

STARTKURS

Diabetes type 2

April 2024



Stina Therese Sollid



*Spesialist i indremedisin og endokrinologi, PhD
Seksjonsoverlege og postdoktor, Seksjon for endokrinologi,
Medisinsk avdeling, Drammen Sykehus*



HVA SKAL JEG SNAKKE OM?

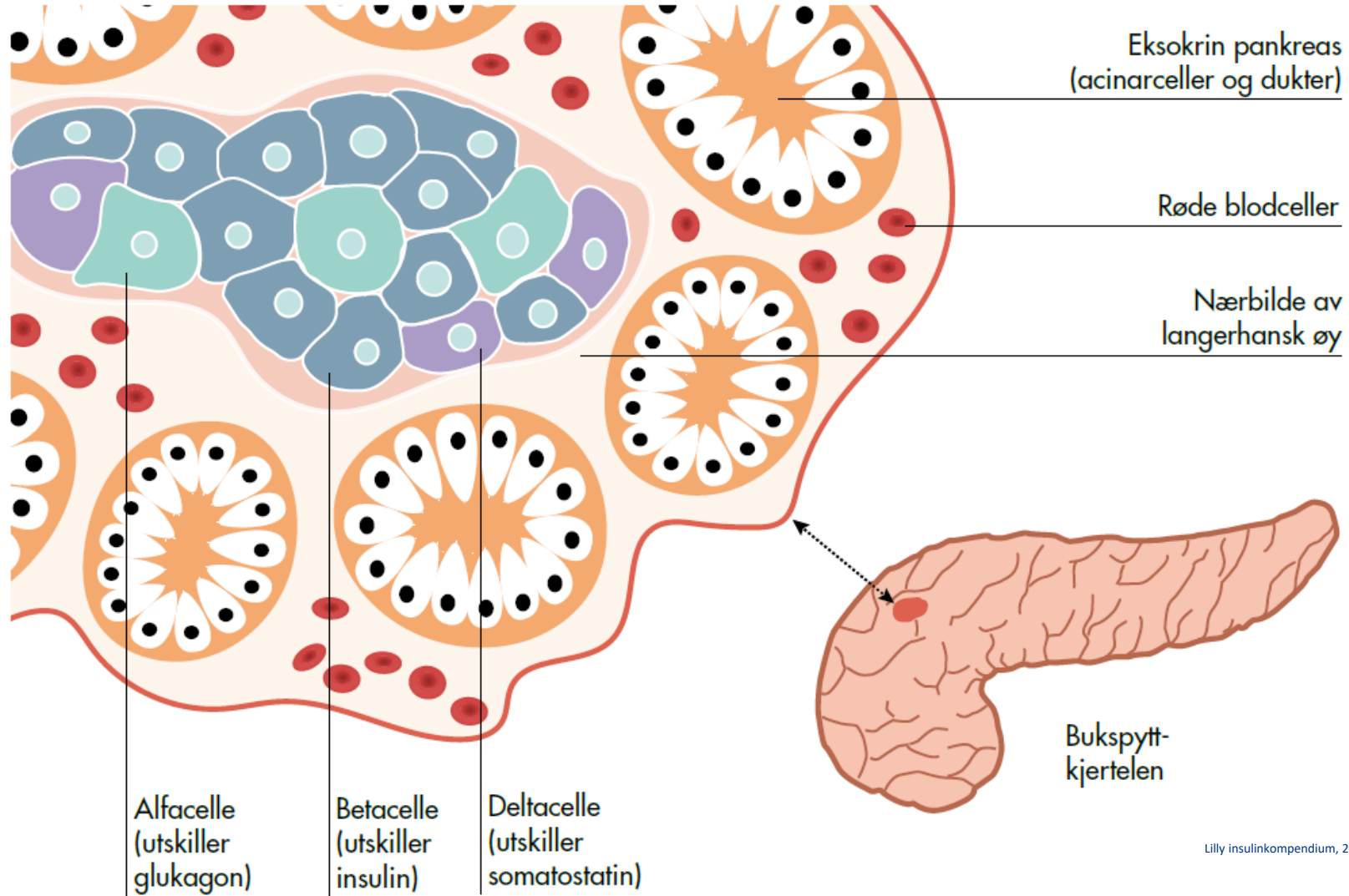
- Hva er diabetes?
- Hva er insulin?
- Forekomst
- Risikofaktorer
- Symptomer
- Forebygging
- Behandling
- Kontroller og senkomplikasjoner

<https://youtu.be/dddzaMNSpJ8>

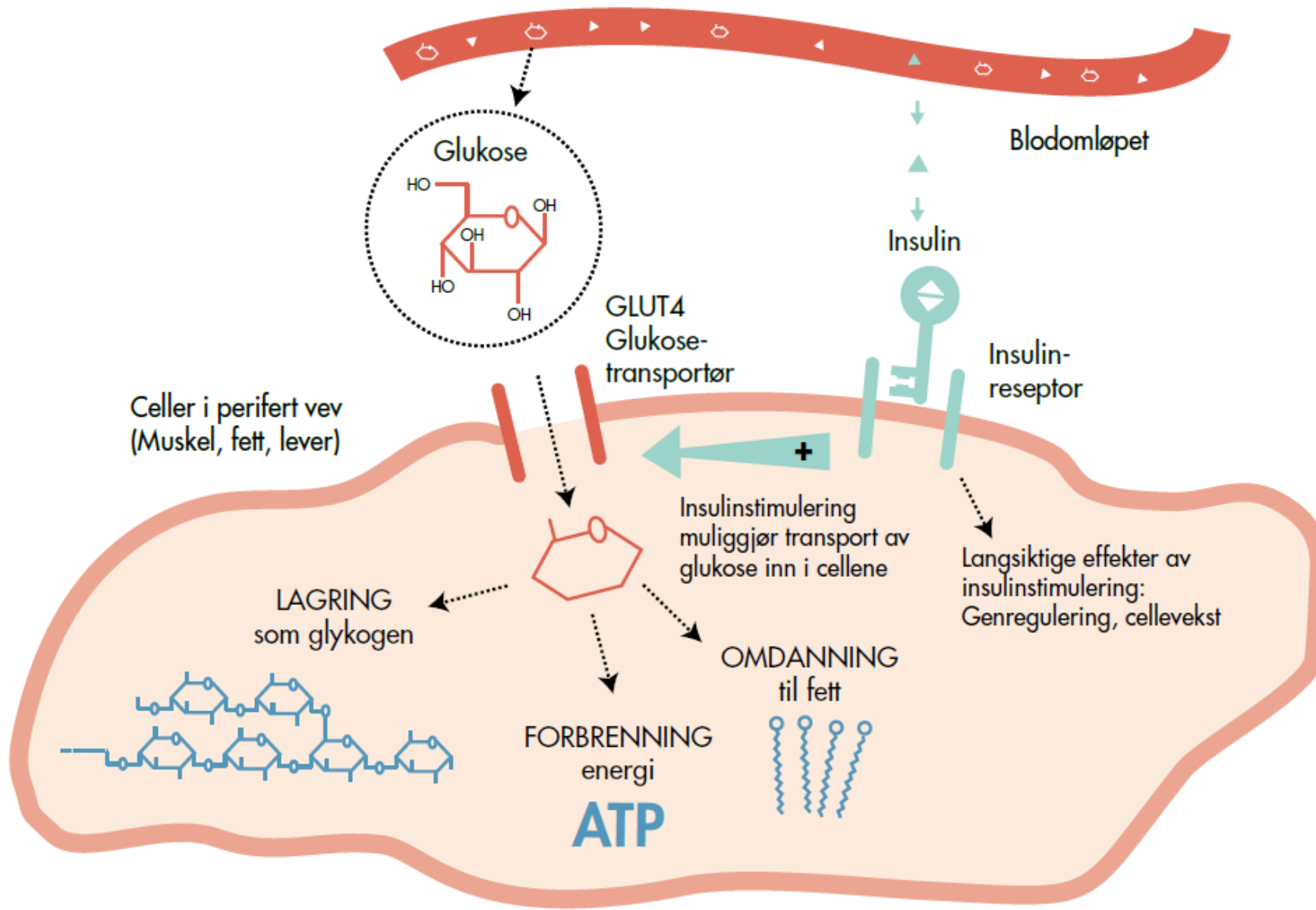
DIABETES UNDERGRUPPER

- Diabetes type 1
- Autoimmun sykdom
 - Kroppens immunforsvar oppfatter de insulinproduserende cellene i bukspyttkjertelen som fremmede og ødelegger de
- Ofte rask utvikling av symptomer
- Kan ikke forebygges
- Alle aldre, oftest barn/ungdom/ynge voksne
- Må behandles med insulin
- Diabetes type 2
- Insulin virker dårligere (resistens) og/eller redusert insulin produksjon
- Ofte langsom utvikling av symptomer
- Kan til en viss grad forebygges, reguleres og behandles med vekttap, fysisk aktivitet og kosthold
- Oftest voksne > 40 år
- Medikamentell behandling blir ofte nødvendig

HVA ER INSULIN?

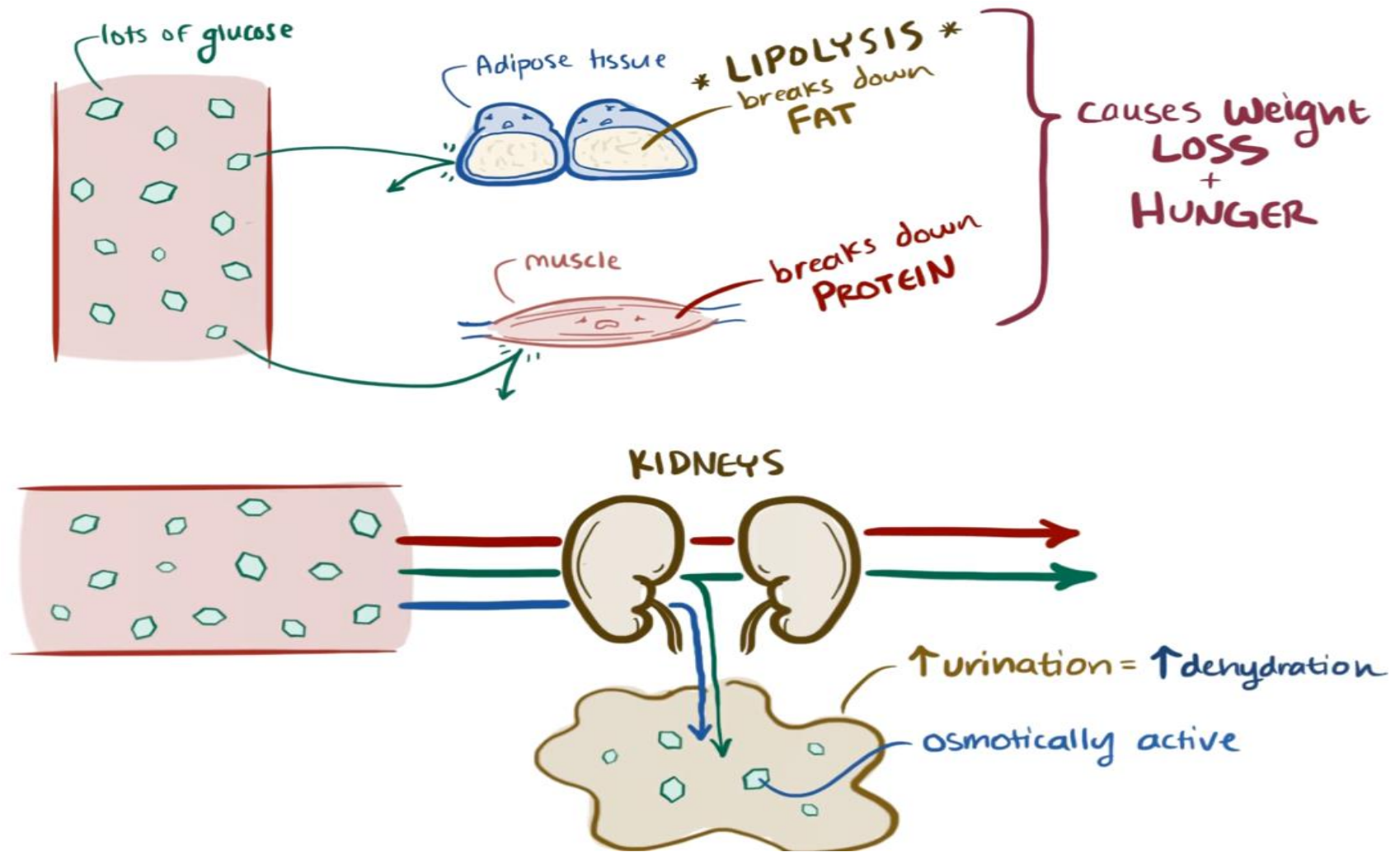


Lilly insulincompendium, 2016



Lilly insulinkompedium, 2016

INSULINMANGEL FØRER TIL...



Lilly insulinkompendium, 2016

SYMPTOMER

- Symptomene oppstår fordi insulin ikke virker og/eller mangler
- Symptomene kan variere avhengig av blodsukkernivå
- Vanligste symptom ved diabetes type 2 er slapphet og tretthet



<https://youtu.be/c76TtwK7Cdo>

ANDRE DIABETES TYPER

- Svangerskapsdiabetes
 - Fastende blodblodsukker: $\geq 5,3$ mmol/l til og med $6,9$ mmol/l
 - eller 2-timers verdi: $\geq 9,0$ mmol/l til og med $11,0$ mmol/l
- MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young)
- LADA (Latent Autoimmun Diabetes of the Adult)
 - + autoantistoffer
- Sekundær diabetes
 - Operasjon/fjerning av bukspyttkjertel
 - Høyt kortisol (legemidler, sykdom)
 - Høyt stoffskifte

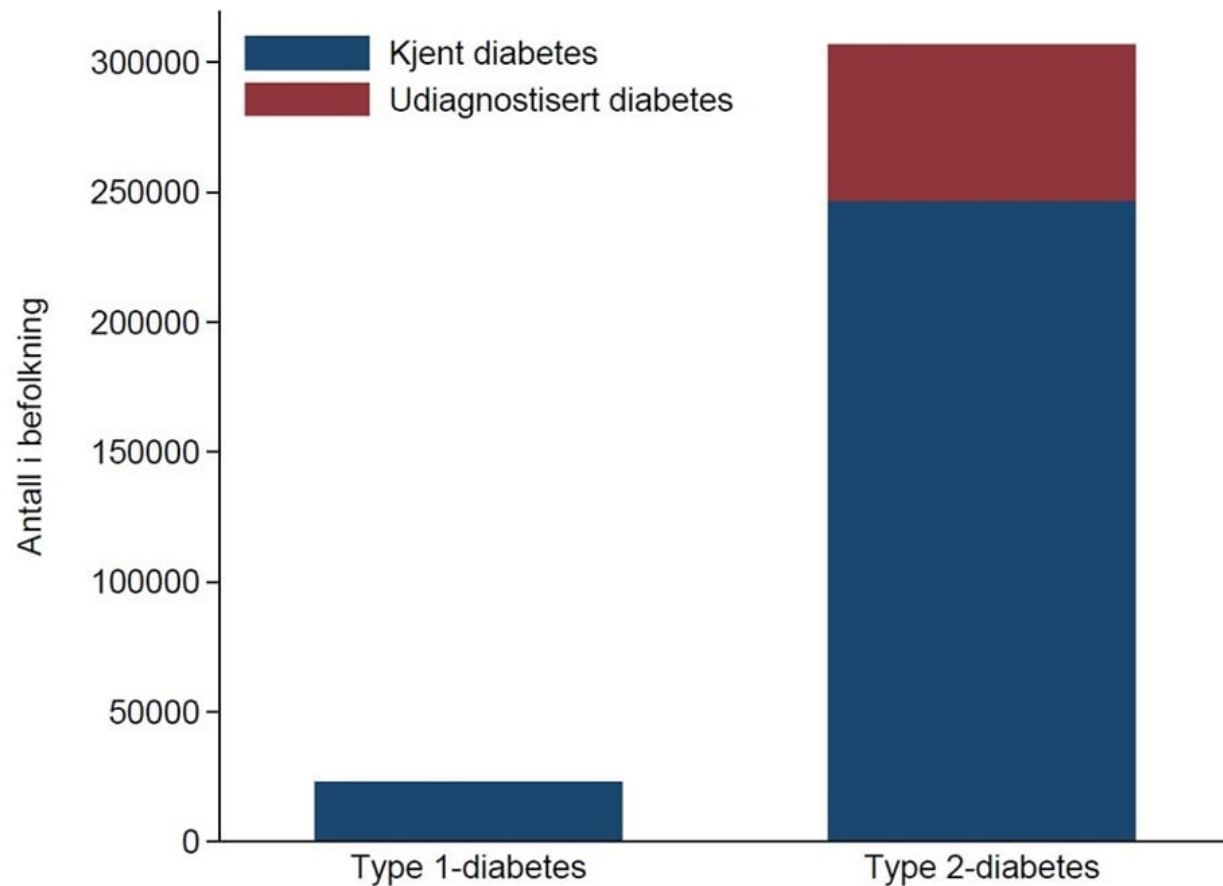
DIAGNOSTIKK AV DIABETES

- HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6,5 %), eller
- fastende blodsukker $\geq 7,0$ mmol/L, eller
- blodsukker $\geq 11,1$ mmol/L to timer etter en sukkerbelastningstest (oral glukose toleranse test)

- **HBA1c bør primært brukes for å stille diabetes diagnosen**

- **HVIS PASIENTEN HAR TILFELDIG BLODSUKKER $\geq 11,1$ MMOL/L OG SYMPTOMER PÅ DIABETES ER DET IKKE BEHOV FOR NY PRØVE FØR DIAGNOSEN STILLES**

DIABETES I NORGE



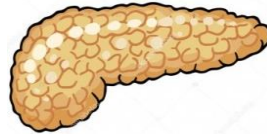
Stene et al, 2020

- Omtrent 270 000 har diagnostisert diabetes
 - Dvs ca 5% av befolkningen
 - I tillegg omtrent 60 000 med uoppdaget diabetes
- Diabetes type 1 ca 28 000 voksne
 - 0,4% av befolkningen
 - Økende forekomst
 - Omtrent 400 nye under 18 år
 - Ukjent antall over 18 år, trolig rundt 200
- Diabetes type 2
 - Mellom 14 000-18 000 nye diagnostiseres årlig

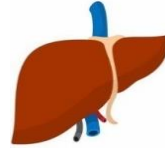
Oppfølging, utredning og organisering av diabetesomsorgen

- Pasienter med diabetes type 1 bør tilbys tverrfaglig oppfølging av spesialisthelsetjenesten
 - Oppfølging må tilpasses den enkeltes behov, men minst én konsultasjon per år
- Oppfølging og behandling av pasienter med diabetes type 2 foregår som hovedregel hos fastlegen
 - Pasienter med dårlig blodglukosekontroll eller kompliserendetilleggs-sykdom bør henvises til det tverrfaglige kompetanseteamet (diabetesteam) i spesialisthelsetjenesten
- Barn og unge under 18 år med diabetes følges opp og behandles på barneavdelinger

HVA SKJER VED DIABETES TYPE 2?



