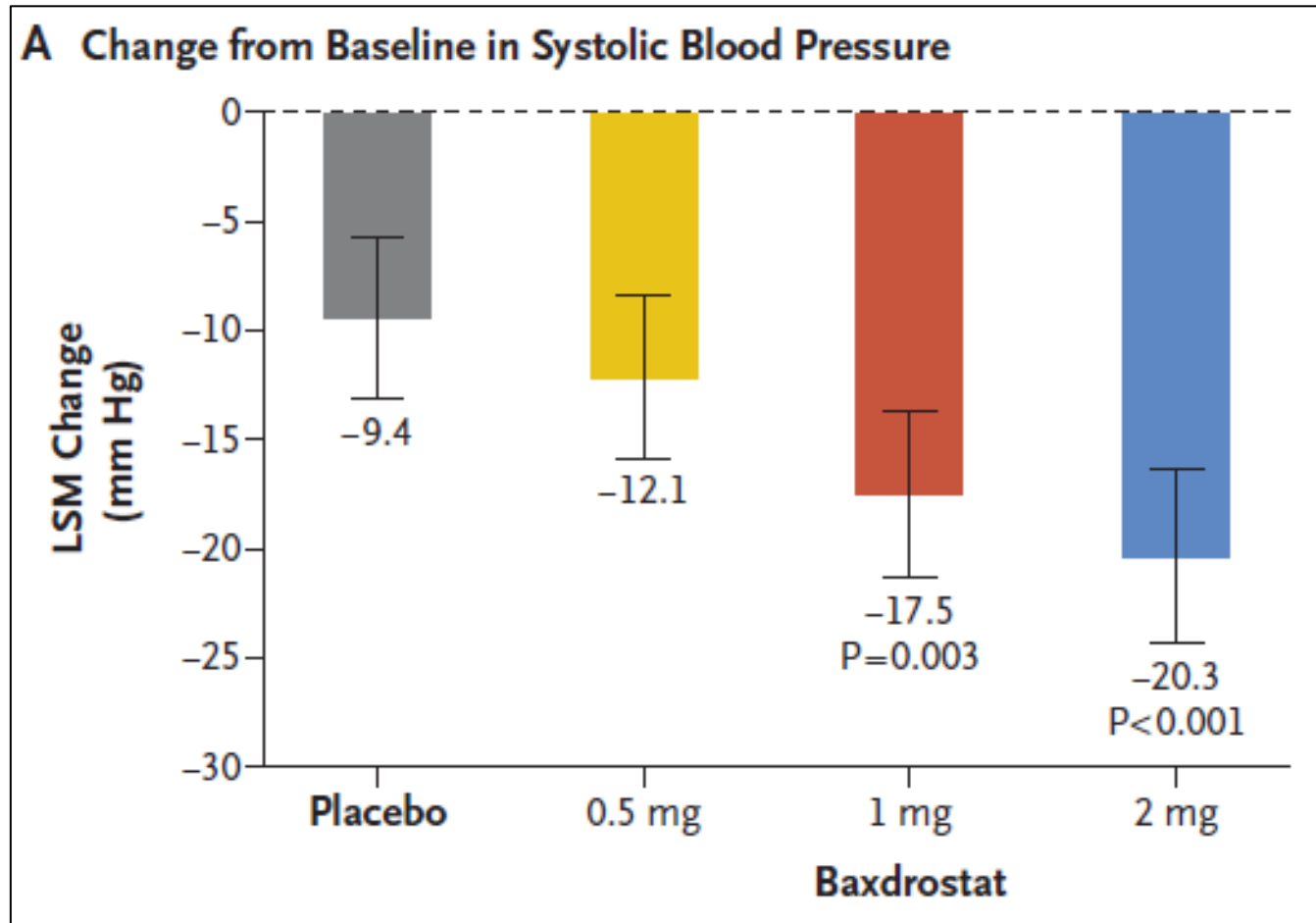
# BrigHTN-studien

## Baxdrostat – aldosteronsyntas-hämmare



# BrigHTN-studien

## Baxdrostat – aldosteronsyntas-hämmare



Placebo-justerad sänkning  
av SBP: 11 mmHg

