

SGLT2-hämmare och GLP-1-analoger fortsätter segertågen

Njurskydd och skydd vid manifest hjärt- och kärlsjukdom gör SGLT-2 hämmare och GLP-1 analoger superintressanta. Hans-Erik Johansson rapporterar från Berlin.



Text:
Hans-Erik Johansson

Distriktsläkare i Östervåla, och processledare diabetes Nära, Vård och Hälsa i Region Uppsala. Tack vare stipendium från Samfonden kunde han vara med på EASD i Berlin.

Boehringer-Ingelheim har fått goda resultat med sitt empagliflozin. Tidigare har man presenterat EMPA-REG-studien som visade på 38 procent minskad kardiovaskulär död i behandlingsgruppen med empagliflozin vid diabetes typ 2 och tidigare kardiovaskulär händelse [1]. Socialstyrelsen har givet preparatet mycket hög prioritet (nivå 3) vid sekundärprevention och typ 2-diabetes. Subanalyser visar på njurprotektion och nytta vid mikro/makroalbuminuri och nedsatt njurfunktion.


Tidigare har vi lärt oss multifaktoriell intervention när det gäller njurprotektion och behandling av proteinuri och sjunkande eGFR. Vi fokuserar på blodsocker, blodtryck, RAAS-blockad, kost och livsstilsåtgärder inkluderat rökstopp. Störst betydelse verkar reglering av blodtryck och livsstilsåtgärder ha. Den klassiska danska STENO-2 studien visade att man med tuff multifaktoriell intervention vid diabetes typ 2 kraftigt kunde minska mortalitet (NNT 5) och samtidigt minska försämring av njurfunktion i form av sjunkande eGFR [2].

Empagliflozin minskar signifikant sänkningen av eGFR och så väl mikro- som makroalbuminuri. SGLT2-hämmarbehandling kan sålunda tillföra

ytterligare njurskydd! Vad kan mekanismen bakom detta vara? Knappast socker- eller blodtrycks-sänkningen i sig. Svaret vet man inte än men man funderar mycket kring att SGLT2-hämning ger glukosuri, natriuri och konstriktion av afferenta glomeruluskärl och med följden minskat tryck i glomerulus och därmed en möjlig positiv effekt. Andra förklaringar finns också. Vi kommer säkerligen höra mer om detta. Boehringer-Ingelheim har ännu inte börjat marknadsföra detta och om någon undrar över att köpa aktier där, så går inte det eftersom företaget är familjeägt.

Socialstyrelsen ger empagliflozin och liraglutid hög prioritet

Nu finns studier i form av EMPA-REG (empagliflozin), LEADER (liraglutid), SUSTAIN 6 (Semaglutid) och CANVAS (kanagliflozin) som visar på hjärtkärl- och njurnytta [1,3-5]. Socialstyrelsen har givit empagliflozin och liraglutide en särställning då man givit dem prioritet tre vid diabetes typ 2 och manifest hjärtkärlsjukdom. Vid behandling av endast typ 2-diabetes har de prioritet fem. Man skall beakta att tidigare hade empagliflozin prioritet 10. Vilken resa! Lilly kommer att presentera sin säkerhetsstudie REWIND på American Diabetes Association (ADA) sommaren 2019 och har ambitioner att ansluta sig till gruppen ovan. Vi får se.

Semaglutide har nyligen introducerats på svenska marknaden och jag själv har ännu bara tre patienter under behandling varför egen erfarenhet saknas. Detta är en GLP-1-analog som ges veckovis. På EASD redovisades SUSTAIN-data som visar på kraftigare viktnedgång och HbA1c sänkning än konkurrenten med sucstansen dulaglutid samt på kardiovaskulär nytta [4,6]. Novo Nordisk har också en tablettberedning av semaglutide under utveckling, fas 2 studier redovisades, som kan bli den första perorala GLP-analogen på marknaden. 

Jävsdeklaration:

Har inte de senaste fem åren haft, någon fastare anknnytning till något företag eller intressent. Såsom styrelseuppdrag i ett företag, konsult åt ett företag, anställd (hel- eller deltid) i ett företag. Vidare deltagande i branschorganisation, medverkan i innovativt företag, eget företag, innehav av patent eller annan fastare anknnytning. Inget aktieinnehav.



Hans-Erik Johansson utanför Messe Berlin.

Referenslistan hittar du på sidan 57

SGLT-2-hämmare ökar risk för ketoacidosis

På Dagens Medicins Post-konferens om EASD diskuterades SGLT-2-hämmarna och riskerna med dessa. Denna konferens riktade sig till läkare som inte kunnat åka till Berlin, men ville höra de största nyheterna. Docent Stig Attwall från Sahlgrenska fick svara på frågor om njurfunktionen, bland annat.