BUKSPYTTKJERTELEN
Redusert insulin-produksjon



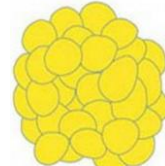
LEVEREN
Økt sukker-produksjon



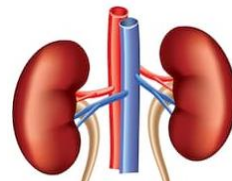
MAGE-TARM KANALEN
Nedsatt mengde tarmhormon



MUSKULATUR
Økt insulinresistens
Redusert blodsukkeropptak

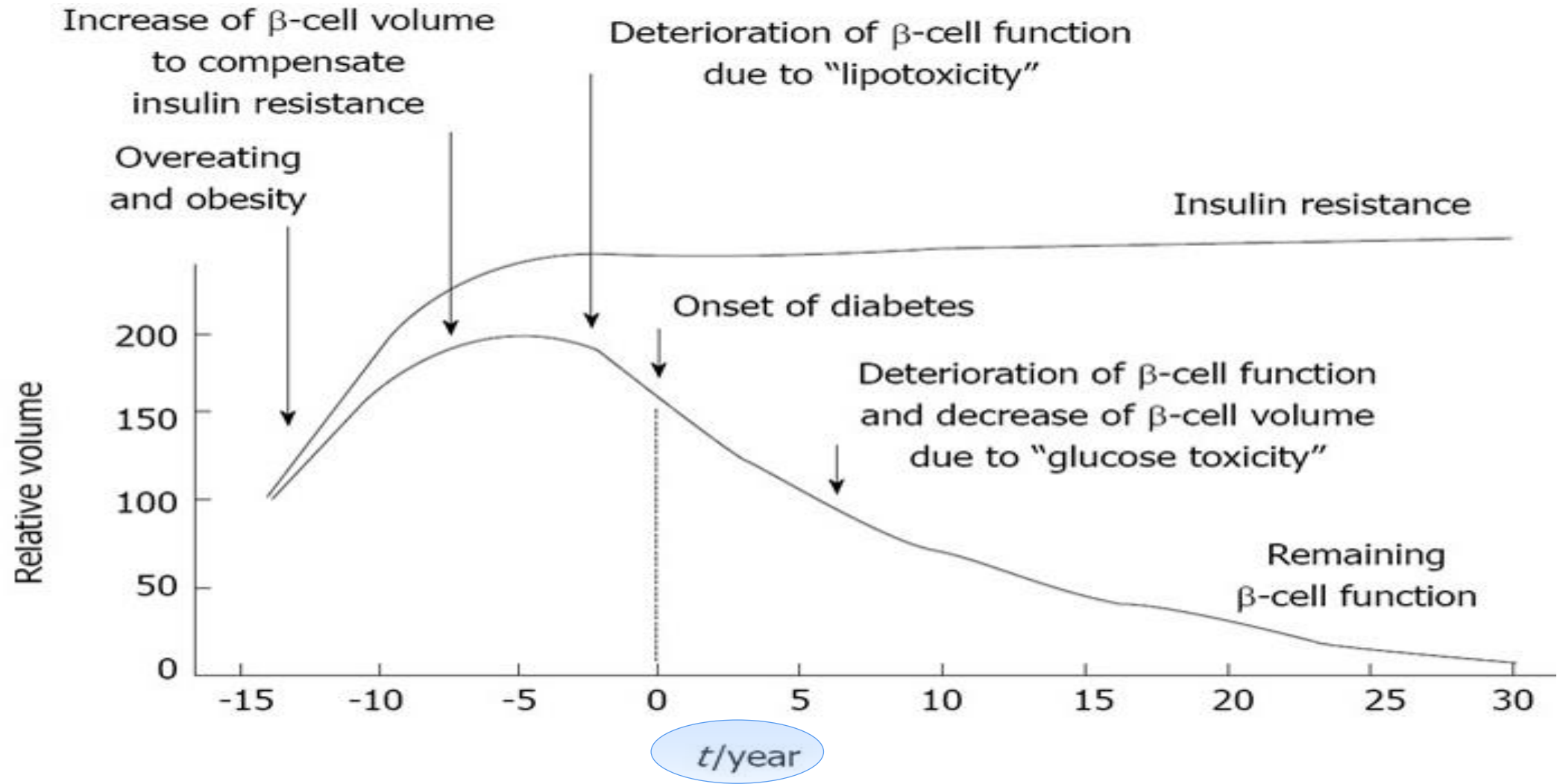


FETT
Økt insulinresistens



NYRER
Økt opptak av sukker

HVA SKJER VED DIABETES TYPE 2?



Kaneto H, Matsuoka TA: Down-regulation of pancreatic transcription factors and incretin receptors in type 2 diabetes. World journal of diabetes 2013;4:263-269

RISIKOFAKTORER FOR DIABETES TYPE 2



- Overvekt og/eller fysisk inaktivitet
 - 4/5 som diagnostiseres med diabetes type 2 er overvektige

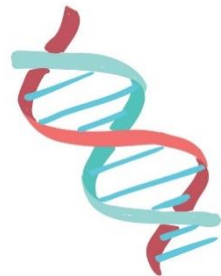
RISIKOFAKTORER FOR DIABETES TYPE 2



- Overvekt og/eller fysisk inaktivitet



- Etnisitet (Asia eller Afrika)



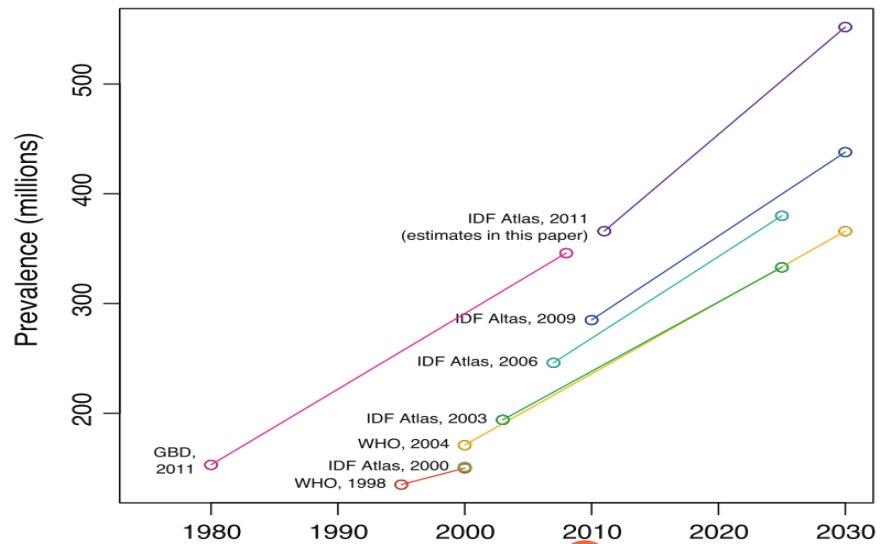
- Arv
 - Ikke funnet ett enkelt gen (arvestoff), men flere gener som sammen øker risiko for diabetes type 2
 - Dersom du har en forelder med diabetes type 2 har du 40% risiko for å utvikle diabetes type 2
 - Dersom begge dine foreldre har diabetes type 2 har du 80% risiko for å utvikle diabetes type 2

RISIKOFAKTORER FOR DIABETES TYPE 2



- Overvekt og/eller fysisk inaktivitet
- Etnisitet (Asia eller Afrika)
- Arv
- Tidligere svangerskapsdiabetes
- Polycystisk ovariesyndrom
- Kjent hjerte-kar sykdom
- Kjent forhøyet blodtrykk
- Søvnapnè-syndrom
- Økende alder





700
(2019)

578
(2019)

Whiting DR et al: IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes research and clinical practice* 2011;94:311-321

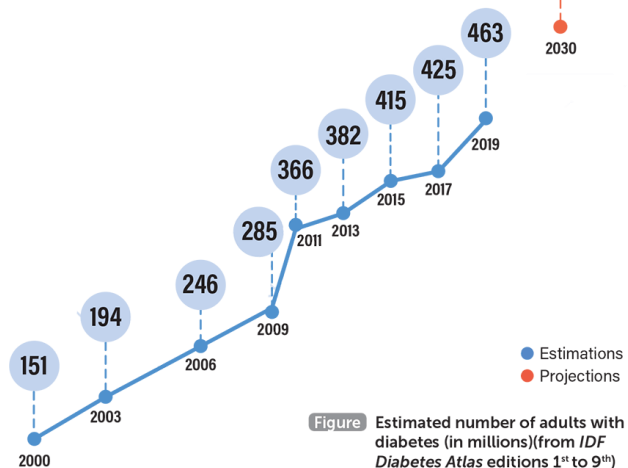


Figure Estimated number of adults with diabetes (in millions)(from *IDF Diabetes Atlas* editions 1st to 9th)