# Endotelin-1

## – en potent vasokonstriktor

---

Syntetiseras framför allt i endotel-celler

Lokalt verkande hormon

Två receptorer



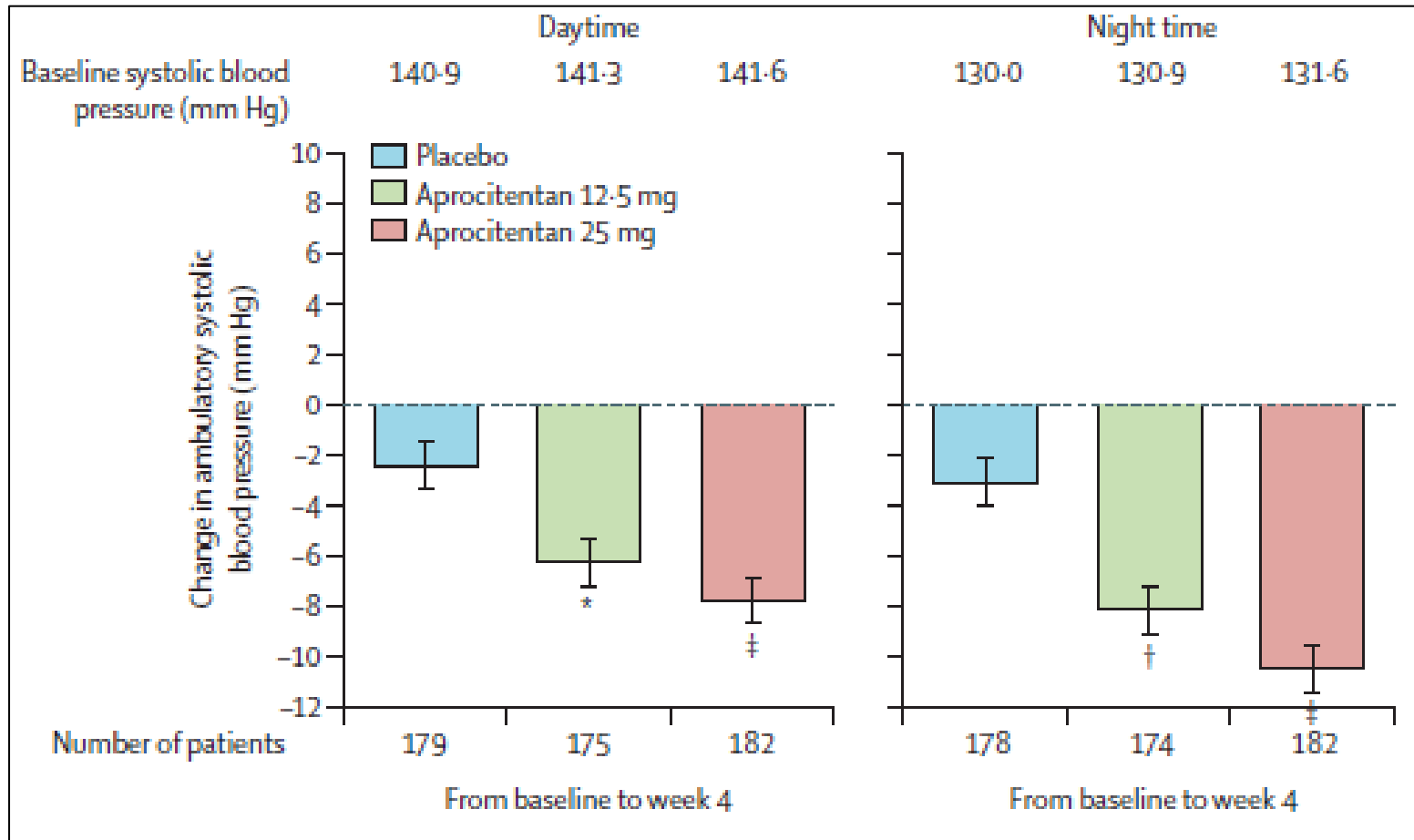
ETA => vasokonstriktion, glattmuskelproliferation, fibros

