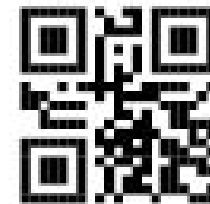


# Typ 2-diabetes med fokus på SGLT2-hämmare och glukossänkning

**Stefan Jansson, distr läk, med dr. Brickebackens vc Örebro,  
Örebro universitet  
Ordf Nationell ArbetsGrupp för diabetes, NAG-diabetes**

**Frågor ställs via sms, scanna kod:**



## Redovisning av jäv

Föreläsningar och deltagande i kliniska studier de senaste fem åren för flera olika läkemedelsföretag där all ersättning har gått till min arbetsgivare Region Örebro Län.

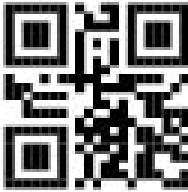
NPO Endokrina sjukdomar

NAG Diabetes

Nationellt system för kunskapsstyrning  
Hälso- och sjukvård

SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

---



# Glukossänkande läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes

Nationellt system  
för kunskapsstyrning  
Hälso- och sjukvård

SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion,  $GFR \leq 60$ , och ska inte användas vid  $GFR < 30$   
\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts  
\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\*Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder  $\geq 55$  år tillsammans med  $\geq 2$  av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

**MÅL:** God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

**MÅL:** God metabol kontroll

**MÅL:** God livskvalitet

1

**Basbehandling:** Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

**SGLT2**

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

**GLP1\*\*\***  
subkutant

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

**SGLT2**

3

**GLP1\*\*\***  
subkutant

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

**SGLT2**

2

**GLP1**  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30  
\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts  
\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\* Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

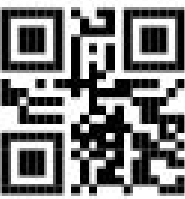
Överväg alltid tillägg av insulin om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\*Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri



\*\*\*\*Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder  $\geq 55$  år tillsammans med  $\geq 2$  av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\*Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri



# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

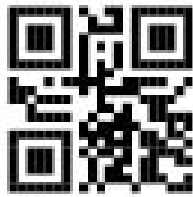
Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR < 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\*Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri



# HbA1c-mål

Patient	HbA1c-mål	Kommentar
Generellt mål	$\leq 52$ mmol/mol	
Nydiagnostiserad eller lång förväntad överlevnad	$< 48$ mmol/mol	
Äldre personer med flera kroniska sjukdomar alternativt mild till måttlig demenssjukdom	$< 64$ mmol/mol	Överväg högre mål vid insulinbehandling eller vid annan risk för hypoglykemi
Skör patient med kort förväntad överlevnad	Använd inte HbA1c	Undvik hypoglykemier och symtomgivande hyperglykemier

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\* Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\* Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

MÅL: God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\* Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

**MÅL:** God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

MÅL: God metabol kontroll

MÅL: God livskvalitet

1

Basbehandling: Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\* Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri

# Glukossänkande läkemedelsbehandling

**MÅL:** God metabol kontroll och kardiorenal riskreduktion till personer med hög kardiovaskulär risk

**MÅL:** God metabol kontroll

**MÅL:** God livskvalitet

1

**Basbehandling:** Metformin\* och stöd till förändring av ohälsosamma levnadsvanor

Etablerad kardiovaskulär sjukdom

1

SGLT2

Hög kardiovaskulär risk\*\*\*\* där HbA1c-mål inte nåtts\*\*

2

SGLT2

Njursjukdom\*  
GFR<60 och / eller albuminuri

1

SGLT2

Vid hög risk eller vid njursjukdom bör SGLT2-hämmare behållas, tillägg av GLP1-analog vid behov av ytterligare metabol kontroll.

2

GLP1\*\*\*  
subkutant

3

GLP1\*\*\*  
subkutant

2

GLP1  
subkutant

Varken hög kardiovaskulär risk eller njursjukdom

Viktökande

Insulin

SU/Repaglinid

Pioglitazon

Viktneutralt

DPP4

Viktminskande

SGLT2

GLP1\*\*\*

Sköra äldre/kakeksi

DPP4

Repaglinid

Insulin

Överväg alltid tillägg av **insulin** om det behövs för att uppnå individuellt HbA1c-mål, vid symptomgivande hyperglykemi, vid uttalad njursvikt eller hos katabola patienter.