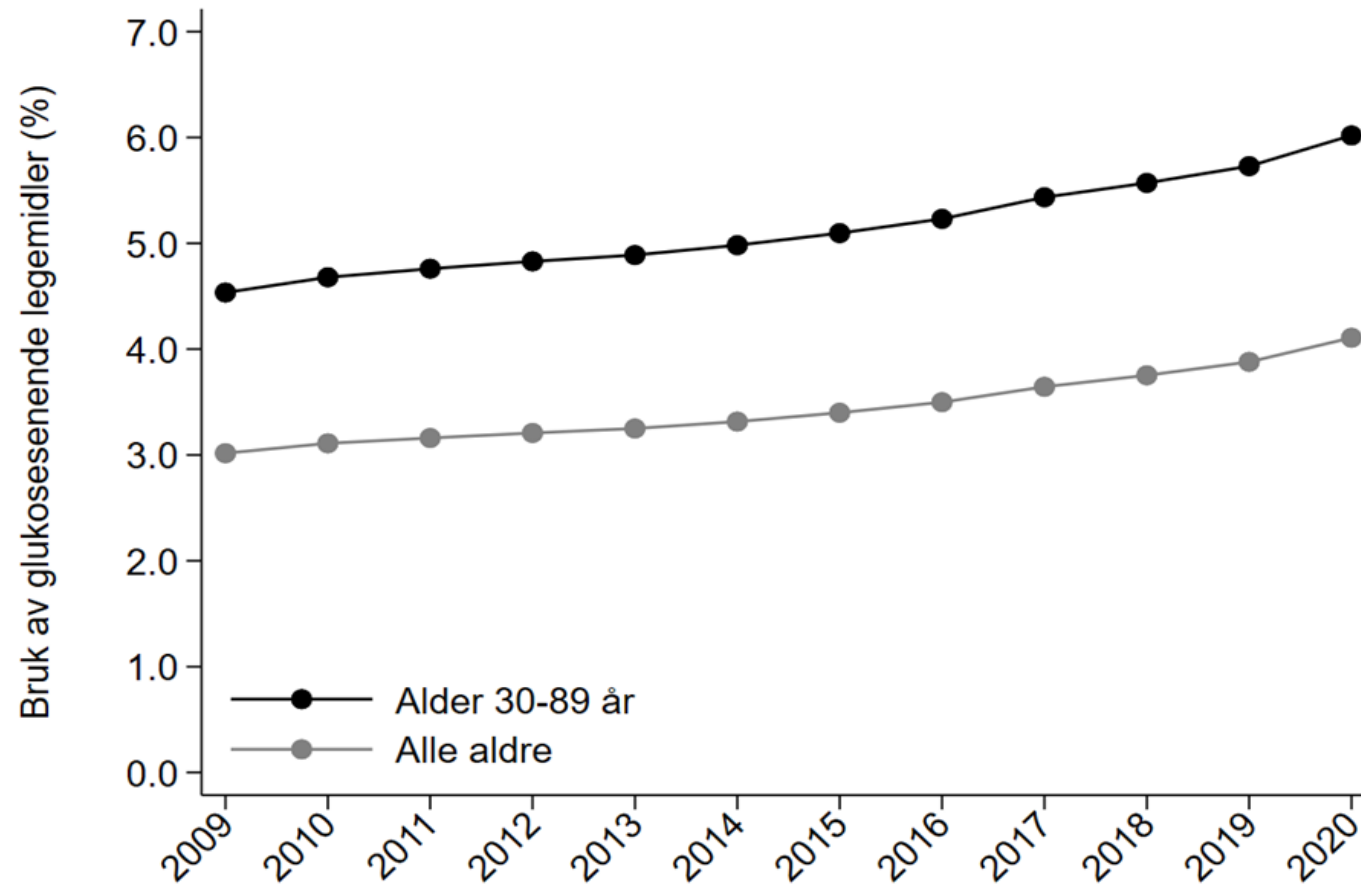
2019

1 AV 11 VOKSNE HAR DIABETES

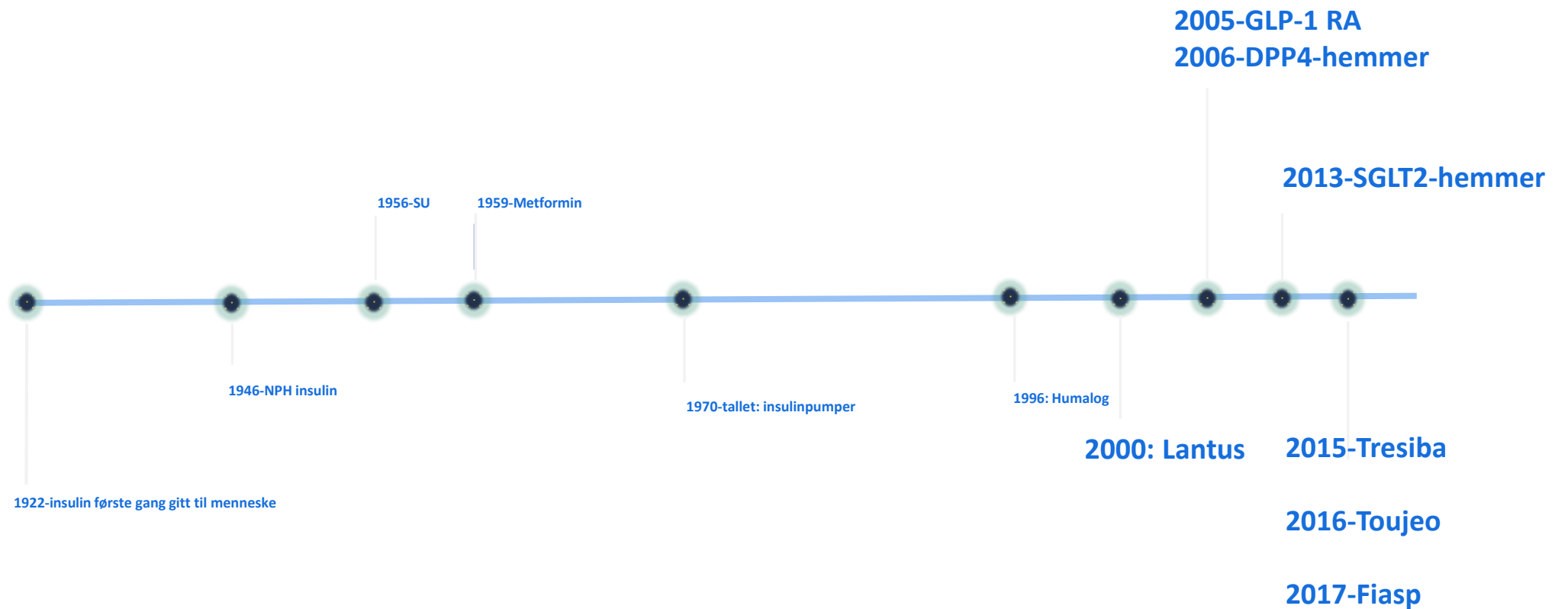
1,5 MILL DØDSFALL SKYLDES DIABETES

10% AV HELSEBUDSJETTET GLOBALT

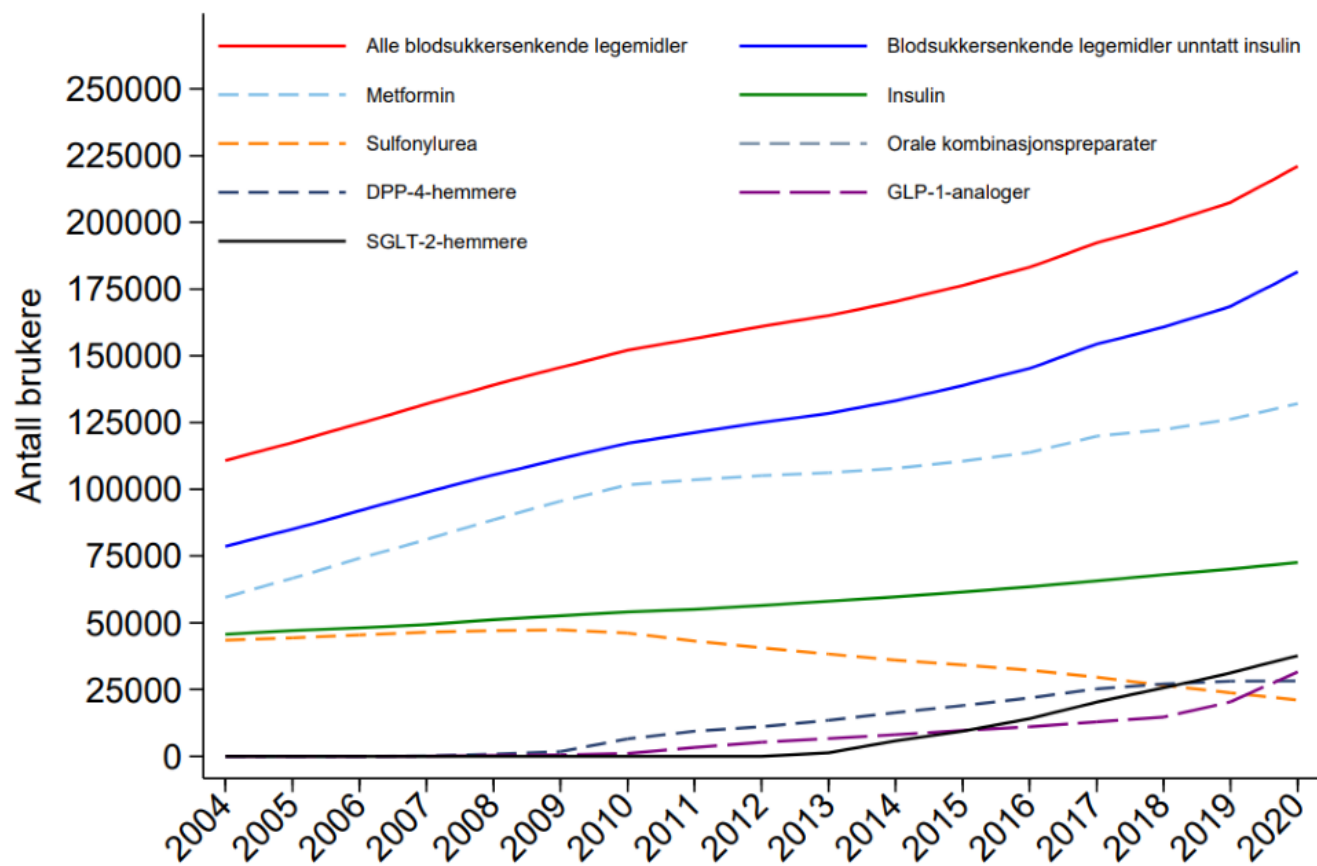
BLODSUKKERSENKENDE LEGEMIDLER I NORGE



Reseptregistret, 2009-2020



HVILKE BLODSUKKERSENKENDE LEGEMIDLER BRUKES?



Reseptregistret, 2004-2020

ANDEL DIABETES TYPE 2 PASIENTER SOM BRUKER INSULIN?

Input cohort data for estimating reduction in HbA_{1c} necessary to achieve treatment targets, and baseline proportion of people with type 2 diabetes treated with insulin, among those diagnosed

	People with type 2 diabetes *	Years	Mean HbA _{1c} (95% centiles)	Percentage of people treated with insulin, among those diagnosed	Mean bodyweight, kg (95% centiles)
US National Health and Nutrition Examination Survey	1441	2009–14	7.4% (5.2–12.2)	22.2%	89.5 (53.7–148.2)
US National Institutes of Health Global Health Centers of Excellence surveys from South Africa	1842	2012	9.1% (5.4–14.6)	NA	83.0 (51.0–125.0)
US National Institutes of Health Global Health Centers of Excellence surveys from India	1605	2015	8.7% (5.5–13.4)	NA	67.9 (43.0–98.2)
South Africa National Health and Nutrition Examination Survey	747	2012	7.7% (5.4–12.8)	4.4%	78.0 (44.0–116.6)
UK National Health Service National Diabetes Audit	16 585	2016–17	7.3% (5.1–12.1)	12.5%	80.3 (48.1–133.0)
Indian Jaipur Diabetes Registry	8699	2014	9.0% (6.3–14.8)	9.1%	60.4 (30.6–101.2)
Swedish National Diabetes Register	17 827	2016	8.4% (6.1–10.1)	11.7%	75.6 (48.5–102.7)
Danish Adult Diabetes Registry	11 205	2014–15	7.7% (5.4–12.7)	15.8%	70.9 (33.9–123.5)
Turkish Nationwide survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus	4672	2017	7.5% (5.3–12.4)	9.6%	84.7 (52.2–117.2)
China Health and Nutrition Study	1422	1999–2015	7.8% (5.2–12.7)	18.3%	65.5 (45.2–90.0)
DiabCare study of the Philippines	770	2008	8.0% (5.6–13.2)	25.0%	58.5 (36.2–85.9)
Japan National Health and Nutrition Survey	1434	2016	7.2% (5.0–11.8)	7.0%	59.5 (32.2–90.4)
Korea National Health and Nutrition Examination Survey	1341	2010–12	8.2% (5.7–13.5)	3.0%	66.0 (38.5–93.7)
Joint Asia Diabetes Evaluation Registry	28 111	2007–12	7.7% (5.4–12.7)	21.0%	76.8 (58.4–90.0)

References for each cohort dataset are provided in the [appendix](#). NA=not available.

Basu S et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018–30: a microsimulation analysis. *Lancet diabetes & endocrinology*, 2019, 7, 25-33

ANDEL DIABETES TYPE 2 PASIENTER SOM BRUKER INSULIN?

Input cohort data for estimating reduction in HbA_{1c} necessary to achieve treatment targets, and baseline proportion of people with type 2 diabetes treated with insulin, among those diagnosed

	People with type 2 diabetes ^a	Years	Mean HbA _{1c} (95% centiles)	Percentage of people treated with insulin, among those diagnosed	Mean bodyweight, kg (95% centiles)
US National Health and Nutrition Examination Survey	1441	2009–14	7.4% (5.2–12.2)	22.2%	89.5 (53.7–148.2)
US National Institutes of Health from South Africa					90.0 (51.0–125.0)
US National Institutes of Health from India					73.0–98.2)
South Africa National Health and Medical Research Council					74.0–116.6)
UK National Health Service National Diabetes Audit					78.1–133.0)
Indian Jaipur Diabetes Registry					80.6–101.2)
Swedish National Diabetes Register					78.5–102.7)
Danish Adult Diabetes Registry					83.9–123.5)
Turkish Nationwide survey of Patients with Diabetes Mellitus					75.2–117.2)
China Health and Nutrition Survey					74.5–90.0)
DiabCare study of the Philippines	770	2008	8.0% (5.6–13.2)	25.0%	58.5 (36.2–85.9)
Japan National Health and Nutrition Survey	1434	2016	7.2% (5.0–11.8)	7.0%	59.5 (32.2–90.4)
Korea National Health and Nutrition Examination Survey	1341	2010–12	8.2% (5.7–13.5)	3.0%	66.0 (38.5–93.7)
Joint Asia Diabetes Evaluation Registry	28 111	2007–12	7.7% (5.4–12.7)	21.0%	76.8 (58.4–90.0)

Anslåes at ca 7,5% av pasienter alle pasienter med diabetes type 2 behandles med insulin

References for each cohort dataset are provided in the [appendix](#). NA=not available.

Basu S et al. Estimation of global insulin use for type 2 diabetes, 2018–30: a microsimulation analysis. *Lancet diabetes & endocrinology*, 2019, 7, 25-33

FOREBYGGING AV DIABETES TYPE 2



WHO anslår at 90% av diabetes type 2 kan forebygges gjennom endringer i kosthold og økning i fysisk aktivitet

BEHANDLINGSMÅL VED DIABETES TYPE 2

Redusere symptomer
knyttet til
hyperglykemi



Hindre alvorlig
hyperglykemi og non-
ketotisk diabetes
hyperglykemi

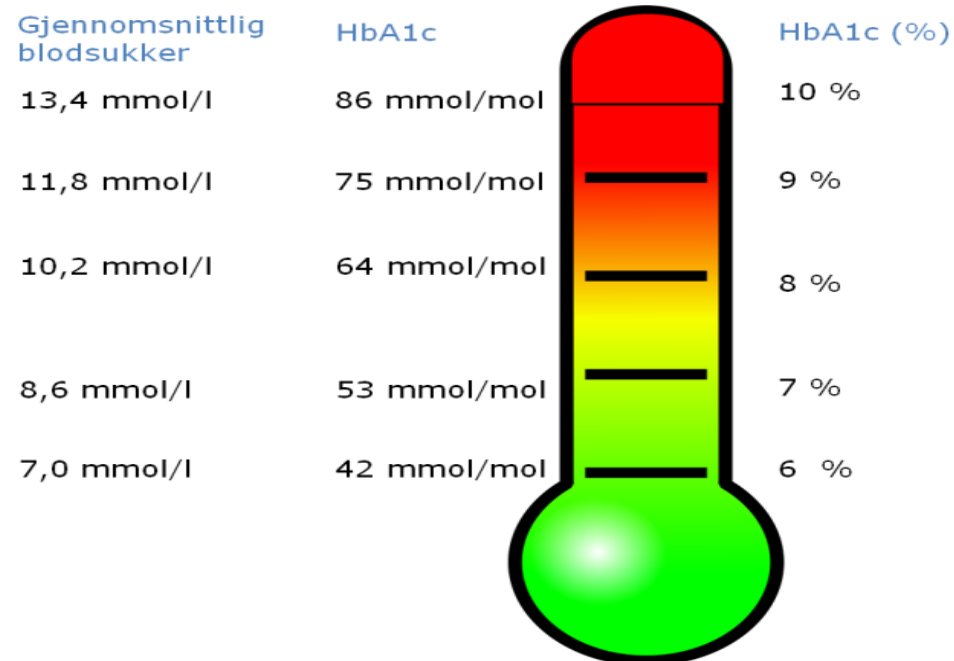


Forebygge
senkomplikasjoner

- Blodsukker
 - Fastende mellom 4,5-7
 - Ikke fastende mellom 4-10
- HbA1c
 - for de fleste er målet rundt 53 mmol/mol (7,0%)
 - tidlig i forløpet kan målet settes lavere (48 mmol/mol = 6,5%)
 - målet kan også settes høyere ved f eks blodsukker-svingninger, tendens til lavt blodsukker, langvarig sykdom, kjent hjerte- karsykdom og/eller redusert nyrefunksjon (53-64 mmol/mol = 7,0-8,0%)
 - for personen på sykehjem, ved reduserte leveutsikter settes blodsukker målet til under 12-14
 - dvs i et område hvor man ikke får symptomer på høyt blodsukker

BLODSUKKER KONTROLL – HbA1c

- Sier noe om gjennomsnittlig blodsukker siste 6-8 uker
- Personer uten diabetes vanligvis verdier opp til 42
- Velregulerte personer med diabetes verdier opp til 53



GUNSTIGE EFFEKTER AV Å SENKE BLODSUKKERET/HbA1c 😊

- 11 mmol/mol (1%) reduksjon i HbA1c reduserer risiko for hjerteinfarkt med 15% over 5-10 (-20) år
- 11 mmol/mol (1%) reduksjon i HbA1c reduserer risiko for mikrovaskulære komplikasjoner med 25% over 10 år
 - Mikrovaskulære vil si de mindre blodkarene – øyne, nyrer, føtter, genitalia
- Spesifikke blodsukker-senkende medisiner kan ha ytterligere fordeler

Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

Monoterapi		Metformin
Bivirkninger	Gastrointestinale/Laktacidose	
Risiko for hypoglykemi	Lav	
Vektpåvirkning	Nøytral/liten reduksjon	
Redusert nyrefunksjon	Dosereduksjon ved eGFR<45, seponeres ved eGFR<30	

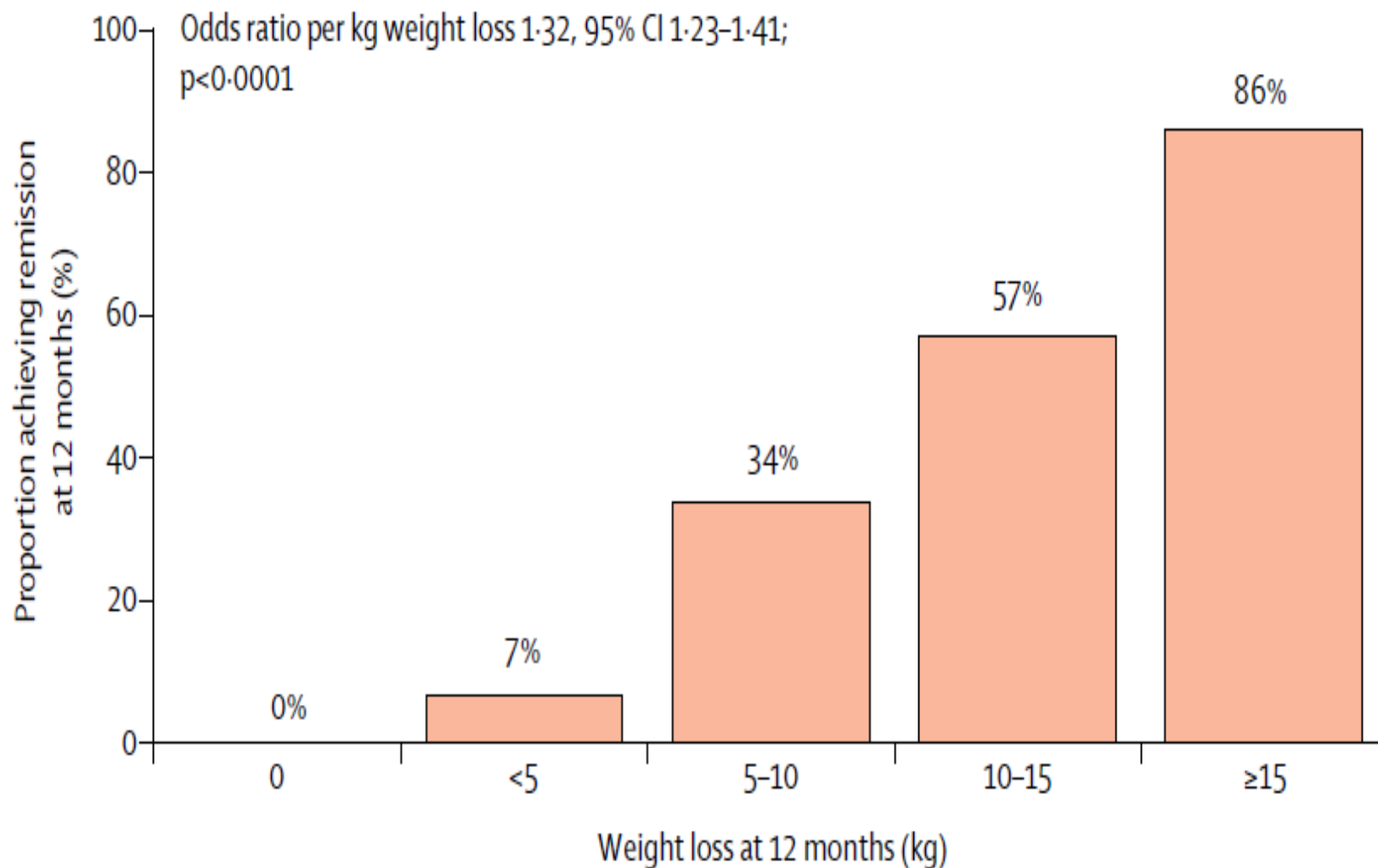
Metformin +		Kombinasjonsbehandling ¹						
		Pasient UTEN kjent hjerte- og karsykdom					Pasient MED kjent hjerte- og karsykdom og/eller med nyreaffeksjon ²	
Legemiddelklasse ²	Sulfonyl-urea	DPP4-hemmer	GLP1-analog	SGLT2-hemmer	Basalinsulin	SGLT2-hemmer	GLP1-analog	
Bivirkninger	Få	Få	Kvalme, gastro-intestinale	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose	Hypoglykemi, vektøkning	<ul style="list-style-type: none"> Ved etablert eller høy risiko for hjertesvikt, eller etablert nyreaffeksjon: Vurder en SGLT2-hemmer Ved etablert hjerte- og karsykdom: Vurder en SGLT2-hemmer eller GLP1-analog med dokumentert effekt på kardiovaskulære endepunkter 		
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy			
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning			
Redusert nyrefunksjon	Forsiktighet ved eGFR < 30, se preparat-omtale (SPC) for de ulike legemidlene		Se preparat-omtale (SPC) for de ulike SGLT2-hemmere vedr eGFR-verdi for oppstart. Seponeres ved eGFR<30		Dose reduksjon kan være nødvendig	Se preparat-omtale (SPC) for de ulike SGLT2-hemmere vedr eGFR-verdi for oppstart. Seponeres ved eGFR<30	Forsiktighet ved eGFR < 30, se preparat-omtale (SPC) for de ulike legemidlene	
		Se «Vær varsom» i kap. 8 «Nyresykdom ved diabetes» i retningslinjen						
Kommentar	Fortrinnsvis Glimepirid	Velg et legemiddel som har dokumentert sikkerhet i langtidsstudier	Legemiddelgruppen er særlig egnet ved overvekt/fedme		Foretrukket ved behov for betydelig reduksjon av blodsukker	Velg et legemiddel som har dokumentert effekt på hjerte og kar hendelser og/eller nyre-hendelser		