ETB => NO-medierad vasodilatation, natriures, ET-1-clearance

# PRECISION-studien

## Aprocitentan – endotelinreceptor-antagonist

Placebo-justerad  
sänkning av SBP:  
5 mmHg

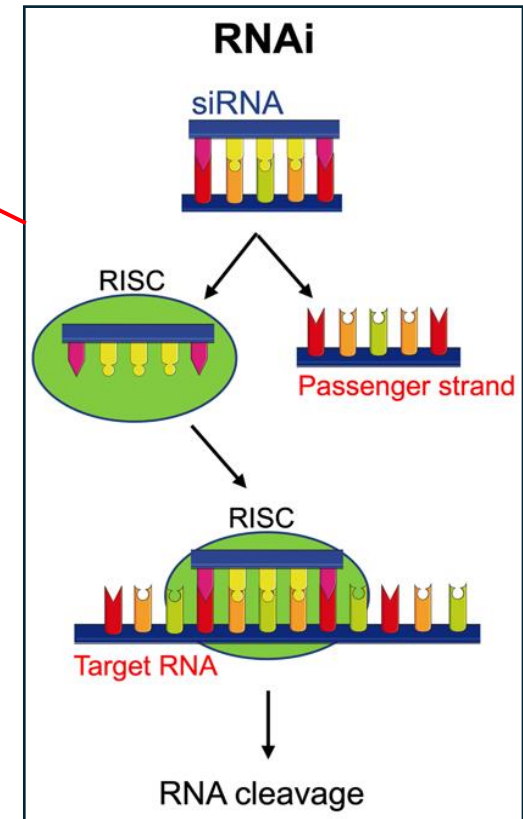
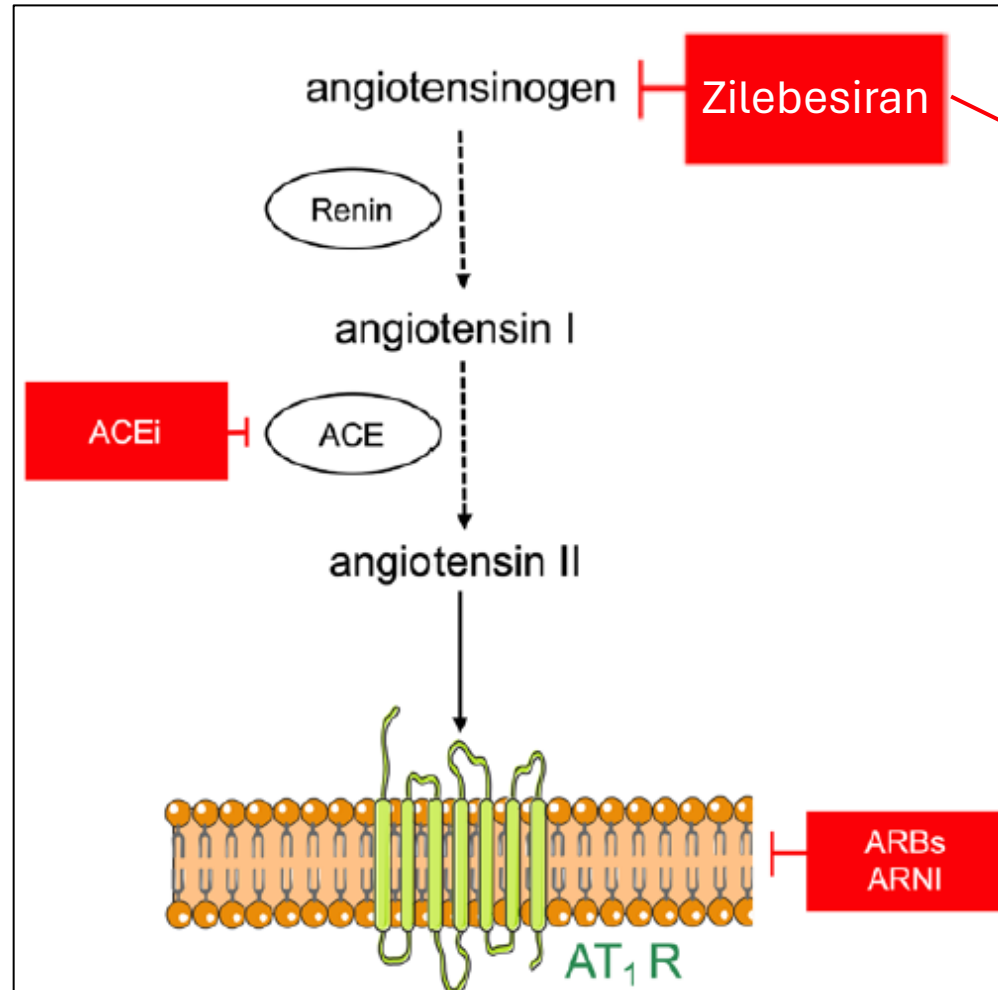