\* Metformin ska dosanpassas vid nedsatt njurfunktion, GFR ≤ 60, och ska inte användas vid GFR < 30

\*\* Till personer med multipla riskfaktorer kan behandling övervägas även om individuellt mål för HbA1c nåtts

\*\*\* GLP1-analoger kan övervägas före SGLT2-hämmare vid BMI > 35 där HbA1c-mål inte uppnåtts

\*\*\*\* Definitionerna på hög kardiovaskulär risk vid diabetes varierar men de flesta innehåller ålder ≥ 55 år tillsammans med ≥ 2 av följande riskfaktorer: obesitas, hypertoni, rökning, dyslipidemi eller albuminuri



# Utöver Metformin vilka läkemedel har vi till vår hjälp för att behandla blodsockret?



- Metformin – basen i behandlingen: **sänkning cirka 10-15 mmol/mol**
- **SGLT2-hämmare: HbA1c –sänkning 7-10 mmol/mol**
- GLP1-RA: HbA1c –**sänkning 10-15 mmol/mol**
- Glimepirid/Repaglinid: HbA1c –**sänkning cirka 10 mmol/mol**
- Pioglitazone: HbA1c –**sänkning cirka 10 mmol/mol**
- DPP4-hämmare: HbA1c –**sänkning cirka 6-8 mmol/mol**
- Insulin: **sänkning > 15 mmol/mol, en dosfråga (Stefan;s kommentar)**



# Patientfall 65 årig man



Soc: Gift, slutat röka för 30 år sedan, ingen alkohol.

Tid/Nuv sjd: Förmaksflimmer sedan 2018. Kardiologkonsult, inga symtom från hjärtat och inte aktuellt med elkonvertering, insättes på Eliquis. Prostatahyperplasi. Hypertoni. Lipidrubbing. Astma. Subklinisk hypertyreos på basen av multinodös struma 2020, radiojodbehandlad. Normala tyreoideprover i efterförloppet.

Nuv sjd. Impaired Glucose Tolerance (IGT) sedan 2018, följd med årliga oralt glukostoleranstest (OGTT) som visat på nedsatt glukostolerans, livsstilsråd.

Mars 2023 OGTT 14,2 mmol/l, HbA1c 53 mmol/mol. Diagnos typ 2 diabetes. Metformin insättes. Ögonbottenfoto juli 2023 visar på lätt retionpati.

# Patientfall 65 årig man

Läkarbesök sept 2023. Initialt insatt på Metformin i upptrappning men från slutet av juli månad slutade han med medicinen då han inte tålde den, fick ont i huvudet, problem med magen med mera.

HbA1c 59 mmol/mol, U-Alb/krea index 33,4\* (Ref <5,0 g/mol) BT: 120/80 mmHg, BMI 32.

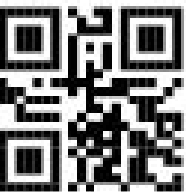
Övriga läkemedel: Metoprolol 100 mg x 1, Amlodipin 5 mg x 1, Atorvastatin 40 mg x 1, Amitriptylin 10 mg 2 tn, Pulmicort turbohaler 200 mikrog/dos 1-2x2, Bricanyl turbohaler 0,25 mg/dos v b, Finasterid 5 mg x 1, Eliquis 5 mg x 2, Betolvidon 1 mg x 1.

Åtgärd: Återinsätter Metformin 500 mg 1x2. Läger till Forxiga 10 mg x 1.

Kontroll HbA1c om 2-3 månader. Patienten uteblir, brevpåminnelse.