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

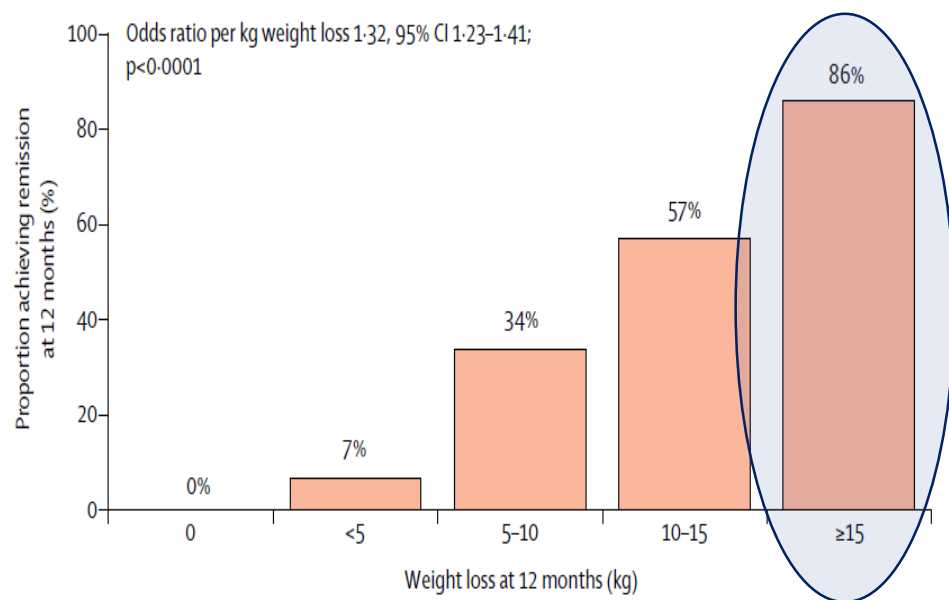
ANBEFALTE LIVSTILSENDERINGER VED DIABETES TYPE 2

- Røykeslutt
- Fysisk aktivitet
 - Daglig MINIMUM 30 MINUTTER
 - Ukentlig minimum 150 minutter med fysisk aktivitet
 - Både gunstige effekter av styrke- og utholdenhets trening
- Kostholdsendringer
- Vektreduksjon
 - > 5% ved overvekt/fedme

«TILBAKEGANG» AV DIABETES TYPE 2 VED LIVSSTILSENDERINGER



«TILBAKEGANG» AV DIABETES TYPE 2 VED LIVSSTILSENDERINGER



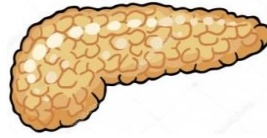
Etter 24 mndr
oppnådde 11% i
intervensjonsgruppen
vekttap på ≥ 15 kg

METFORMIN

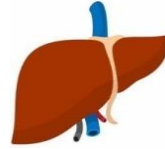
Redusert produksjon av sukker

Økt følsomhet for insulin i muskulatur og forbedret opptak av karbohydrater

Forsinket opptak av karbohydrater



BUKSPYTTKJERTELEN
Redusert insulin-produksjon



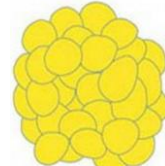
LEVEREN
Økt sukker-produksjon



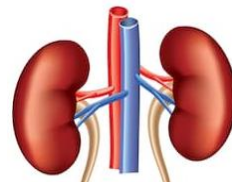
MAGE-TARM KANALEN
Nedsatt mengde tarmhormon



MUSKULATUR
Økt insulinresistens
Redusert blodsukkeropptak



FETT
Økt insulinresistens



NYRER
Økt opptak av sukker

Blodsukkersenkende behandling ved diabetes type 2

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

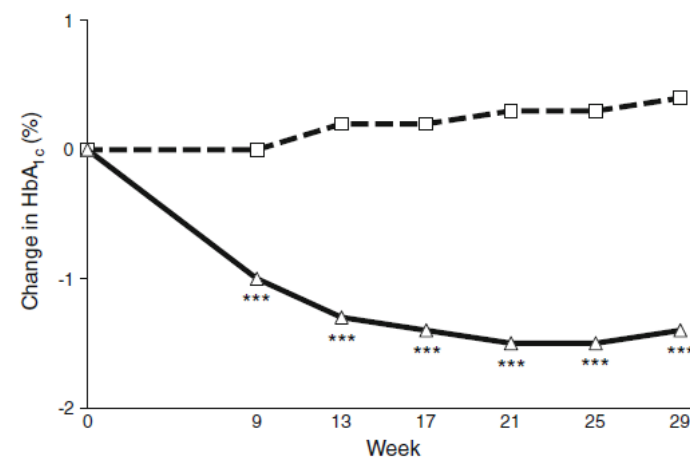
Monoterapi	Metformin
Bivirkninger	Gastrointestinale/Laktacidose
Risiko for hypoglykemi	Lav
Vektpåvirkning	Nøytral/liten reduksjon
Redusert nyrefunksjon	Dosereduksjon ved eGFR<45, seponeres ved eGFR<30

Legemiddelklasse ²	Pasient UTEN kjent hjerte- og karsykdom					Pasient MED kjent hjerte- og karsykdom og/eller med nyreaffeksjon ³	
	Sulfonyl-urea	DPP4-hemmer	GLP1-analog	SGLT2-hemmer	Basalinsulin	SGLT2-hemmer	GLP1-analog
Bivirkninger	Få	Få	Kvalme, gastro-intestinale	Genital infeksjon, dehydrering, ketoacidose	Hypoglykemi, vektøkning	• Ved etablert eller høy risiko for hjertesvikt, eller etablert nyreaffeksjon: Vurder en SGLT2-hemmer • Ved etablert hjerte- og karsykdom: Vurder en SGLT2-hemmer eller GLP1-analog med dokumentert effekt på kardiovaskulære endepunkter	
Risiko for hypoglykemi	Moderat	Lav	Lav	Lav	Høy		
Vektpåvirkning	Liten økning	Ingen	Moderat reduksjon	Moderat reduksjon	Moderat økning		
Redusert nyrefunksjon	Forsiktighet ved eGFR < 30, se preparat-omtale (SPC) for de ulike legemidlene		Se preparat-omtale (SPC) for de ulike SGLT2-hemmere vedr eGFR-verdi for oppstart. Seponeres ved eGFR<30		Dose reduksjon kan være nødvendig	Se preparat-omtale (SPC) for de ulike SGLT2-hemmere vedr eGFR-verdi for oppstart. Seponeres ved eGFR<30	Forsiktighet ved eGFR < 30, se preparat-omtale (SPC) for de ulike legemidlene
	Se «Vær varsom» i kap. 8 «Nyresykdom ved diabetes» i retningslinjen						
Kommentar	Fortrinnsvis Glimepirid	Velg et legemiddel som har dokumentert sikkerhet i langtidsstudier	Legemiddelgruppen er særlig egnet ved overvekt/fedme		Foretrukket ved behov for betydelig reduksjon av blodsukker	Velg et legemiddel som har dokumentert effekt på hjerte og kar hendelser og/eller nyrehendelser	

Opplæring, motivasjon, sunt kosthold, fysisk aktivitet og vektreduksjon ved overvekt gjennom hele forløpet

METFORMIN FØRSTEVALGET???

- God blodsukker senkende effekt
 - Reduserer HbA1c med 11-22 mmol/mol
- Vektnøytral
- Gir ikke lavt blodsukker



Frongo et al, Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, 333:541-549. Copyright © 1995 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society [6]. To convert values for HbA_{1c} in % to mmol/mol, multiply by 10.929

- Mulig beskyttende effekt på hjerte-kare
 - UKPDS, 1998

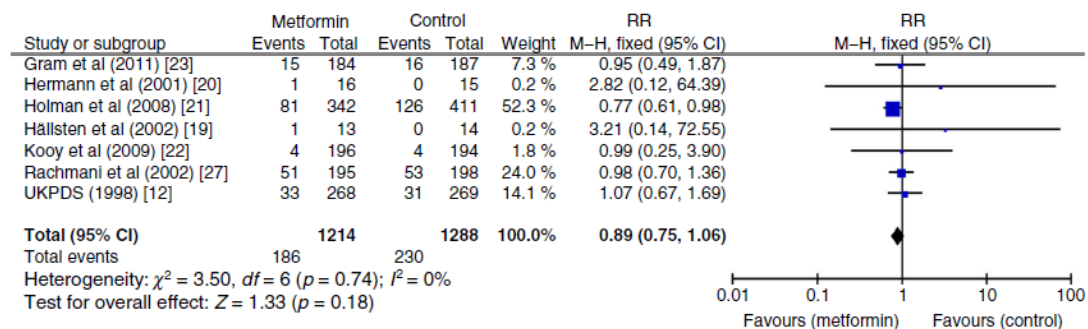
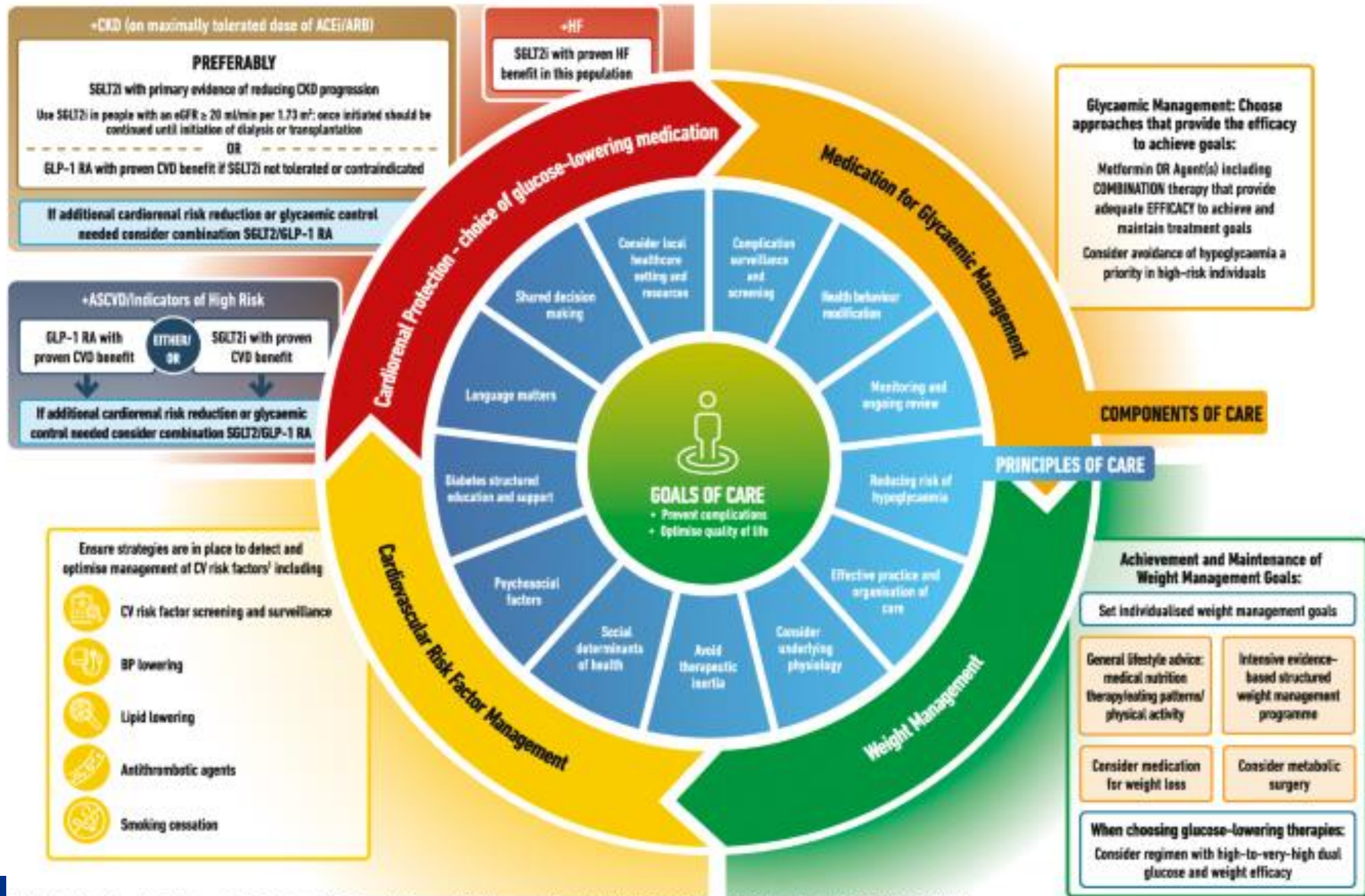


Fig. 5 Forest plot showing the effect of metformin on risk of myocardial infarction

METFORMIN-ANNET

- Bivirkninger fra mage-tarm kanalen
- **Kan brukes** til pasienter med
 - Moderat redusert nyrefunksjon (GFR over 45)
 - Stabil, kronisk hjertesvikt
- **Skal ikke** brukes ved
 - Mer alvorlig nyresvikt med GFR under 30-45
 - Dehydrering

HOLISTIC PERSON-CENTRED APPROACH TO T2DM MANAGEMENT



¹ - American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; Jan 1;45(Suppl 1):S144-74.

ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; ARB, Angiotensin Receptor Blockers; ASCVD, Atherosclerotic Cardiovascular Disease; BP, Blood Pressure; CKD, Chronic Kidney Disease; CV, Cardiovascular; eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate; GLP-1 RA, Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist; HF, Heart Failure; SGLT2i, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor; T2D, Type 2 Diabetes.