Placebo-justerad  
sänkning av SBP:  
7 mmHg



# Zilebesiran

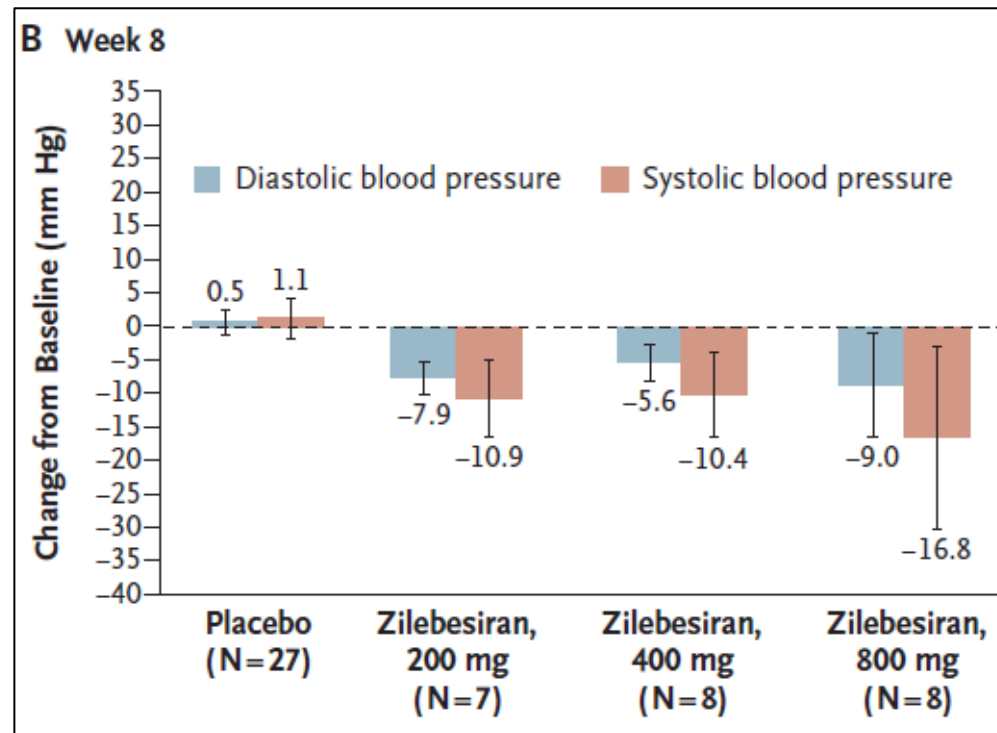
small interfering RNA (siRNA) som hämmar angiotensinogen-syntes



# Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension

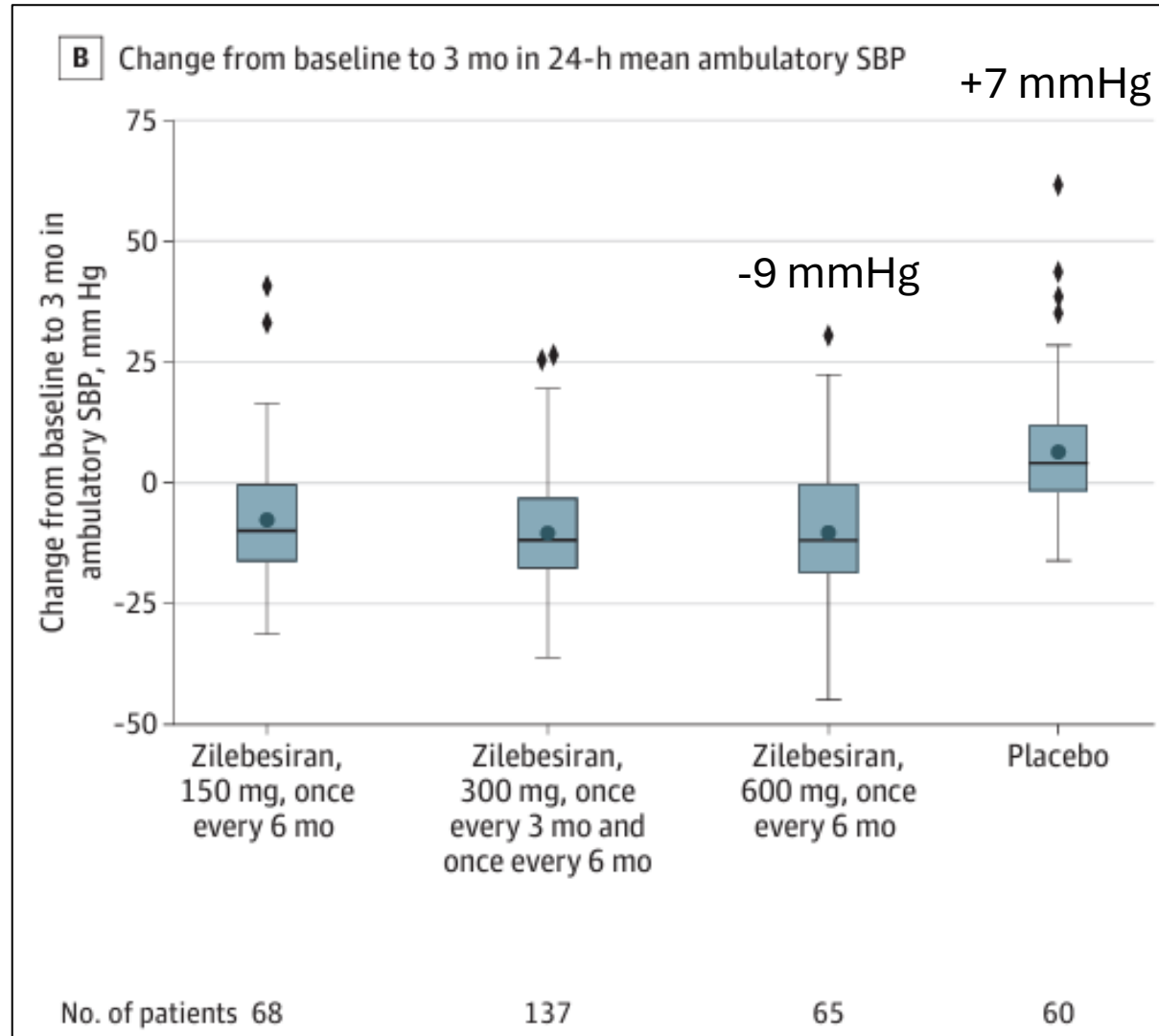
86 personer med SBP 130-165 mmHg

Placebojusterad sänkning av SBP: 17 mmHg