– I FASS står att SGLT-2 hämmare inte ska sättas in på patienter med GFR under 60, men det beror inte på att det är farligt eller osäkert. Däremot avtar

effekten på HbA1c när njurfunktionen sjunker. Den kardioprotektiva och njurskyddande effekten kvarstår dock. Risken för normoglykem ketoacidosis finns med SGLT-2-hämmare, varför man i studier låtit patienterna mäta ketoner dagligen initialt, och senare en gång per vecka, sa Stig Attwall.

Värt att notera är att LCHF är kontraindicerat vid SGLT-2-hämmare, liksom alkohol och ätstörningar. ■

Dags att ta pre-diabetes på allvar

Patienter med nedsatt glukostolerans kan minska sin risk att insjukna i diabetes med 50 procent genom motion 30 minuter per dag samt kostråd. Dock behöver en livsstilsintervention pågå i minst tre år för att effekten ska bli bestående. Prevalensen hjärt- och kärlsjukdom och njursjukdom är lika hög i denna grupp som hos dem som utvecklat diabetes.

Någon som tagit pre-diabetes på allvar är finländaren Jaakko Tuomilehto som ägnat sitt liv åt epidemiologi, etiologi och prevention av typ 2-diabetes. Jaakko är pappa till FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score) och klassiska finska Diabetes Prevention Study (DPS) som över tre år visade ett 58 procent minskat insjuknande i typ 2-diabetes i en högriskgrupp med pre-diabetes, utan piller men med hjälp av förbättrad kost och motion, 5x30 minuter i veckan [7]. Detta verkar vara lösningen men ofta svårt att genomföra. Om inget görs insjuknar 50 procent i diabetes, konverteringsgraden är 5–10% per år, 25% fortsätter att vara pre-diabetiker och 25% normaliserar sina sockervärden. På tio år har sålunda hälften fått typ 2-diabetes.

I anslutning till öppningsceremonin på EASD fick en mycket rörd dr. Jaakko Tuomilehto ta emot kanske det finaste pris en diabetesforskare kan få, Claude Bernard-priset och hålla jubileumsföreläsningen Prevention of type-2 diabetes; A dream that came true. Han verkade mycket överraskad, rörd och glad

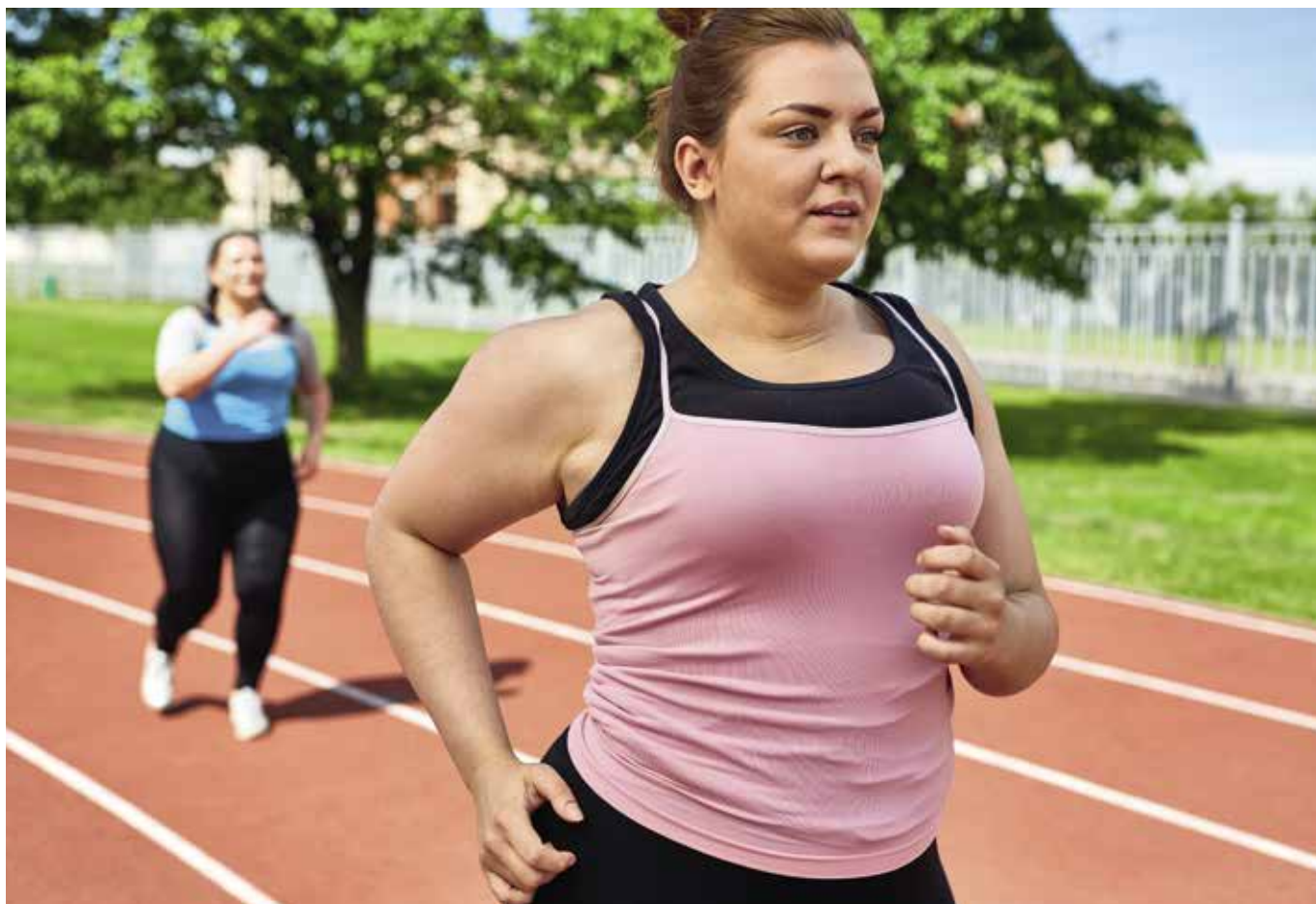
över att hans konservativa arbete som inte på något sätt är hightech skulle uppmärksammas på detta sätt.