Åb 19/4 2024 lab: HbA1c 51 mmol/mol, U-Alb/krea index 5,2\*, LDL 2,4 mmol/l

**HbA1c-mål uppnått?**

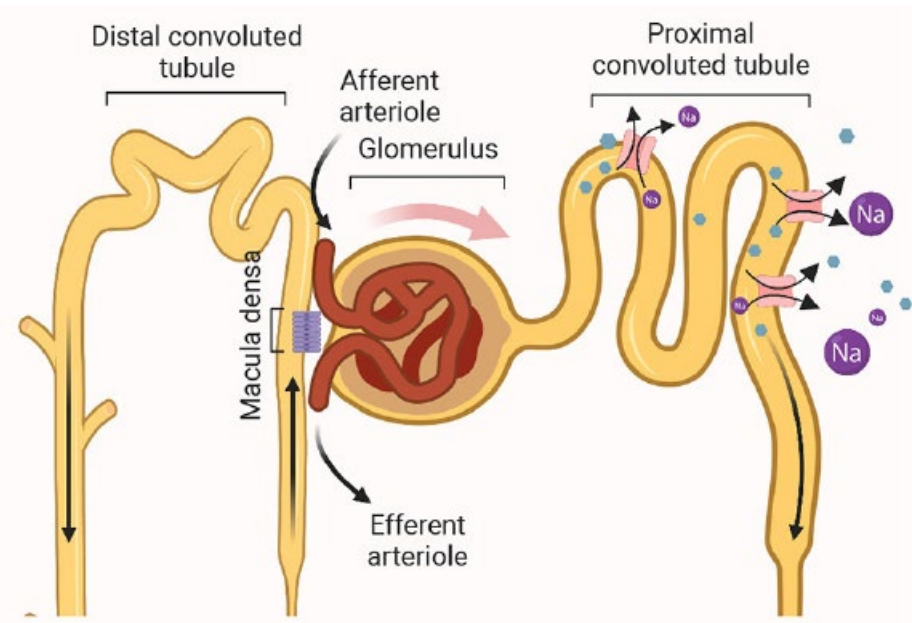




## Historia och upptäckt, SGLT2-hämmare

- Flavonoiden phlorizin isolerades från barken på äppelträd av en fransk kemist 1835 och visade sig orsaka glukosuri och minska hyperglykemi och normalisera insulinkänsligheten i en partiell pankreasektomerad djurmodell av typ 2-diabetes. Det har en stark förmåga att hämma SGLT1 (njurens distala tubuli och tarm) och SGLT2 (njurens proximala tubuli), som är ansvariga för återupptag av glukos. SGLT2 står för > 90 % av glukosreabsorptionen.
- Familjär renal glukosuri (FRG) sällsynt ärftlig sjukdom där njurarna är oförmögna att återabsorbera glukos korrekt och därmed orsakar glukosuri. Studier av individer med FRG har bidragit till förståelsen av SGLT2-receptorns funktion och dess roll i glukosomsättningen i njurarna.

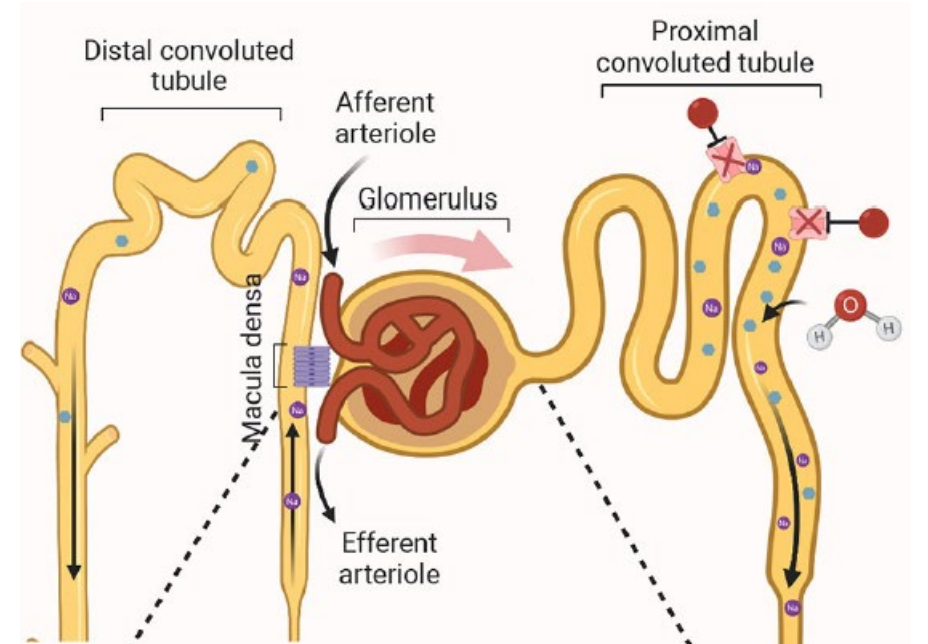
# Normalt njurstatus



Inget glukos utsöndras

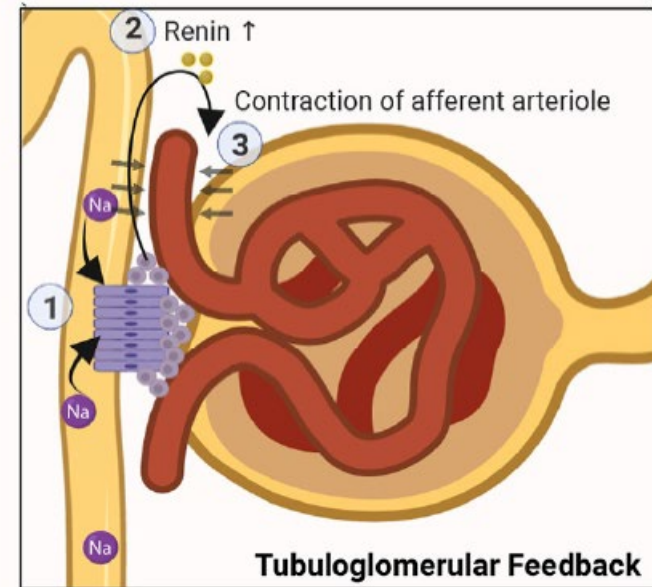
- Na<sup>+</sup>
- Glucose
- SGLT2
- SGLT2i

# Behandling med SGLT2i

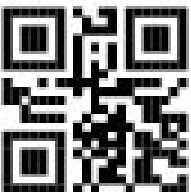


Överflödig glukos utsöndras

Ca 70 g/dag,  
motsvarande  
280 kcal/dag

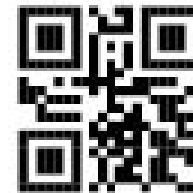


Tubuloglomerular Feedback



# SGLT-2-hämmare (Natrium-glukos-kotransportör-2-hämmare)

Forxiga 10 mg, Jardiance 10; 25 mg, Invokana 100; 300 mg. Doserar en gång/dygn



## Introduktion

SGLT-2-hämmare utövar sin glukossänkande effekt genom att hämma reabsorptionen av glukos i proximala tubuli i njuren. HbA1c-sänkning 7-10 mmol/mol

Detta innebär även en ökad diures (kissa en extra gång/dygn), viss blodtryckssänkning (4-5 mmHg) och viktnedgång (2-3 kg). Ofta ses en ökning av ketonkroppar i blodet.

