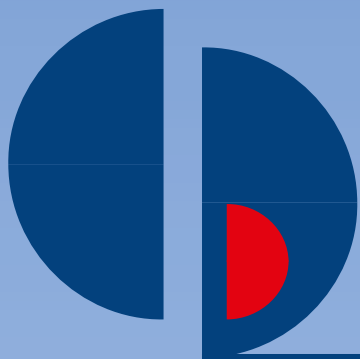




# **D**IABETOLOG **N**YTT

År 2016 Årgång 29 Nr 1-2

**Framtiden är här!  
2016!**



SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI  
SWEDISH SOCIETY FOR DIABETOLOGY

# DIABETOLOGNYTT

Medlemstidning för Svensk Förening för Diabetologi

År 2016 Årgång 29 Nr 1–2 Vinternumret

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Ordföranden har ordet                                                      | 2  |
| Redaktören har ordet                                                       | 4  |
| NDR-Nytt                                                                   | 5  |
| Vad kan vi lära av nya läkemedelsstudier för patienter med typ 2 diabetes? | 6  |
| Kan stress orsaka typ 1-diabetes hos barn och ungdomar?                    | 10 |
| Aktiv med T1DM – Så bra kan det bli med struktur och bra hjälpmedel        | 12 |
| Frågor och svar om värdering och kvalitetssäkring av glukosmätning         | 15 |
| EASD Stockholm                                                             | 18 |
| Rapport ISPAD                                                              | 28 |
| Sett & Hört                                                                | 37 |
| Stipendier                                                                 | 87 |
| Sätt lyckospår i hjärnan, koppla om dina synapser                          | 90 |
| Diabeteskonferenser                                                        | 92 |
| Östersund SFDs vårmöte 19-20/5                                             | 94 |
| Kongress- och möteskalender                                                | 96 |

## Redaktör

Doc Stig Attvall  
stig.attvall@medicine.gu.se

## Ansvarig utgivare

Prof Mona Landin-Olsson  
Endokrinologiska kliniken  
Universitetssjukhuset  
221 85 Lund

## Adress till redaktionen

Doc Stig Attvall  
Diabetescentrum, Blå Stråket 5  
SU/Sahlgrenska  
413 45 Göteborg

Annonsansvarig  
info@willstedt.se

Bankgiro  
5662-5577

## Internet

www.diabetolognytt.com  
www.dagensdiabetes.se  
med dagliga uppdateringar av  
diabetesnyheter

## Nästa nummer av DiabetologNytt

Planerad utgivning 160615  
Deadline för bidrag 160515

## Tryck & layout

Litorapid Media AB



# Ordföranden har ordet

I år har vi i Skåne firat grön jul i gott sällskap med alla andra landskap söder om Härjedalen, Jämtland och Ångermanland. Inte en snöflinga så långt ögat kan se.

Ser vi tillbaka på året som gått så är det fantastiskt mycket positivt som hänt i diabetesvärlden. Diabetes har hamnat på kartan på ett annat sätt än tidigare. Den massmediala uppmärksamheten av diabetes har ökat markant. Man lyfter fram och intervjuar kända och okända personer med diabetes, programledare talar om sin diabetes, folk driver egna bloggar om diabetes och forskningsresultat uppmärksammas.

Vi har fått ännu flera preparat för behandling av typ 2 diabetes. Årets sensation rörande diabetes-

läkemedel stod EMPA studien för. Empagliflozin, en SGLT2-hämmare visade sig ha 38% lägre dödlighet i kardiovaskulär sjukdom jämfört med placebo. Studien omfattade mer än 7000 patienter som följdes under 3 år med en observerad absolut frekvens på 10,5% av kardiovaskulär händelse i den empagliflozin-behandlade gruppen jämfört med 12,1% hos de med annan behandling. Studien är av en storlek som är svår att sopa under mattan så det ska bli spännande att se hur utvecklingen för preparatet kommer att bli.