Kost och motion i första hand vid pre-diabetes

Pre-diabetes kan definieras som f-glukos 6.1–6.9 mmol/l eller HbA1c 42–47 mmol/mol. Utöver finska DPS-studien har amerikanska Diabetes Prevention Program, svenska Malmö-studien och kinesiska Da Qing IGT and Diabetes Study visat att man kraftigt kan minska och skjuta upp insjuknade i diabetes med livsstilsåtgärder [8-10]. Förbättrad kost och motion verkar vara melodin. När det gäller kost så gäller det att hålla sig till evidensbaserade kostråd såsom Nordiska Näringsrekommendationer. Egna favoriter får man hålla för sig själv. Läkemedelsinsatser får än så länge anstå annat än i utvalda fall. Evidens finns i första hand för metformin och akarbos även om andra preparat också visat sig vara effektiva. Vi vet också att vid förhöjda fastevärden har livsstilsåtgärder en något sämre effekt än vid postprandiellet förhöjda sockervärden och kanske skulle



Text:
Hans-Erik Johansson
Distriktsläkare
Östervåla



Livsstilsförändringar och metformin är fortfarande förstahandsrekommendation vid diabetesdebut. Ju yngre patienterna är vid debut och ju högre BMI de har, desto sämre prognos. Dessa patienter ska behandlas aggressivt. Glöm inte pre-diabetes! En livsstilsintervention som ska ge bestående effekt måste hålla på i minst tre år.

”

Tyvärr gör vi ofta inget när det gäller pre-diabetes men när det gäller diabetes så har vi plötsligt målvärden och ambitioner såväl för socker, blodtryck och lipider.

vi i dessa fall introducera metformin tidigare än vad vi gör idag.

National Health and Nutrition Examination Study, (1988–2014) visar på en prevalens som inte skiljer sig nämnvärt mellan pre-diabetiker och diabetiker när det gäller kardiovaskulär sjukdom och nefropati [11]. Vi skall dock inte glömma att pre-diabetes är vanligare. Tyvärr gör vi ofta inget när det gäller pre-diabetes men när det gäller diabetes har vi plötsligt målvärden och ambitioner såväl för socker, blodtryck och lipider. Pre-diabetes finns hos en stor grupp som många gånger inte ens fått information att diabetes lurar bakom hörnet. ■

Referenser till sid. 55–57:

1. Zinman B et al for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
2. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
3. Marso S et al for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
4. Marso S et al for the for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. E-publish at NEJM.org on September 16 2016.
5. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(9):691-704.
6. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Ludemann J, Andreasen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(4):275-86.
7. Lindström J et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. *Diabetes Care* 2003 Dec;26(12):3230-6.
8. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. Knowler WC et al. *Diabetes Prevention Program Research Group. N Eng J M* 2002 7;346(6):393-403.
9. Eriksson KF et al. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34(12):891-8.
10. Pan XR et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 1997;20(4):537-44.
11. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988-2014. *The Lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(5):392-403.