SGLT-2-hämmare är de enda läkemedlen som sänker plasmaglukos genom att öka eliminationen av glukos från kroppen.

Godkända i Sverige initialt för typ 2 diabetes. Forxiga (dapagliflozin 2012), Invokana (kanagliflozin 2013) samt Jardiance (empagliflozin 2014)

## Subvention

1. Typ 2-diabetes, som tillägg till beh med metformin eller när metformin inte är lämpligt
2. För patienter med symtomatisk kronisk hjärtsvikt
3. Kronisk njursjukdom som tillägg till beh med RAAS-blockad, eller där beh med RAAS-blockad inte är lämplig.



Ingen dosjustering för äldre,  $\geq 65$  år (Forxiga). Beakta risk för volymförlust,  $\geq 75$  år, initiera ej vid  $\geq 85$  år (Jardiance).

## Indikation:

**Forxiga;** Typ 2 diabetes, hjärtsvikt och kronisk njursjukdom (alla indikationer eGFR  $\geq 25$  ml/min) Oavsett diabetes eller ej för hjärtsvikt eller kronisk njursjukdom.

**Jardiance;** Typ 2 diabetes, hjärtsvikt kronisk njursjukdom (alla indikationer eGFR  $\geq 20$  ml/min) 10 mg tablett. Oavsett diabetes eller ej för hjärtsvikt eller kronisk njursjukdom.

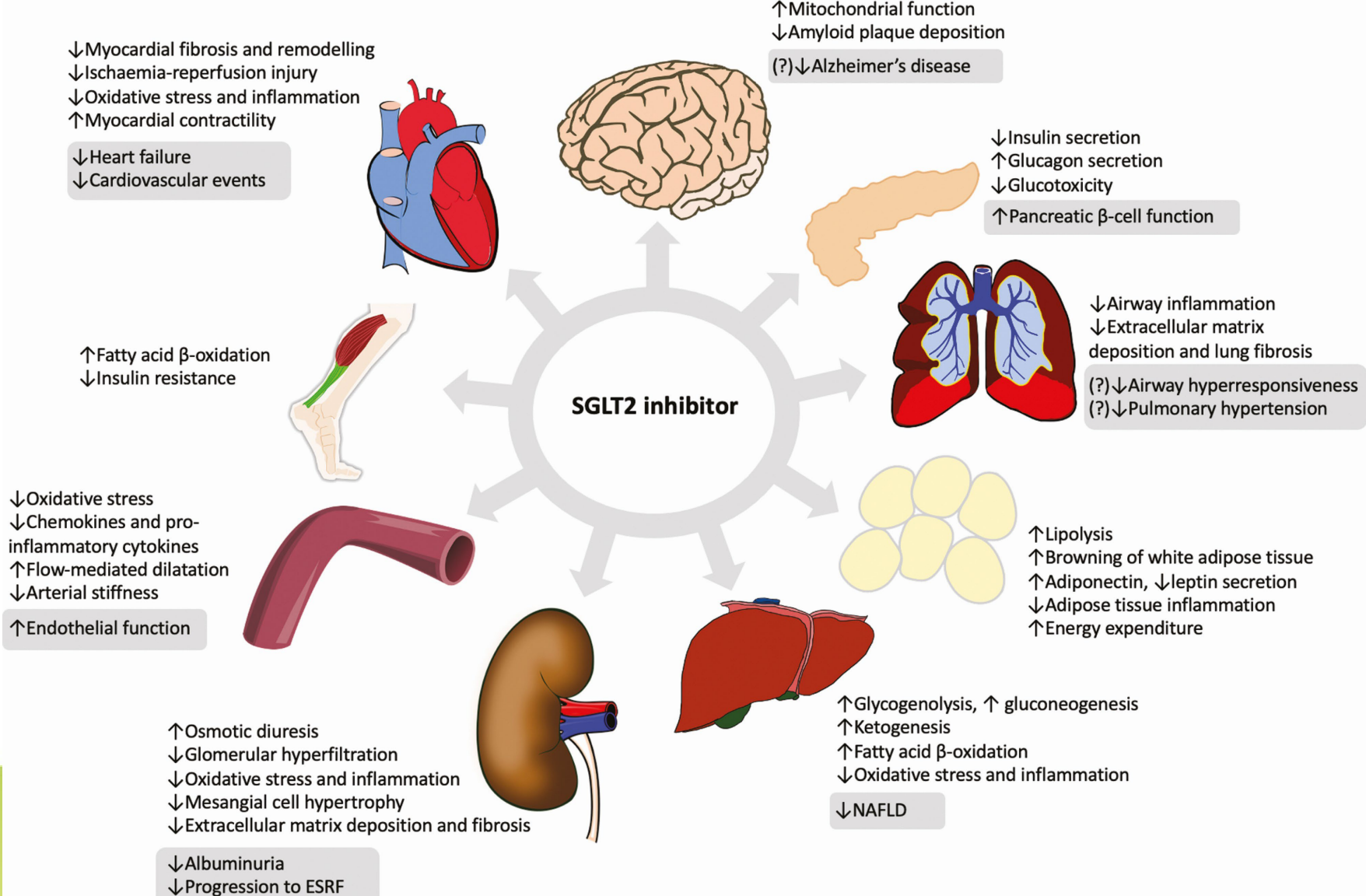
Invokana; Typ 2 diabetes (483 patienter i Sverige 2023)