# KARDIA-1-studien

## Zilebesiran – siRNA som hämmar angiotensinogensyntes



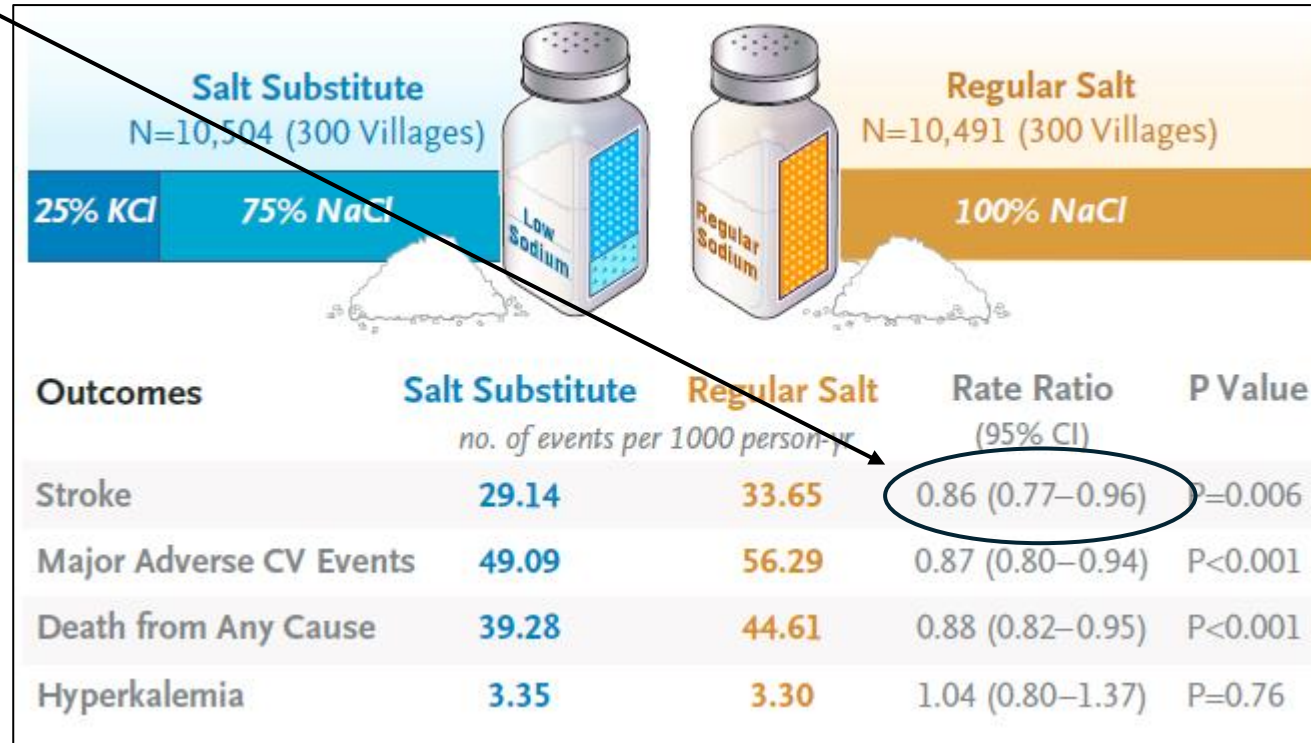
Placebo-justerad  
sänkning av SBP: 16 mmHg