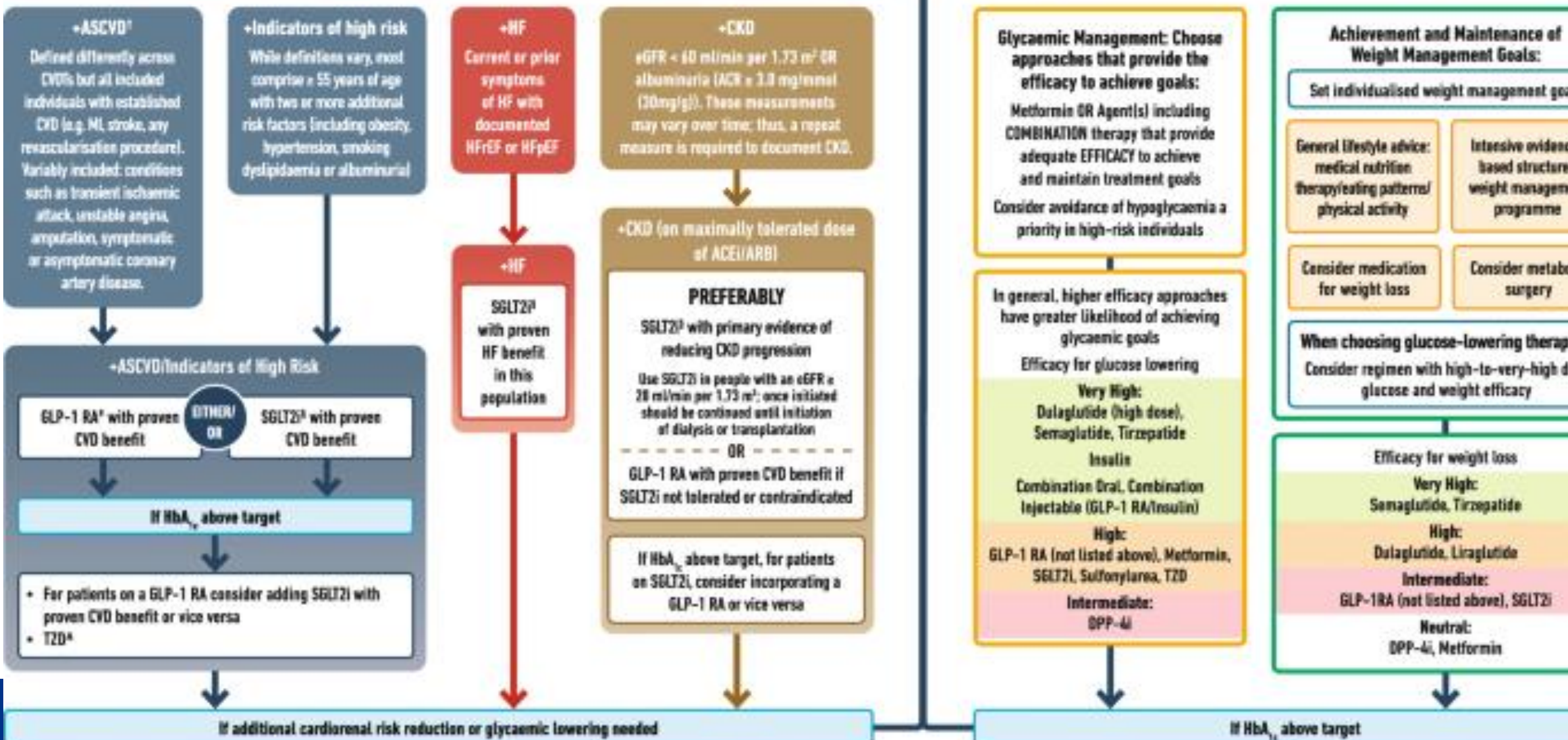
USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES



HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIOURS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)

Goal: Cardiorenal Risk Reduction in High-Risk Patients with Type 2 Diabetes (In addition to comprehensive CV risk management)*

Goal: Achievement and Maintenance of Glycaemic and Weight Management Goals



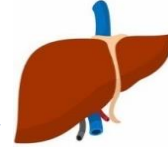
GLP1-ANALOGER

Økt insulin-utskillelse



BUKSPYTTKJERTELEN
Redusert insulin-produksjon

Redusert sukker-produksjon



LEVEREN
Økt sukker-produksjon

Forbedrer blodsukker opptak



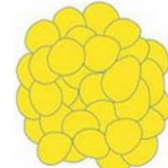
MAGE-TARM KANALEN
Nedsatt mengde tarmhormon

Forsinket tømming av magesekken

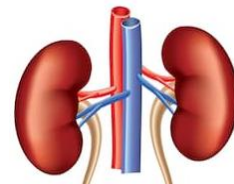


MUSKULATUR
Økt insulinresistens
Redusert blodsukkeropptak

Reduksjon i vekt via redusert appetitt,
økt metthetsfølelse og redusert kalori-
inntak



FETT
Økt insulinresistens

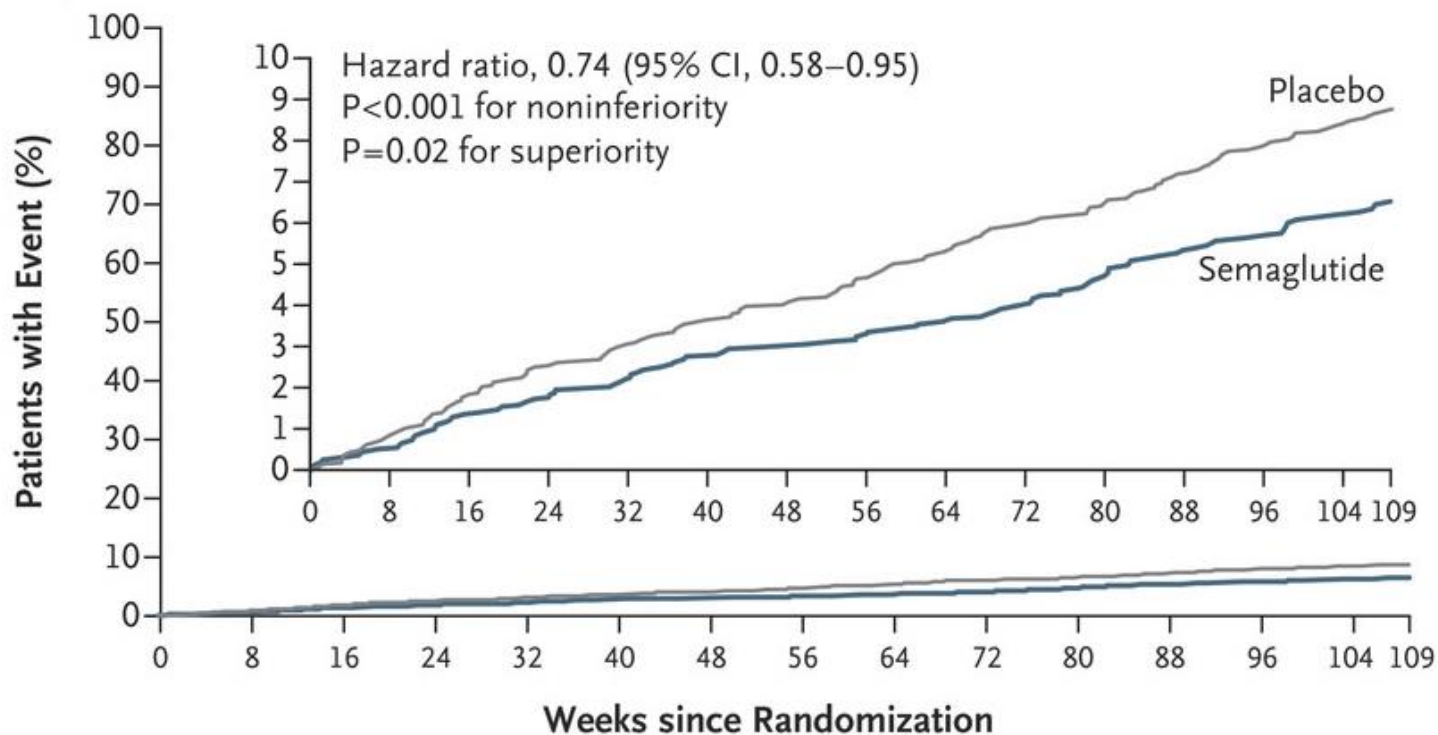


NYRER
Økt opptak av sukker

GLP-1 ANALOGER

- God blodsukker senkende effekt
- Reduserer HbA1c med 11-16 mmol/mol
- Gir sjelden lavt blodsukker
- Gir ofte vekt nedgang
- Reduserer risiko for hjerte-kar sykdom (ved kjent hjerte-kar sykdom)

SEMAGLUTID (OZEMPIC)



No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

HbA1c fall hhv
1,1% og 1,4% (0,5
og 1,0 mg/uke)

Redusert risiko for
hjerte-kar-død,
ikke dødelig
hjerteinfarkt, eller
ikke dødelig slag

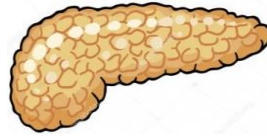
Vekttap hhv 2,9 kg
og 4,3 kg
(0,5 mg og 1,0 mg)

Marso Sp et al.
Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. List of authors. NEJM nov 10, 2016

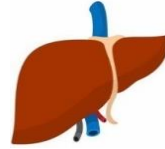
SGLT2-HEMMERE

Reduserer nyrenes opptak av sukker

- hemmer Na-glukose kotransportør



BUKSPYTTKJERTELEN
Redusert insulin-produksjon



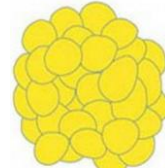
LEVEREN
Økt sukker-produksjon



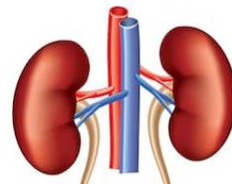
MAGE-TARM KANALEN
Nedsatt mengde tarmhormon



MUSKULATUR
Økt insulinresistens
Redusert blodsukkeropptak



FETT
Økt insulinresistens



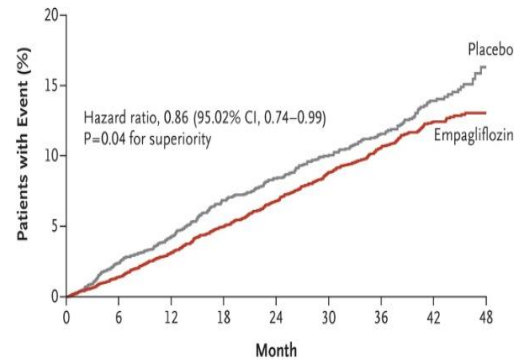
NYRER
Økt opptak av sukker

SGLT2 - HEMMERE

- Relativt liten blodsukker senkende effekt
 - Reduksjon av HbA1c er ca 5 mmol/mol
- Gir ikke lavt blodsukker
- Kan gi vektnedegang
 - 2 kg over 3-6 mndr
- Hjerne og nyre beskyttende effekt
 - Godkjent til bruk ved hjertesvikt uten diabetes
 - Godkjent til bruk av nyresvikt uten diabetes
- OBS! Diabetes syreforgiftning, også hos diabetes type 2 pasienter

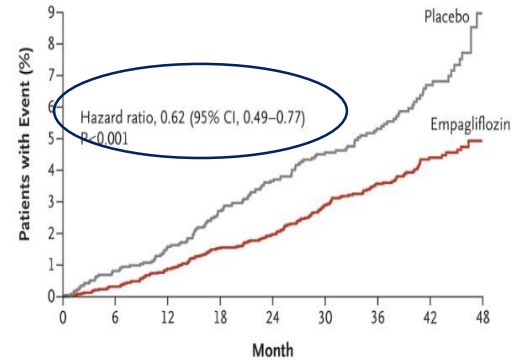
EMPAGLIFLOZIN (JARDIANCE)

A Primary Outcome



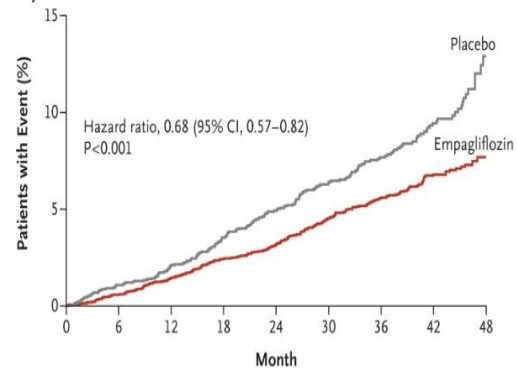
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

B Death from Cardiovascular Causes



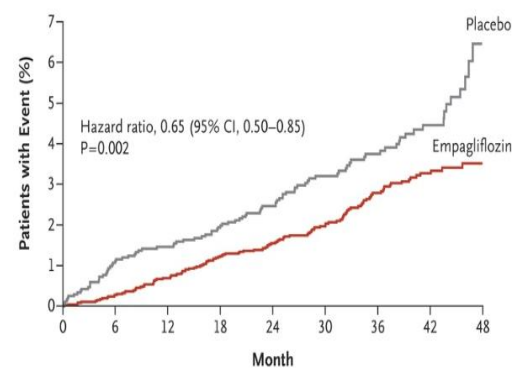
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

C Death from Any Cause



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

D Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

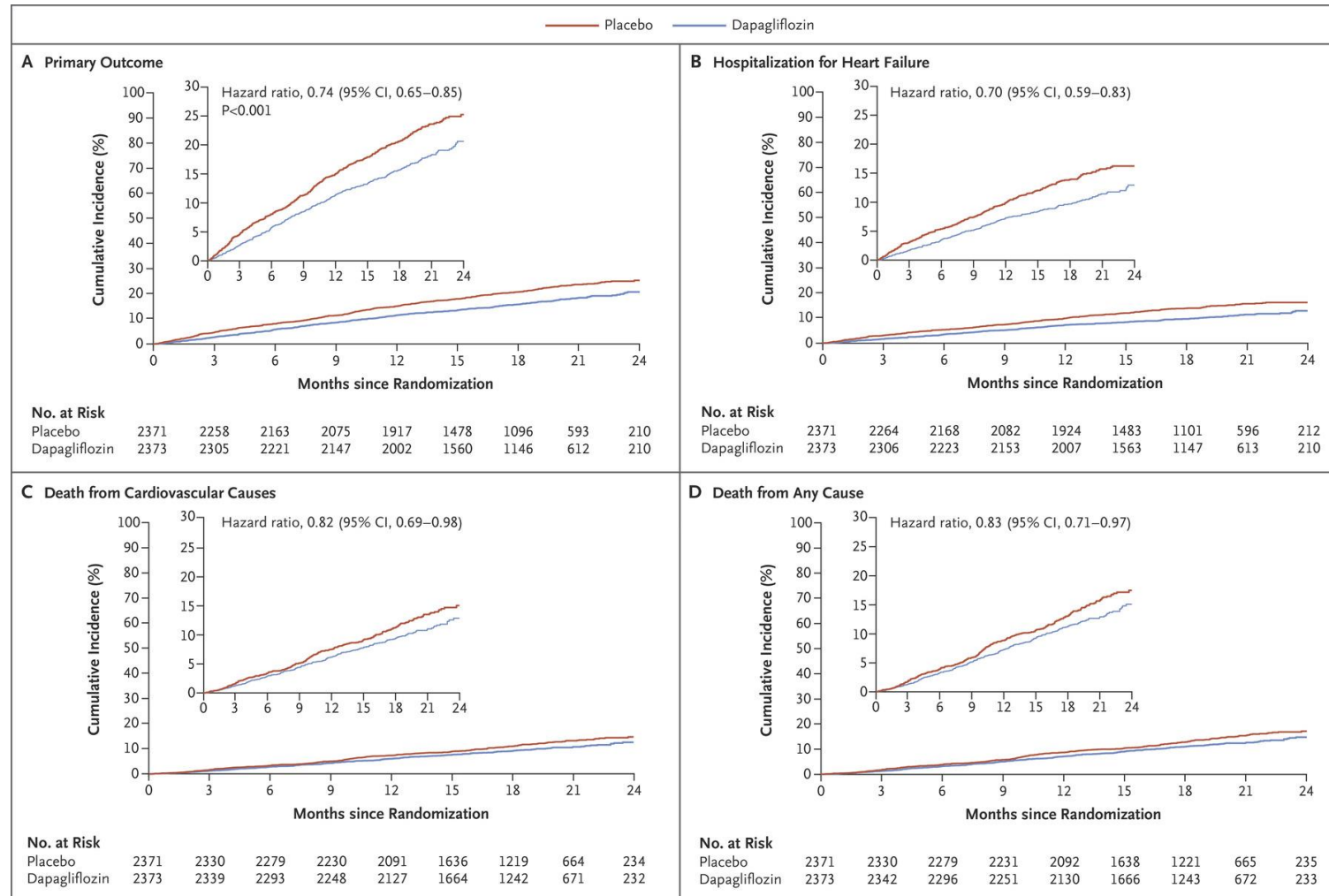
Redusert risiko for hjerte-kar-død, ikke dødelig hjerteinfarkt eller ikke dødelig slag

32% reduksjon i risiko for hjerte-kar død (NNT 25)

35% redusert risiko for hospitalisering av hjertesvikt

Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 373:2117–2128

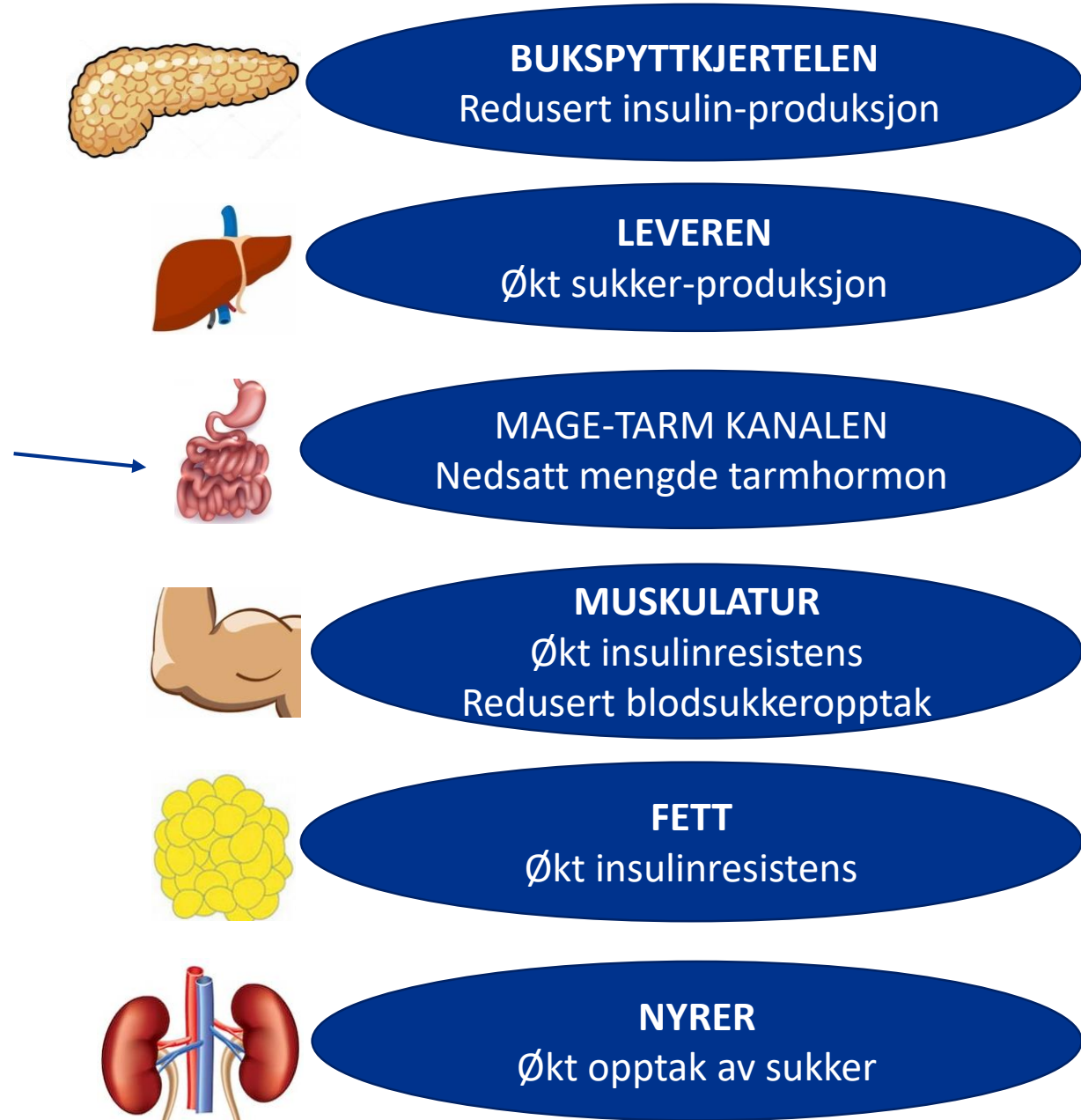
DAPAGLIFLOZIN (FORXIGA)