## Insätt ej/försiktighet

Typ 1 diabetes. Tidigare diabetesketoacidosis (DKA). Ej nyinsätts hos personer med eGFR  $< 20$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> men OBS! Redan insatt behandling kan behållas fram till dess att dialys påbörjas.



# SGLT2 inhibition has pleiotropic effects on multiple organ systems and holds promise in the treatment of various age-related diseases



## CENTRAL ILLUSTRATION Overview of Favorable and Unfavorable Cardio-Metabolic-Renal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors



### Unfavorable Effects

- Genital infections
- Diabetic ketoacidosis
- Amputation??
- Med flera (min kommentar)



### Favorable Effects

- Prevention of incident and treatment of established heart failure
- Reduction of major adverse cardiovascular events
- Reduction of blood pressure and weight
- Preservation of renal function
- Improvement in glycemia



## Förberedelser innan insättning av SGLT2



- Kontrollera volymstatus och njurfunktion
- Hypovolemi bör korrigeras innan behandlingsstart
- Diuretika och blodtrycksmediciner kan kräva dosjustering
- Patienter med risk för fall och frakturer kan ha nytta av bedömning av bentäthet
- Hypoglykemirisk vid samtidig behandling med Glimepirid, Repaglinid eller insulin. Gör ev dosjustering av dessa läkemedel. Studier visar att risken för hypoglykemi är högre hos äldre patienter som tar SGLT2-hämmare. Använd med försiktighet. (BMJ Open Diabetes Res Care. 2020 Nov;8(2):e001856. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001856. PMID: 33246930; PMCID: PMC7703042).



- **Hyperkalemi:** Kanfliglozin är associerat med en ökad risk för hyperkalemi, särskilt i kombination med ACE-hämmare eller ARB hos patienter med nedsatt njurfunktion (Drugs. 2021 Sep;81(13):1467-1489. doi: 10.1007/s40265-021-01555-5).
- **Dyslipidemi:** En liten ökning av LDL-C- och HDL-nivåer kan inträffa med SGLT2-hämmare; övervaka lipidprofilen (Metabolites. 2021 Feb 1;11(2):87. doi: 10.3390/metabo11020087. PMID: 33535652; PMCID: PMC7912792).
- **Hypotension** — SGLT2-hämmare orsakar osmotisk diures och intravaskulär volymkontraktion. Hos äldre patienter eller hos patienter som tar diuretika, ACE)-hämmare eller ARBs, kan SGLT2-hämmare orsaka symptomatisk hypotoni (J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 Dec;16(12):875-82).
- Har patienter ortostatiska symtom redan innan? Läkemedel mot hypertoni kan kräva dosjustering för att minska risken för hypotoni.

# Var bredd på eventuella biverkningar

## OBS! Ge patienten muntlig och skriftlig info



- Genitala svamp/urinvägsinfektioner: Kvinnor och tidigare återkommande svampinfektioner ( $\geq 3/\text{år}$ ) är förknippade med den största risken. Infektioner är vanligtvis milda och försvinner snabbt med lämplig läkemedelsbehandling, kräm eller per oral behandling. SGLT2-behandlingen kan fortgå i de flesta fall men ibland krävs tillfälligt utsättning av medicinen en vecka. Sätt ej ut om HbA1c är relativt högt,  $> 60-70$  mmol/mol. Blir patienten mycket bättre efter en vecka kan man återinsätta medicinen. Om upprepade infektioner, avbryt behandlingen med SGLT2-hämmare och annat glukossänkande läkemedel får insättas. Män är också drabbade men i något mindre omfattning.
- Urosepsis och pyelonefrit: Allvarliga urinvägsinfektioner (UTI), inklusive urosepsis och pyelonefrit, är associerade med SGLT2-hämmare. SGLT2-hämmare hindrar glukosreabsorptionen vilket leder till glukosuri och en ökad risk för UTI. Metaanalys av 52 RCT visade att dapagliflozin hade ett dos-responssamband med UTI (Diabetes Obes Metab. 2017 Mar;19(3):348-355. doi: 10.1111/dom.12825). I en stor kohortstudie var risken för att utveckla urosepsis vid SGLT2-hämmarbehandling liknande DPP4-hämmare i en verklig miljö (Diabetes Obes Metab. 2020 Sep;22(9):1648-1658. doi: 10.1111/dom.14082).