RESEARCH SUMMARY

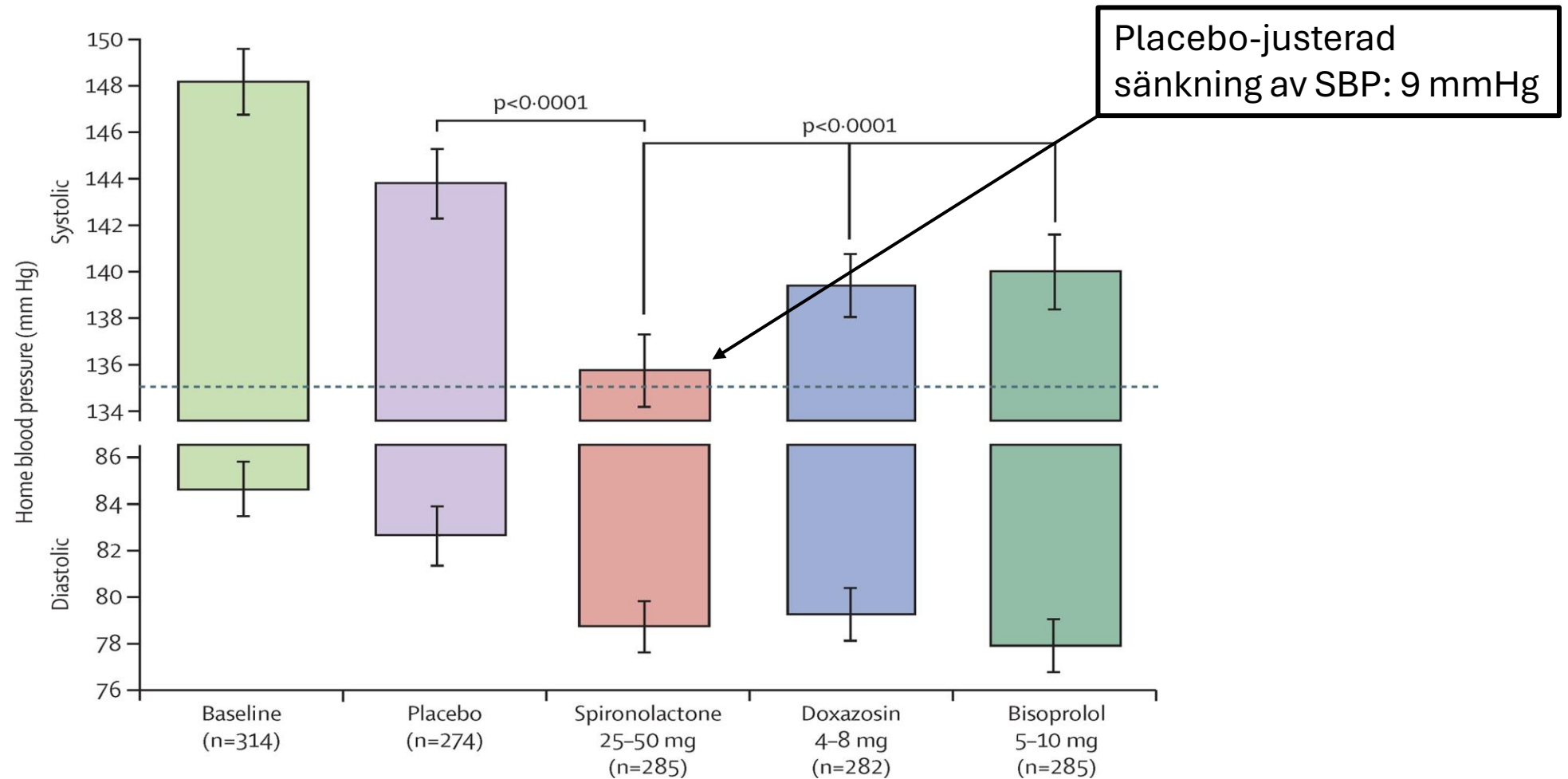
# Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death

Neal B et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2105675

14% lägre risk för stroke



# Spironolaktone ger störst blodtrycks-sänkning som tillägg vid resistent hypertoni



# Sammanfattning

- Europeiska riktlinjer rekommenderar målblodtryck <130/80 mmHg
- Blodtrycksmätning utanför mottagningen ger bättre diagnostik
- Flera diabetesläkemedel kan leda till måttlig blodtrycks-sänkning
- Flera spännande läkemedelsklasser på gång:
  - aldosteron-syntashämmare
  - endotelinreceptorantagonister
  - angiotensinogensynteshämning med small interfering RNA
- Glöm inte bort saltrestriktion och spironolakton