Redusert risiko for hjerte-kar-død og forverring av hjertesvikt både hos pasienter med og uten diabetes type 2 (NNT 21)

DPP4-HEMMERE

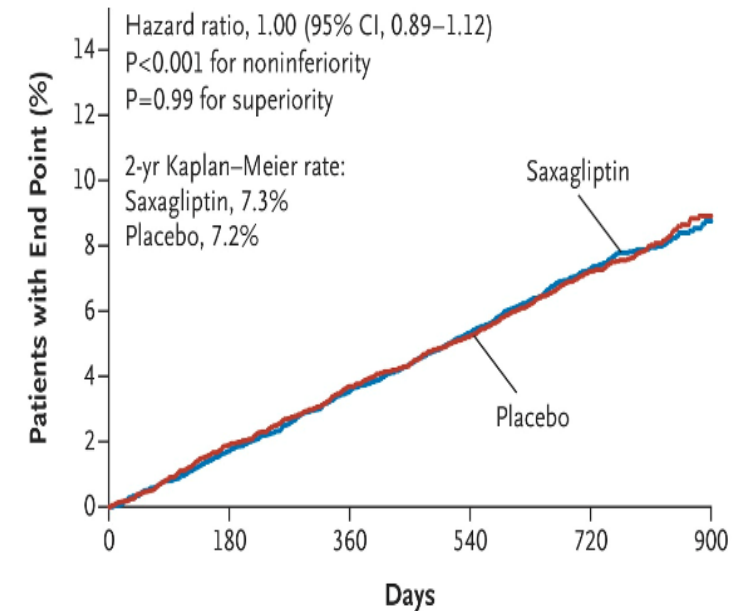
Hemmer enzymet DPP-4 som normalt bryter ned tarm-hormonene og øker dermed nivået av aktive tarm-hormoner (GLP-1 og GIP)



DPP-4-HEMMERE

- Relativt beskjeden blodsukker senkende effekt
 - Reduserer HbA1c ca. 5-9 mmol/mol
- Gir ikke vektøkning
- Lite bivirkninger
- Krav om hjerte-kar-sikkerhetsstudier
 - DPP4 har tilsvarende sikkerhet som placebo

A Primary End Point



No. at Risk

Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

[Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369\(14\):1317-26.](#)

DPP-4-HEMMERE

- Relativt beskieden blodokker senkende effekt

- Gi

- Lit

- Kr

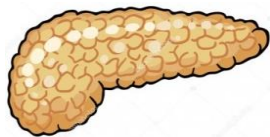
Januvia, Trajenta, Galvus, Onglyza m.fl.

Placebo	8212	7983	7761	7267	4855	851
Saxagliptin	8280	8071	7836	7313	4920	847

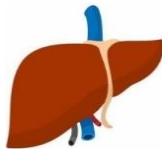
[Scirica BM et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369\(14\):1317-26.](#)

SULFONYLUREA

Økt insulin-utskillelse fra betacellene



BUKSPYTTKJERTELEN
Redusert insulin-produksjon



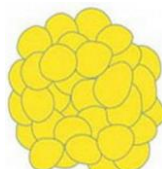
LEVEREN
Økt sukker-produksjon



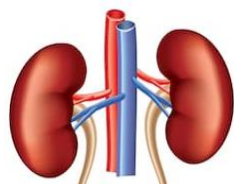
MAGE-TARM KANALEN
Nedsatt mengde tarmhormon



MUSKULATUR
Økt insulinresistens
Redusert blodsukkeropptak



FETT
Økt insulinresistens



NYRER
Økt opptak av sukker

NÅR INSULINBEHANDLING VED DIABETES TYPE 2?

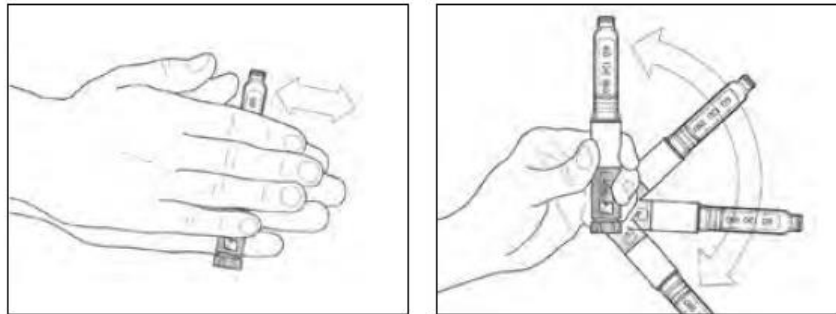
NPH-insulin er i retningslinjene et andrevalg på lik linje med Sulfonylurea, DPP4-hemmere, GLP1-analoger og SGLT2-hemmere

VELGES NÅR:

- en ikke har nådd behandlingsmål med andre antidiabetika
- det er bivirkninger ved behandling med andre antidiabetika-grupper
- annen sykdom vanskeliggjør god blodsukker kontroll som:
 - steroid behandling
 - nyresvikt
 - bukspyttkjertelbetennelse
 - akutt sykdom
- det er betydelig forhøyet blodsukker og høy HbA1c;
 - fastende blodsukker > 15
 - HbA1c > 86 mmol/mol
 - ved behov å senke HbA1c > 22
- Start med 6-14 E 1-2 ganger daglig, evt noe høyere ved høye fastende blodsukker verdier og overvekt

NPH-INSULIN

- Førstevalg
- MÅ rulles/vendes minst 10 ganger å hpn DFALETen før bruk for å sikre god blanding (melkehvitt)



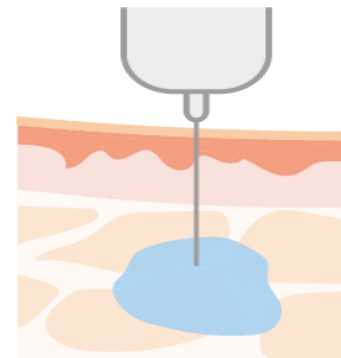
- Eksempler: Humulin, Insulatard



Sjekk at pennen leverer insulin ved å sprute ut litt insulin (1-2 E)

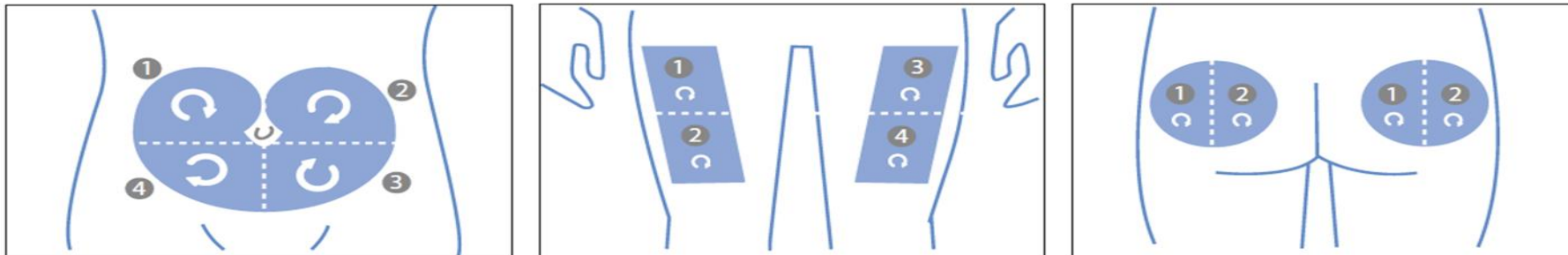


Still inn korrekt dose



SUBKUTAN INSULIN-INJEKSJON med 4 mm kanyle reduserer risikoen for intramuskulær injeksjon.

LIPODYSTROFI/SUBCUTANE INFILTRATER



Ved årskontroll skal det ALLTID sjekkes for subkutane infiltrater

NPH INSULIN OM KVELDEN

Fastende blodsukker MÅ måles daglig
Siste 3 dagers gjennomsnittlige FASTENDE blodsukker brukes til å justere insulin dosen
Dosejustering inntil 2 ganger per uke inntil blodsukker målet er nådd

FASTENDE GLUKOSE	TILTAK	JUSERING
> 10		+4 E
6-10		+2 E
4-6		0
< 4		-2 E

NPH INSULIN OM MORGENEN

Blodsukker før middag MÅ måles
Siste 3 dagers gjennomsnittlige blodsukker FØR MIDDAG brukes til å justere dosen

FASTENDE GLUKOSE	TILTAK	JUSERING
> 10	↑	+4 E
6-10	↑	+2 E
4,5-6	→	0
< 4,5	↓	-2 E

BYTTE TIL NYERE TYPE LANGSOMTVIRKENDE INSULINANALOG

- Hyppige eller alvorlige nattlige episoder med lavt blodsukker
- Store blodsukker svingninger som gjør at god blodsukker kontroll er vanskelig
- Eksempler: Lantus, Abasaglar, Toujeo, Tresiba

BLANDINGSINSULINER

- Insulin med middels lang virketid og raskt innsettende effekt
 - Kan vurderes ved behov for hurtigvirkende insulin
 - Tas i forbindelse med måltid
 - Blandes før bruk ved å rulle den mellom hendene og/eller vende den forsiktig opp-ned noen på samme måte som NPH-insulin
 - Humalog Mix25
 - NovoMix 30

INSULIN + GLP-1 ANALOG

Table 1 Efficacy of once-daily subcutaneous fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide as add-on therapy to oral antidiabetic drugs in adult patients with inadequately controlled type 2 diabetes in 26-week, phase III trials and a 26-week extension

Study (treatment duration)	Treatment	No. of pts	Mean change from BL [BL value]			Pts at target HbA _{1c} (%)	
			HbA _{1c} (%) ^a	FPG (mmol/L) ^b	BW (kg)	<7.0 %	≤6.5 %
<i>Insulin-naïve patients</i>							
DUAL-I (26 weeks) [13]	IDeg/LIR ^c + MET ± PIO	833	-1.9 [8.3]**,†	-3.62 [9.2] [†]	-0.5 [87.2]**	81**, [†]	70**, [†]
	IDeg ^d + MET ± PIO	413	-1.4 [8.3]	-3.61 [9.4]	1.6 [87.4]	65	47
	LIR ^e + MET ± PIO	414	-1.3 [8.3]	-1.75 [9.0]	-3.0 [87.4] ^{‡‡}	60	41
DUAL-I extension (52 weeks) [21]	IDeg/LIR + MET ± PIO	665	-1.8 [8.3]**,†	-3.45 [9.2] [†]	-0.4 [87.2]**	78**, [†]	67**, [†]
	IDeg + MET ± PIO	333	-1.4 [8.3]	-3.39 [9.4]	2.3 [87.4]	63	49
	LIR + MET ± PIO	313	-1.2 [8.3]	-1.67 [9.0]	-3.0 [87.4] ^{‡‡}	57	38
DUAL-III (26 weeks) [18]	IDeg/LIR ^c + MET ± PIO ± SU	292	-1.3 [7.8] [#]	-2.98 [9.0] [#]	2.0 [95.6]	75 [#]	63 [#]
	GLP-1 RA ^f + MET ± PIO ± SU	146	-0.3 [7.7]	-0.60 [9.4]	-0.8 [95.5] [‡]	36	23
DUAL-IV (26 weeks) [19]	IDeg/LIR ^c + SU ± MET	289	-1.5 [7.9] ^δ	-2.60 [9.1] ^δ	0.5 [87.2]	79 ^δ	64 ^δ
	PL + SU ± MET	146	-0.5 [7.9]	-0.31 [9.1]	-1.0 [89.3] [‡]	29	12
<i>Insulin-experienced patients</i>							
DUAL-II (26 weeks) [17]	IDeg/LIR ^c + MET	199	-1.9 [8.7]**	-3.46 [9.7]*	-2.7 [95.4]**	60**	45**
	IDeg ^d + MET	199	-0.9 [8.8]	-2.58 [9.6]	0 [93.5]	23	13
DUAL-V (26 weeks) [20]	IDeg/LIR ^c + MET	278	-1.8 [8.4] ^φ	-2.83 [8.9]	-1.4 [88.3] ^φ	72 ^φ	
	IGla ^g + MET	279	-1.1 [8.2]	-2.77 [8.9]	1.8 [87.3]	47	

BL baseline, BW bodyweight, EXE exenatide, FPG fasting plasma glucose, GLP-1 RA glucagon-like protein-1 receptor agonist, HbA_{1c} glycated haemoglobin, IDeg insulin degludec, IGla insulin glargine, LIR liraglutide, MET metformin, PIO pioglitazone, PL placebo, pts patients, SU sulfonylurea

* $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$ vs. IDeg, [†] $p < 0.0001$ vs. LIR, [‡] $p < 0.001$, ^{‡‡} $p < 0.0001$ vs. IDeg/LIR, [#] $p < 0.001$ vs. GLP-1 RA, ^δ $p < 0.001$ vs. PL, ^φ $p < 0.001$ vs. IGla

Gir bedre glykemisk kontroll

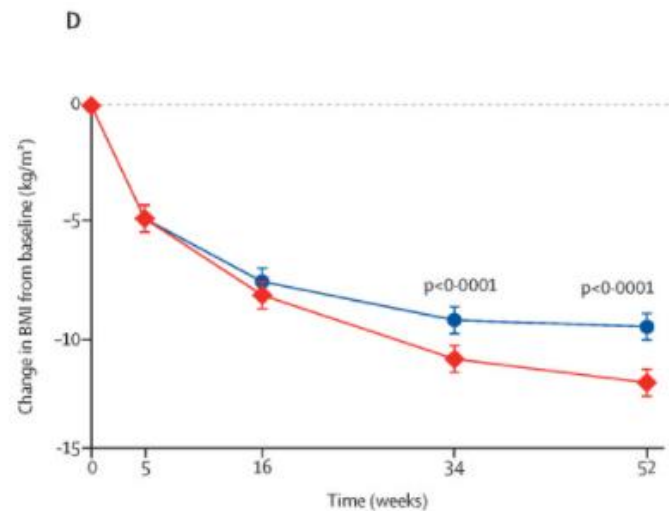
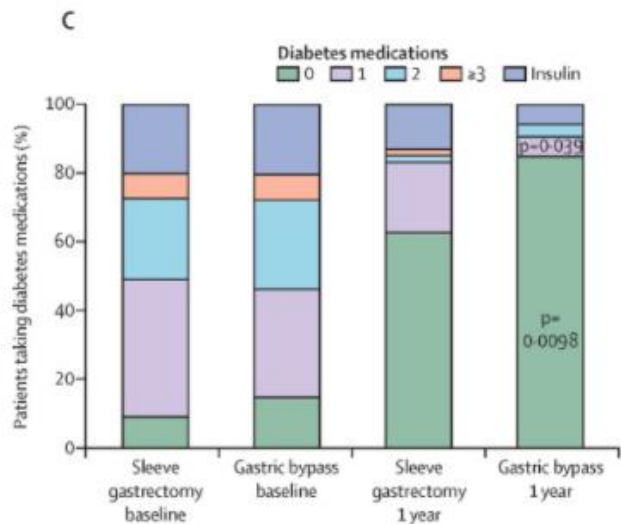
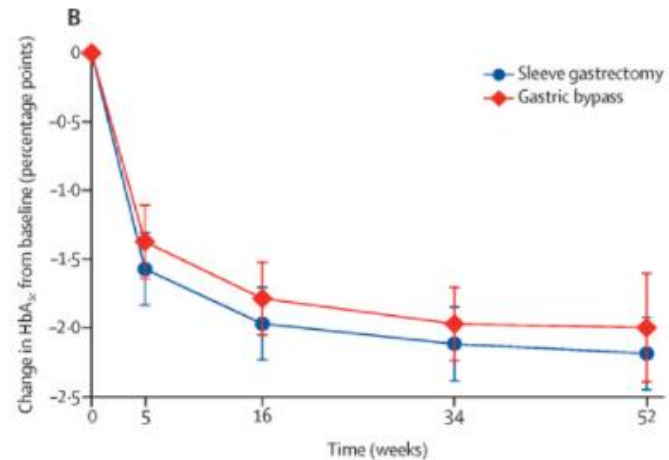
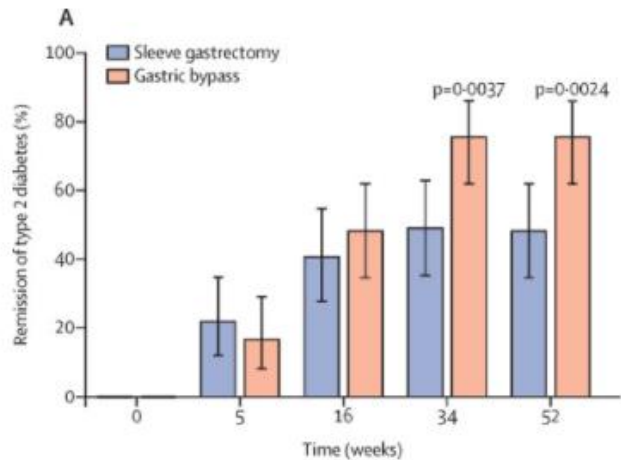
Gir ikke vektøppgang