En möjlig orsak till frånvaron av tecken på ökad UTI, trots glukosuri och gynnsamma förhållanden för bakterietillväxt, är det ökade urinflödet på grund av osmotisk diures och natriures inducerad av SGLT2-hämmare.



Typ 2 diabetes sedan 2014. Icke-rökare. HbA1c 35-45 mmol/mol

Feb 2023, jobbigt med ändtarmen, lite extra avföringar, varit så något år. U-alb/krea index 6,6 g/mol (ref < 5). HbA1c 45 mmol/mol. Sätter ut Metformin. Forxiga in.

Uppföljning: Han har problem med svampinfektioner på penis, han har smort med Pevisone och då håller han det i schack. Sannolikt beror det på Forxiga-behandlingen. Forxiga utsättes i en vecka, han behandlar sig med vanlig Pevaryl och återkopplar till mig.

Bättre efter en vecka gällande svampinfektionen. Återinsätter Forxiga, svampodling negativ. Inget recidiv.

Stigande HbA1c, Trulicity insättes i oktober 2023. April 2024, HbA1c 45 mmol/mol. Urinalb/krea index 4,4 g/mol. Vikt 97 kg. LDL 3,5. Ögon ua, BT 120/75.

Övr med: Atorvastatin 80 mg x 1. Omeprazol 20 mg x 1



- Amputation av nedre extremiteter: Faktorer som ökar risken för amputation är perifer kärlsjukdom, neuropati, tidigare diabetiskt fotsår och tidigare amputationer. Sluta använda SGLT2-hämmare vid sår och infektion i nedre extremiteten. Kanagliflozin är särskilt förknippat med en ökad risk för amputation av underbenen än empagliflozin. Dapagliflozin har en hög risk för tåamputation (Diabetes Obes Metab. 2018 Jun;20(6):1531-1534. doi: 10.1111/dom.13255).
- Fournier gangren: Sällsynt men livshotande nekrotiserande fasciit i perineum som kräver akut kirurgisk ingrepp. Fall har rapporterats hos män och kvinnor. Kliniska egenskaper inkluderar feber, smärta, ömhet och svullnad i genital- eller perinealregionen. Allvarliga följder är sjukhusvistelse, operationer och dödsfall. Riskfaktorer inkluderar redan existerande diabetes, alkoholanvändning, högt blodtryck, hög ålder, obesitas, rökning, leversvikt, immunförsvagade tillstånd (HIV, inflammatorisk tarmsjukdom, malignitet), njursjukdom i slutstadiet och strålbehandling. Iatrogena procedurer i underlivet, piercing, implantat och intravenös droganvändning kan vara en ingångsportal för mikroorganismer.



- Benfraktur: Ökad frakturrisik har observerats med kanagliflozin, som inträffar efter 12 veckors behandlingsstart (J Clin Endocrinol Metab. 2016 Jan;101(1):157-66. doi: 10.1210/jc.2015-3167). Potentiella mekanismer för fraktur inkluderar volymkontraktion som leder till yrsel och fall och möjliga effekter på kalcium-, fosfat- och vitamin D-homeostas som leder till en minskning av bentätheten (Ann Intern Med. 2019 Feb 5;170(3):155-163. doi: 10.7326/M18-0567).
- Blåscancer: Statistisk analys av 22 RCT indikerar att dapagliflozin är associerat med blåscancer. Användning av dapagliflozin rekommenderas inte till patienter med aktiv blåscancer. Men metaanalysen visade att SGLT2-hämmare inte var signifikant associerade med en förhöjd cancerrisk jämfört med jämförelseläkemedel eller placebo. Blåscancerrisk kan vara ökad särskilt för empagliflozin (Diabetologia. 2017 Oct;60(10):1862-1872. doi: 10.1007/s00125-017-4370-8. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28725912) .SGLT2-hämmare, särskilt dapagliflozin, rekommenderas inte till patienter med hematuri eller en historia av blåscancer (J Clin Pharmacol. 2021 Feb;61(2):187-192. doi: 10.1002/jcph.1722).



- Patientinformation finns på webben hos flertalet av regionernas Läkemedelskommitteérnas hemsidor t.ex. Sörmland och Örebro. Viktigt med info vid start av behandling
- Följ upp patienten 2-3 veckor efter insättning, kreatinin och elektrolytstatus. Fråga efter allmänt uttalad sjukdomskänsla, polyuri med intorkning och viktnedgång. Räkna med en initial eGFR-minskning med 5 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Gör en ytterligare kontroll om kreatinin stiger oväntat mycket, bedöm vätskebalans, se över diuretikabehandling
- Identifiera risksituationer så som minskat kolhydratintag vid (intermittent) fasta, LCHF diet, intorkning/vätskebrist p.g.a. gastroenterit med kräkningar, diarréer eller hög feber, akut sjukdom med sjukhusvård, svår leversjukdom, hög alkoholkonsumtion





- Sätt ej in SGLT2-hämmare hos patienter med insulinbrist, typ 1-diabetes, LADA eller insulinbehandlad diabetes sekundär till pankreassjukdom. Var vaksam när en typ 2-diabetespatient ändrar karakteristika och mer liknar en typ 1-diabetes
- Vid planerad kirurgi, ha dialog lokalt om att SGLT2-hämmare ska utsättas 3–4 dagar före operation om fasta krävs. Återinsättning först när patienten är stabil och kan äta och dricka själv. OBS! inför bariatrisk kirurgi ska SGLT2-hämmare sättas ut 2–3 veckor före operationen och inte återinsättas efteråt
- Blodketonmätare (mäter  $\beta$ -hydroxybuturat) bör finnas på alla vårdcentraler, närakuter, vårdavdelningar och ambulanser.

Urin: mäter acetoacetat och nivån anges semi-kvantitativt (0-4+), 1+ motsvarar ca 0.5 mmol/l och 4+ minst 3 mmol/l. OBS Inte en säker metod.





## Olika typer av ketoacidoser

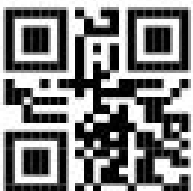
Bland annat:

Diabetisk ketoacidosis (**DKA**), har förhöjt blodsocker och blodketoner

Euglykem ketoacidosis (**eDKA**) är kopplat till SGLT2-hämmare och blodsocker kan vara normalt blodsocker, men klinisk bild som DKA i övrigt. Mät blodketoner frikostigt.

# Ketoacidosis i kliniska prövningar (RCT) med SGLT2-hämmare

Studie, publiceringsår	Diagnos (andel T2DM)	Ketoacidosis i behandlingsgrupp	Ketoacidosis i placebogrupp
EMPA REG OUTCOME, 2015	T2DM (100 %)	4 / 4 687 ( <b>0,1 %</b> )	1 / 2 333 ( <b>&lt;0,1 %</b> )
DECLARE TIMI, 2019	T2DM (100 %)	27 / 8 574 ( <b>0,3 %</b> )	12/8 569 ( <b>0,1 %</b> )
DAPA CKD, 2020	CKD (68 % T2DM)	0 / 2 149	2 / 2 149 ( <b>&lt; 0,1 %</b> ) (T2DM n=2)
EMPA KIDNEY, 2023	CKD (46 % T2DM)	6 / 3 304 ( <b>0,2 %</b> ) (T2DM n=5)	1 / 3 305 ( <b>&lt;0,1 %</b> ) (T2DM n=1)
DAPA HF, 2019	Hjärtsvikt EF ≤40 % (42 % T2DM)	3 / 2 368 ( <b>0,1 %</b> ) (T2DM n=3)	0 / 2 371
EMPEROR REDUCED, 2020	Hjärtsvikt EF ≤40 % (50 % T2DM)	0 / 1 863	0 / 1 863
EMPEROR PRESERVED, 2021	Hjärtsvikt EF >40 % (49 % T2DM )	4 / 2 996 ( <b>0,1 %</b> ) (T2DM n=4)	5 / 2 989 ( <b>0,2 %</b> ) (T2DM n=5)
DELIVER, 2022	Hjärtsvikt EF >40 % (45 % T2DM)	2 / 3 126 ( <b>0,1 %</b> ) (T2DM n=2)	0 / 3 132

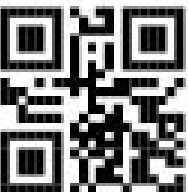


# Ketoacidosis i kliniska prövningar (RCT) med SGLT2-hämmare

ORIGINAL ARTICLE

Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1619–1627

Results: A total of 39 RCTs were included, involving 60 580 patients and 85 DKA events. SGLT2 inhibitors were statistically associated with an increased risk of DKA versus control (SGLT2 inhibitors: 62/34 961 [**0.18%**] vs. control: 23/25 211 [**0.09%**], incidensökning 1/1 000 behandlade patienter. Peto odds ratio [OR] 2.13





RESEARCH

Open Access



# The real-world safety profile of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors among older adults ( $\geq 75$ years): a retrospective, pharmacovigilance study

Adam Goldman<sup>1,2,3,4†</sup>, Boris Fishman<sup>2,4,5,8\*†</sup>, Gilad Twig<sup>1,6,8</sup>, Emanuel Raschi<sup>7</sup>, Tali Cukierman-Yaffe<sup>1,6</sup>, Yonatan moshkovits<sup>3</sup>, Alon Pomerantz<sup>3</sup>, Ilan Ben-Zvi<sup>3,5</sup>, Rachel Dankner<sup>1,8</sup> and Elad Maor<sup>2,5\*</sup>

**SGLT2 hos äldre**

**Background** As indications for sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i) are expanding, a growing number of older adults have become candidates for treatment. We studied the safety profile of SGLT2i among older adults.