Gir ikke økt risiko for hypoglykemi

DIABETES TYPE 2 OG SAMTIDIG OVERVEKT/FEDME

- Skal gis tilbud om strukturert livstilsbehandlingsprogram
 - Varighet minimum 6 måneder
- Ved valg av antidiabetika vurder GLP-1 reseptor analog eller SGLT-2 hemmer
- Ved KMI ≥ 35 bør vektreduserende kirurgi vurderes
 - Kan også vurderes hos pasienter med lavere KMI

BARIATRISK KIRURGI



Randomisert kontrollert studie, enten til sleeve eller gastric bypass

Remisjon diabetes
Sleeve: 48%
Bypass: 75%

Vektap:
Sleeve: 23%
Bypass: 29%

ANTIDIABETIKA VED SYKEHUSINNLEGGELSE

- Hovedbehandlingen under sykehusinnleggelse er **insulin**
- **Metformin** bør midlertidig seponeres
 - kan beholdes ved GFR er > 45 , ingen alvorlig hypoksi, leversvikt eller sepsis, og når det ikke er planlagt å gi røntgen kontrastmidler eller generell anestesi
- **SGLT2-hemmere** bør midlertidig seponeres
 - Pga fare for syreforgiftning (diabetes ketoacidose)
 - kan gi urinveisinfeksjon, candidainfeksjon
- **Sulfonylurea** bør nulles ved fare for lavt blodsukker
- **GLP-1 analoger** bør vurderes seponert
 - kan gi kvalme og oppkast
- **Glitazoner** bør seponeres
 - pga. faren for ødemer

DIABETES I SYKEHUS

- 15-20 % av pasienter inneliggende i somatiske avdelinger har diabetes
- Blodsukkersenkende behandling har betydning for utfall av andre sykdommer og for antall liggedøgn
- Ofte varierende insulinbehov i forhold til hjemmesituasjonen
 - Nyresvikt og nedsatt næringsinntak fører til lavere insulinbehov
 - Fysisk inaktivitet, infeksjoner, bruk av enkelte legemidler gir økt insulinbehov
 - steroider
 - immunsupprimerende midler
 - enteral- og parenteral ernæring

HVOR OFTE DIABETES KONTROLL?

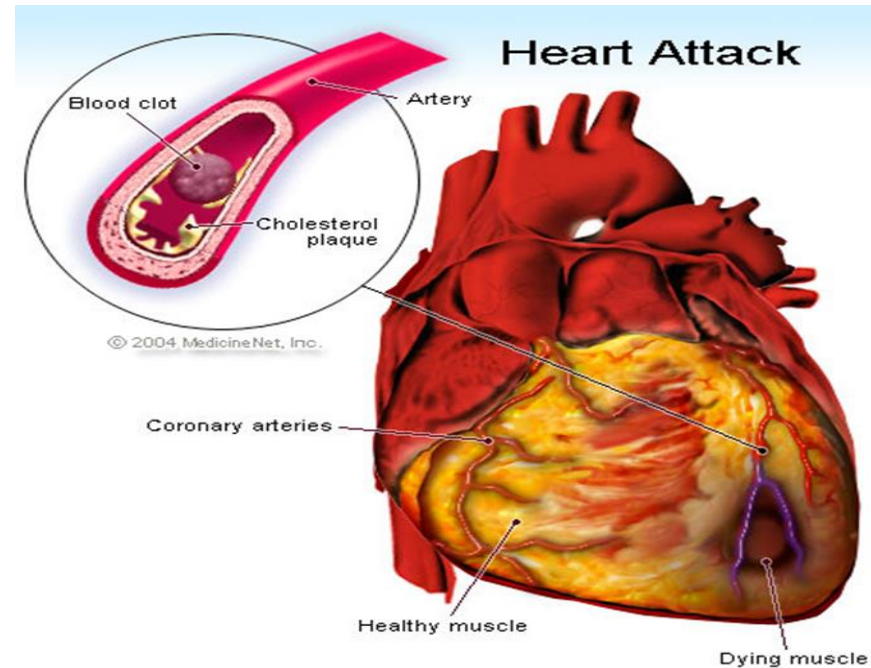
- Ved godt regulert diabetes:
 - Årskontroll
 - Samt 1 kontroll utenom årskontrollen
- For øvrig må kontroller tilpasses individuelt

ÅRSKONTROLL ER MER ENN BLODSUKKER KONTROLL

- Tegn til makrovaskulære komplikasjoner?
 - Hjertesykdom
 - Perifer karsykdom
 - Hjertesvikt
 - Vurder å ta EKG
- Blodtrykk og kolesterol, behandlingsmål:
 - Blodtrykk < 135/80
 - Total-kolesterol \leq 4,5
 - LDL-kolesterol \leq 2,5 (ved kjent hjerte-kar sykdom \leq 1,4)
- Livsstil
 - Røykeslutt
 - Fysisk aktivitet
 - Kostholdsendringer
 - Vektreduksjon
 - > 5% ved overvekt/fedme

DIABETES OG HJERTE-KAR SYSTEM

- Tidligere debut hos diabetes pasienter
- Mer uttalte åreforkalkninger
- Blant pasienter innlagt med akutt hjerte-karsykdom har 20% kjent diabetes, 25% har udiagnostisert diabetes og 40% nedsatt blodsukkertoleranse
- Risiko relatert til blodsukker kontroll, og også til blodtrykk, kolesterol og nyresykdom
 - 2-3 ganger økt risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag
 - Dårligere prognose etter infarkt
 - Opptil 30 ganger økt risiko for amputasjon
- Risiko mest økt hos kvinner
 - Kvinner under 40 år har 5 x økt dødelighet av koronar sykdom sammenlignet med bakgrunns befolkningen



STATIN SOM PRIMÆR FOREBYGGENDE BEHANDLING VED DIABETES

- Til pasienter mellom 40-80 år uten kjent hjertekarsykdom
 - ved LDL > 2,5
 - ved vurdert høy risiko for hjerte-kar sykdom
- Statin bør vurderes hos pasienter under 40 år
 - ved vurdert høy risiko for hjerte-kar sykdom
- Atorvastatin 20 mg x 1
 - Behandlingsmål \leq LDL 2,5

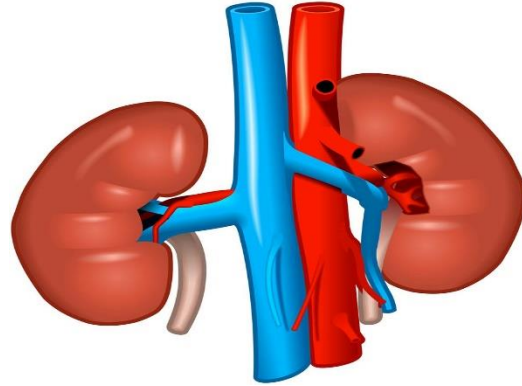
STATIN SOM SEKUNDÆR FOREBYGGENDE BEHANDLING VED DIABETES

- Ved kjent hjertekarsykdom
- Atorvastatin 80 mg x 1
 - Behandlingsmål LDL $\leq 1,4$

ÅRSKONTROLL ER MER ENN BLODSUKKER KONTROLL

- **Urinprøve og nyrefunksjon**
- **Tegn til mikrovaskulære komplikasjoner?**
 - Retinopati (øyesykdom)
 - Nevropati (nerveskade)
 - Erekttil dysfunksjon (nedsatt evne til ereksjon)
- **Føtter**
 - Puls
 - Monofilament-test
 - Vibrasjonssans
 - Sår? Trykkpunkter?

DIABETES NYRESYKDOM



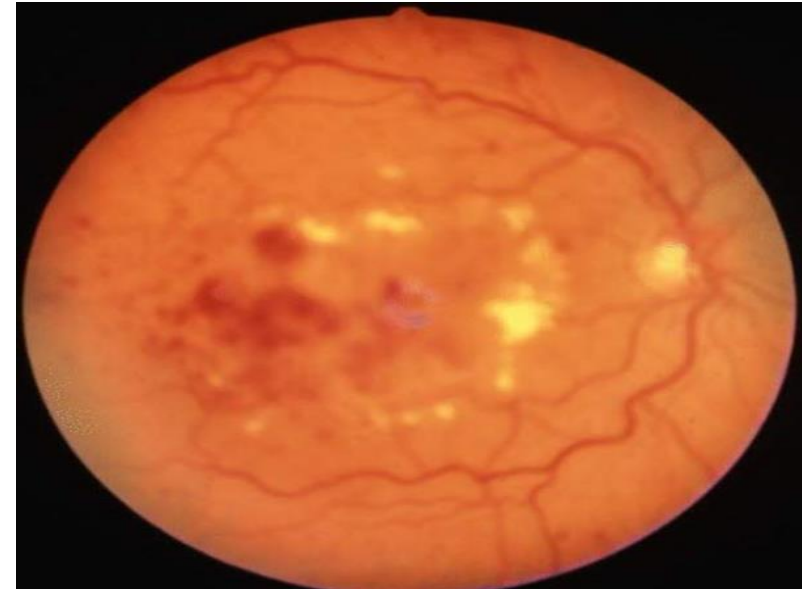
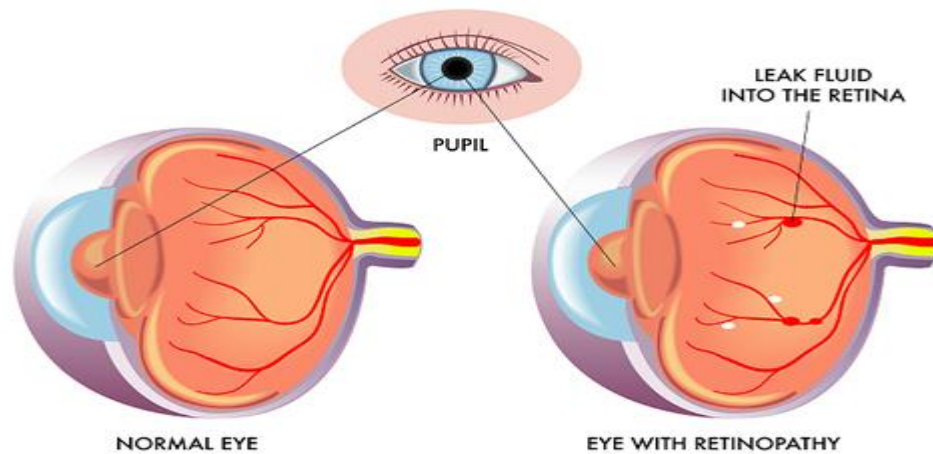
- Nest vanligste årsak til dialyse og nyretransplantasjon i den vestlige verden
 - Nedslag av «sukkrete» proteiner og forandringer av celle funksjonen – økt eggehvite (albumin) -lekkasje gir økt mengde albumin i urin
 - Ca 100 i Norge per år utvikler endestadium av nyresvikt
- Sees oftest hos de med ikke-optimal blodsukker kontroll
 - HbA1c over 58-64 mmol/mol (7,5-8,0%)
- Reversibel tilstand i tidlig fase ved god blodsukker og blodtrykks kontroll

DIABETES OG NYRENE

- Det skal utføres urinprøve minst 1 gang årlig
 - måles urin albumin kreatinin ratio (U-AKR)
 - kan taes når som helst på dagen
- Alle med albuminuri SKAL ha såkalt ACE/AT2 blokker da det beskytter nyrene

U-AKR	ALBUMINUTSKILLELSE
< 3	Normal
3-29	Moderat albuminuri
30-299	Betydelig albuminuri
≥300	Nefrotisk albuminuri

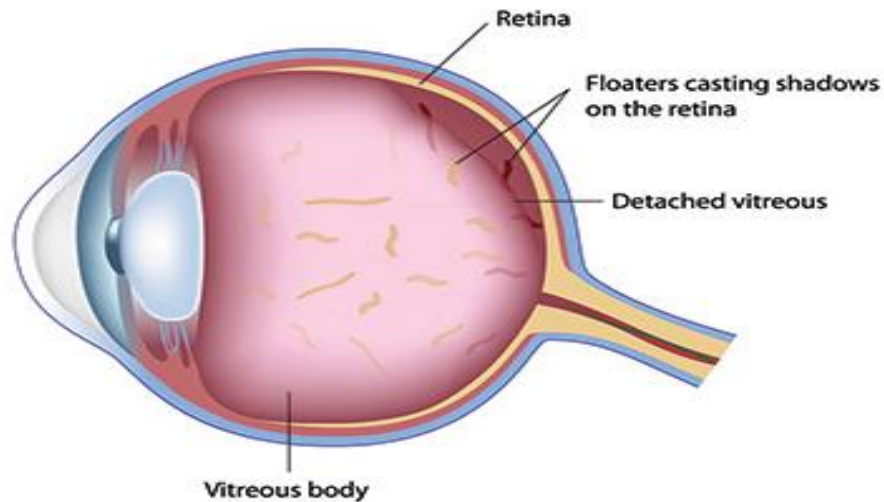
DIABETES ØYESYKDOM



Retinopati er forandringer på netthinnen som kan gi redusert syn

- lettblødende blodkar
- nydannelse av blodkar
- arrutvikling

DIABETES ØYESYKDOM



- Netthinneløsning
- Blødninger i glasslegemet
- Makula degenerasjon
- Grønn stær
- Grå stær

- Knyttet til blodsukker kontroll

- Behandling:
 - Optimalisere blodsukker kontroll
 - Optimalisere blodtrykks behandlingen
 - Behandling utført av øyelege: laser, vitrektomi mm

ØYELEGE KONTROLL / DIABETES FOTO

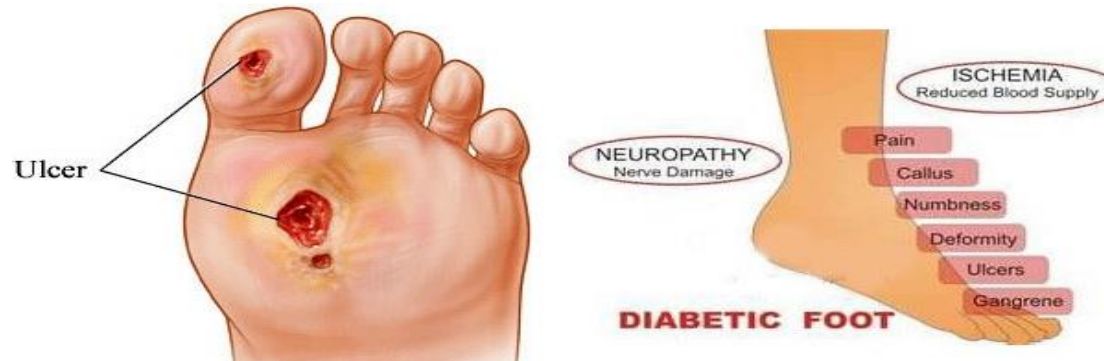
PASIENTGRUPPE	FØRSTE UNDERSØKELSE	KONTROLLHYPPIGHET UTEN RETINOPATI ^a
Type 1-diabetes	5 år etter diagnose	Årlig/hvert 2. år, evt. sjeldnere ved stabil plasmaglukose og stabilt blodtrykk
Type 2-diabetes	Ved diagnose	Årlig/hvert 2. år, evt. sjeldnere ved stabil plasmaglukose og stabilt blodtrykk
Gravide	Helst før eller så tidlig som mulig i svangerskapet	En gang tidlig i svangerskapet ^b

DIABETES NERVESKADE (NEVROPATI)



Oftest symmetrisk
Ustøhet
Brenning/verking
Prikking/stikking
Nummenhet
Kramper
Trøtthet