**Methods** A retrospective, pharmacovigilance study of the FDA's global database of safety reports. To assess reporting of pre-specified adverse events following SGLT2i among adults (<75 years) and older adults ( $\geq 75$ ), we performed a disproportionality analysis using the sex-adjusted reporting odds ratio (adj.ROR)

**Conclusion** **In this global post-marketing study, none of the adverse events was reported more frequently among older adults.** Our findings provide reassurance regarding SGLT2i treatment in older adults, although careful monitoring is warranted



# SGLT2-hämmare och förekomst av eDKA

## Läkemedelsverket, misstänkta biverkningar 15 April 2024

	Forxiga	Jardiance	Sammantaget
Diabetesketoacidosis	18	19	37
Euglykem ketoacidosis	5	13	18
Ketoacidosis	19	49	68
Ketos	1	1	2
Totalt	43	82	125

## Antal patienter med SGLT2-hämmare (A10BK) år 2023

Ålder	Antal patienter
30-39	3092
40-49	10 128
50-59	29 879
60-69	53 840
70-79	76 142
80-84	30 798
85+	24 022
<b>Totalt 30-85+</b>	<b>227 901</b>





## Sköra äldre

SGLT2-hämmare rekommenderas inte till sköra äldre, framför allt på grund av risk för biverkningar.

Vid ökad risk för urogenitala infektioner avråds från SGLT2-hämmarbehandling.

Vid intorkning, svår sjukdom eller svält bör SGLT2-hämmarbehandling pausas för att undvika insjuknande i normoglykem ketoacidosis.





## Patientfall, 79-årig kvinna

Besök på vårdcentralen 25 mars 2024

Bor tillsammans med make. Typ 2 sedan 2016. Hypertoni, hyperlipidemi. Ej rökare. HbA1c 49-55 mmol/mol sedan diagnos. P-Kreatinin 28\* (ref 45-90  $\mu\text{mol/L}$ ) eGFR 97 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (ref > 50). Har behandling med Metformin 500 mg 1x3 och Jardiance 10 mg x 1. Amlodipin 5 mg x 1. Losartan 50 mg x 1, Simvastatin 20 mg x 1 Levaxin 75 mikrog x 1



## Patientfall, 79-årig kvinna

Akt: Kommit till diabetessköterska för uppföljning, HbA1c över 140 mmol/mol, P-glukos 30 mmol/l. Urinsticka u-glu 4\* (<1) u-ket 4\* (<2) u-hem 1\* (<1) u-pH 5,5 (5-6) u-prot 0, u-leu 0

Patienten känner sig trött, besvär med muntorrhet, gått ned i vikt 10 kg under två månader, nu vikt 42 Kg , BMI 17. Inga kräkningar eller buksmärtor. Ingen feber. Nedsatt aptit. Har ej andningsbesvär. Haft Covid 19 i januari 2024, ej tagit Metformin på över en månad.

Status allmäntillstånd: Rel gott. Hjärta: Regelbunden rytm, inga hörbara bi eller blåsljud. Puls: 100. Blodtryck: 120/79, Pulm: vesikulära andningsljud bilateralt. Buk: Mjuk och oöm, ingen palpabel patologisk resistens.

**Vad gör ni med denna patient?**

## Patientfall, 79-årig kvinna



Akutremiss till sjukhuset med frågeställning ketoacidosis?

Bed: Uppfyller kriterierna för diabetes ketoacidosis med hänsyn till förhöjda B-ketoner 4,2 mmol/l (ref < 0,6 mmol/l) och förhöjt B-glukos > 25 mmol/l. Ter det sig mer som ett hyperosmolärt hyperglykemiskt syndrom. Ketonerna kan möjligtvis vara sekundärt till svält. pH 7,37, (ref 7,26-7,40). Däremot pseudohyponatremi och hyperkalemi. Erhåller först 1 L Ringer då förbättrat socker. Diskuteras med IVA-jour relaterat till behov av öka monitorering. Kommer överens om att patienten inte är IVA-mässig i nuläget. Vi sätter in 10-procentig glukos som får gå på 50 ml/timme, 160 natrium och 20 mmol kalium som tillägg. Erhåller NovoRapid 4 E för att bryta ketonerna. Läggs in på AVA. Planeras DT buk samt thorax för malignitetsutredning.



## Sammanfattning

- Ta tid och ge patienten ordentlig information vid insättning av SGLT2-hämmare
- Svamp- och urinvägsinfektioner går bra att behandla och de flesta drabbas bara en gång
- Fler och fler får SGLT2-hämmare, var vaksam gällande ketoacidoser
- Totalt överväger fördelarna jämfört med bieffekterna