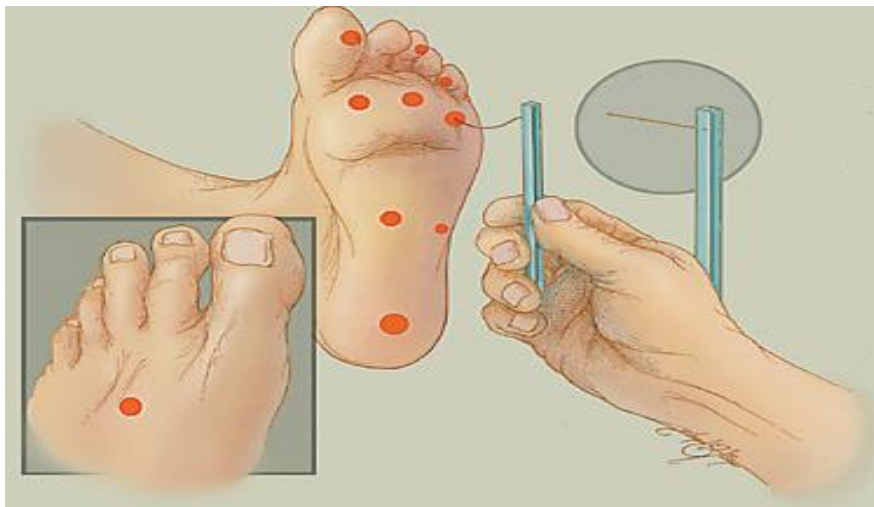
DIABETISK FOT



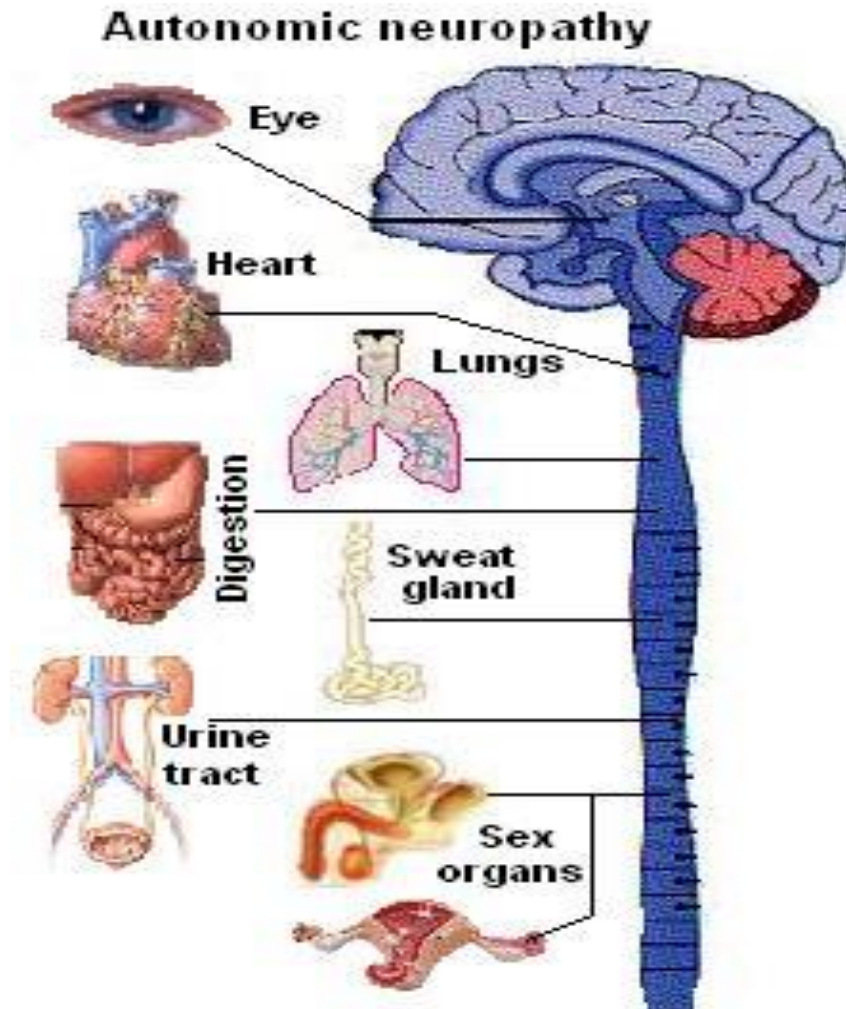
- Knyttet til blodsukker kontroll og varighet av diabetes
- Diabetes nerveskade gir svekket muskulatur som igjen gir hard hud på vekt bærende deler av foten og lettere sår
- Doblet dødelig (Helseundersøkelsen i Nord Trøndelag HUNT)
- Tverrfaglig team

DIABETES NERVESKADE (NEVROPATI)

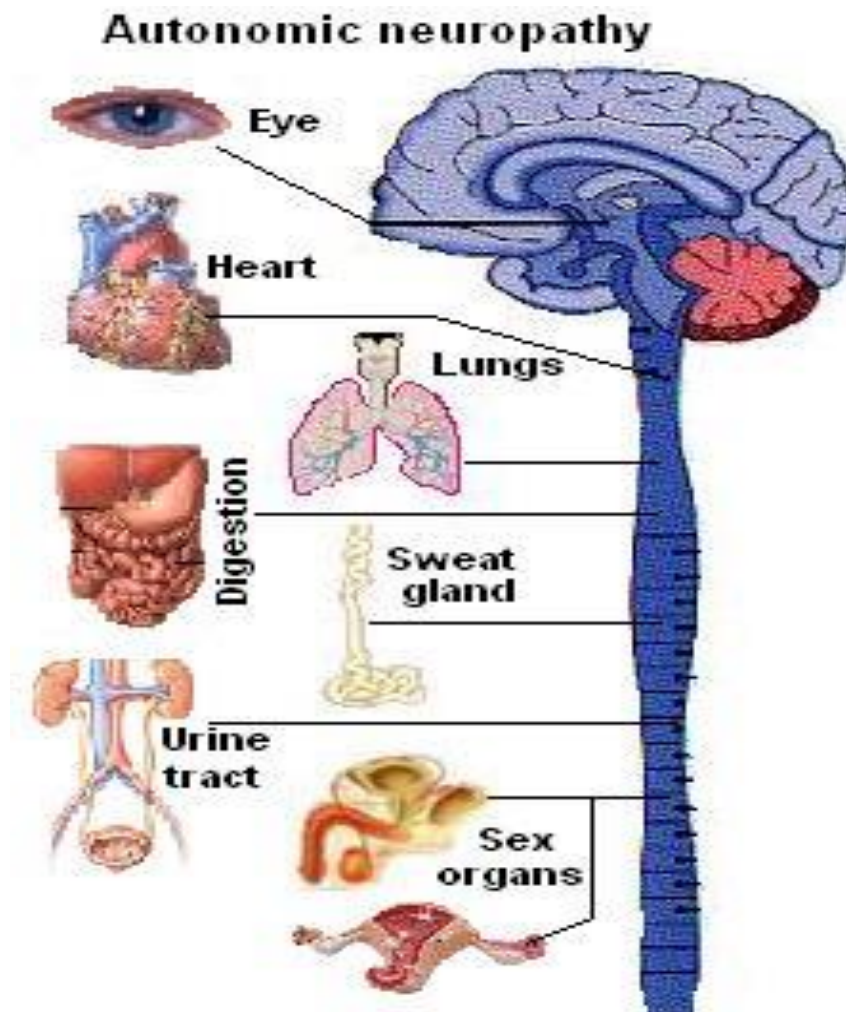
- Monofilament test
- Vibrasjonssans
- Redusert smertesans
- Nedsatt ankelrefleks



- Mage tarm kanalen:
 - Raskt mett, kvalme, oppkast, smerter, oppblåsthet (gastroparese)
 - Diabetes diare
 - Redusert appetitt
- Hjerte-kar systemet:
 - Blodtrykksfall når en reiser seg (ortostatisk hypotensjon)
 - Høyt blodtrykk (hypertensjon)
 - Rask puls i hvile (takykardi)
 - Pustevansker
 - Stumme hjerte- infarkt



- Urinblære:
 - Inkontinens
 - Urinretensjon,
 - Residiverende urinveis infeksjon
- Kjønnsgener:
 - Erektile dysfunksjoner
 - Vansker med orgasme
 - Tørre slimhinner
- Hud:
 - Økt svette
 - Redusert svette
 - Tørr hud/føtter
- Øyne:
 - Problemer med omstilling fra mørk til lyst



EREKSJONSSVIKT (EREKTIL DYSFUNKSJON)

- Diabetes nerveskade
- Åreforkalkning
- Bruk av blodtrykks medisiner
- Psykiske faktorer

- Knyttet til blodsukker kontroll

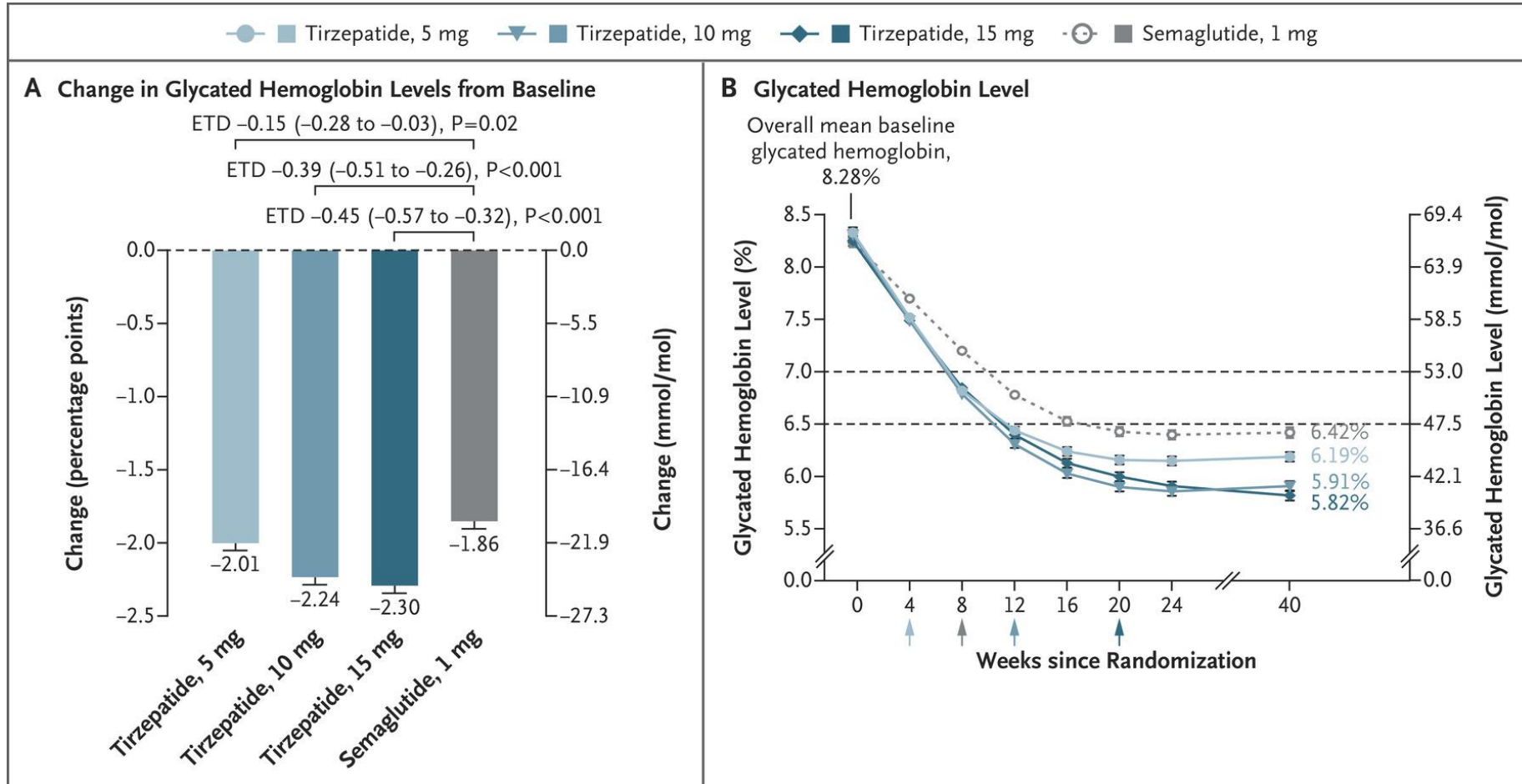
BEHANDLING AV EREKTIL DYSFUNKSJON

- Første valg tablett
- ca 70% har effekt



- Henvis urolog evt for vurdering

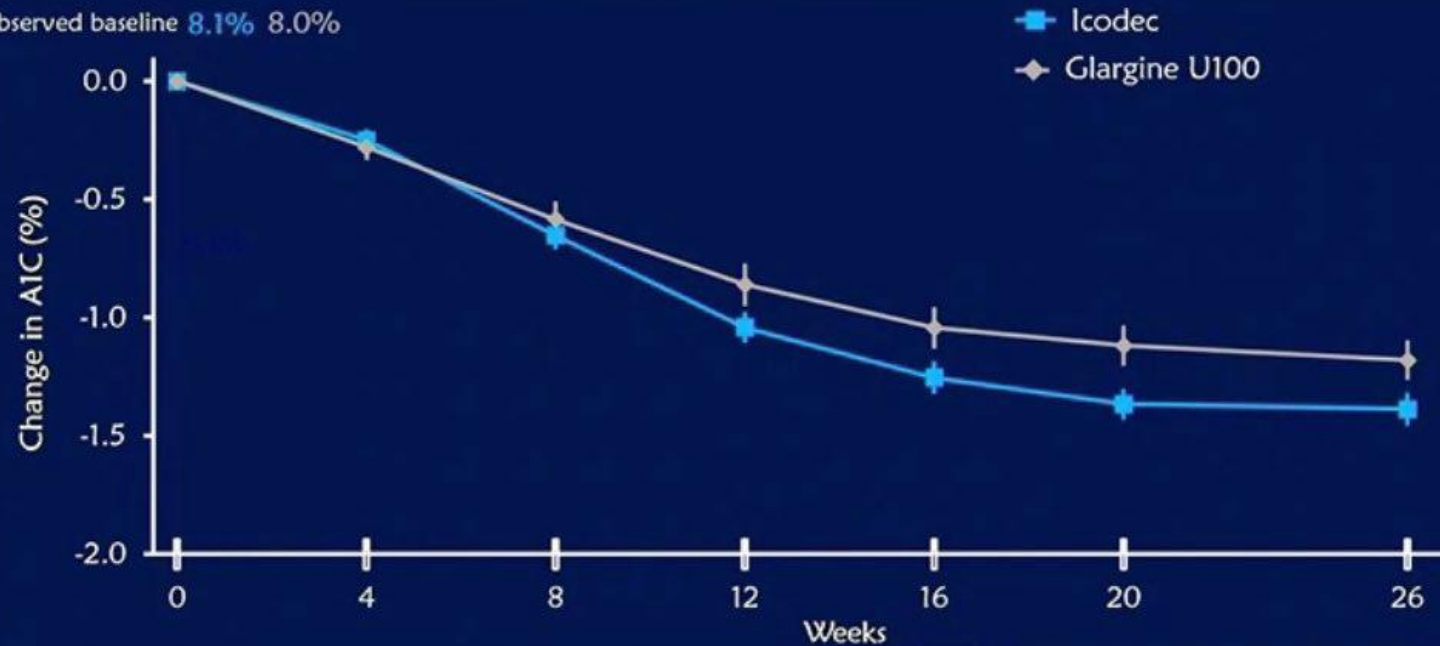
NYE LEGEMIDLER - TIRZEPATIDE



NYE LEGEMIDLER - ICODEC

A1C Changes Over Time

Observed baseline 8.1% 8.0%



No statistically significant difference between treatments in change from baseline to week 26

Primary Endpoint Statistical Analysis

Estimated mean A1C at week 26

6.9%
6.7%

Estimated mean change from baseline to week 26 in A1C

-1.15%
-1.33%

ETD (Icodec – Glargine U100): -0.18%

[-0.38; 0.02]_{95% CI}
 $p = 0.08$

Full analysis set. Observed data are mean (symbol) \pm SEM (error bars) on-treatment without ancillary treatment.

Estimated means, mean change values and ETD with 95% CI at week 26 derived based on MMRM (trial product estimand).

A1C, glycated hemoglobin; CI, confidence interval; ETD, estimated treatment difference; MMRM, mixed model for repeated measures; SEM, standard error of the mean.

STUDIE DELTAGELSE?

- Oppstart ny studie jan/febr 2024
- Hvem kan delta?
 - Alder ≥ 18 år
 - KMI ≥ 27 med kjent hjerte-kar sykdom og/eller
 - KMI ≥ 30 med kjent hjerte-kar sykdom eller kronisk nyresvikt
- Definisjon hjerte-kar sykdom:
 - hjertesvikt NYHA klasse II-III
 - koronar sykdom (tidligere hjerteinfarkt eller PCI behandling)
 - tidligere hjerneslag eller perifer kar sykdom
- Definisjon kronisk nyresvikt:
 - eGFR <60 OG urin-AKR ≥ 30

A photograph of a cable-stayed bridge at dusk or night. The bridge's tall, white pylon and numerous stay cables are prominent against the dark blue sky. The bridge deck is illuminated with blue lights. In the background, modern multi-story buildings with lit windows and balconies are visible, along with other city lights. The scene is reflected in the calm water of a river or lake in the foreground. The text "SPØRSMÅL?" is overlaid in the center of the image.

SPØRSMÅL?