Utvecklingen av medicintekniska produkter har varit fantastisk. Tillgången till kontinuerlig monitorering av vävnadsglukos är ett lyft såväl medicinskt i form av förbättrad metabol balans som

för patientens livskvalitet. Otaliga patienter som har kämpat i årtal för att få till en bättre reglering hos ligger plötsligt bra i HbA1c. Appar dyker upp som svampar ur jorden allt ifrån de som vill befrämja en sundare livsstil med regelbunden motion och bra kostvanor till de som på basen av inmatade enskilda blodsockervärden ger förslag på insulindoser. Det är svårt att veta hur tillförlitliga dessa appar är, vilka risker de eventuellt medför eller om de överhuvudtaget tillför ett mervärde för enskilda patienter. Det är svårt för sjukvården att ge råd om dessa produkter eftersom det inte finns någon kvalitetssäkring som fungerar. Det är till och med så att Läkemedelsverket för en tid sedan gick ut och varnade för en del av dessa tekniska hjälpmedel. Förhoppningsvis kommer



*Finbesök av EASD's president Andrew Boulton i den svenska montern på EASD i Stockholm*

det så småningom att ur denna djungel träda fram produkter som är tillförlitliga, enkla att hantera och till hjälp vid insulindosering.

I Socialstyrelsen regi fortsätter arbetet kring screening, diagnostik och omhändertagande av kvinnor med gestationell diabetes. Än så länge har man endast kunnat fastställa diagnostiska kriterier men även dessa osäkra eftersom de flesta mödravårdcentraler mäter glukos i kapillärt tagna prover istället för venösa som kriterierna har definierats för. Man planerar därför en studie under 2016 för att undersöka överförbarheten i olika diagnostiska metoder. Vi kan bara hoppas att det därefter går fort att implementera riktlinjer inom detta eftersatta område inom diabetologin. *Se sid 40.*

I Skåne kommer man att vara först ut med att certifiera vårdcentraler för att sköta patienter med diabetes. Man har i Skåne redan infört certifiering av behandling av patienter med KOL inom primärvården. Certifiering är ett av de tio krav SFD har listat i Blå Boken och drivit tillsammans med övriga föreningar i Nationella Diabetes Teamet eftersom vi tror att diabetesvården inom primärvården har fördelar av att centreras. Konceptet är dock kontroversiellt eftersom förutsättningarna för primärvårdens uppdrag varierar mycket över landet och i glesbygd kan det bära med sig orimligt långa avstånd för patienterna att komma till en cer-

tifierad vårdgivare. Här får man tänka sig andra modeller för att säkra kvaliteten. *Se sid 57.*

Antalet gastric by pass opererade patienter med typ 2 diabetes blir flera och i det korta loppet så är resultaten fantastiska och inga medicinska åtgärder kommer i närheten av antalet tappade kilo, förbättrad metabol balans och försvinnande av typ 2 diabetes. Nackdelarna som visar sig efter några år är dock många och operationen kanske inte alltid bästa lösningen. För patienter med typ 1 diabetes torde ingreppet vara ytterligt tveksamt.

NDR fyller i år 20 år. Registret startades 1996 helt i SFD's regi och utan medel från landstingen. Registret är nu nästan heltäckande för alla patienter med diabetes och SKL har fått upp ögonen för värdet av dessa kvalitetsregister och finansierar nu NDR fullt ut. Intentionen 1996 var att förbättra diabetesvårdens kvalitet i hela Sverige. Genom att jämföra sig med andra och fråga sig varför man inte når samma resultat så stimulerar detta till eftertanke och reflektion om annorlunda sätt att arbeta och man kan lära av de goda exemplen. Under årens lopp har registret också använts för forskning och ett stort antal publikationer av världsklass har producerats. Resultaten blir ibland inte vad man alltid trott eller förväntat sig och detta bidrar till att vi ser vården i nytt perspektiv. Sveriges unika möjlighet att nyttja sam-



*Ont om mat i naturen så en rovfågel placerar sig strategiskt på en vägskylt i väntan på frukosten.*

körning med andra register gör att resultaten blir både unika och valida. Den senaste användningen av NDR som ett ekonomiskt styrinstrument för landstingen är nog det mest tveksamma. Här är det viktigt att professionen är med och tolkar resultaten annars kan det bli hur tokigt som helst. Vi ser alltför ofta ödesdigra resultatet när man utan samarbete med professionen styr och ställer i sjukvårdens organisation utan att ha en tanke på konsekvenserna.

**Vi har mycket att se fram emot under 2016 och vi hoppas att det blir ett år med fortsatt god utveckling inom både vård och forskning.**

*Mona Landin-Olsson  
Ordförande SFD*

# Redaktörspalten

## Framtiden är här!

CGM har funnits i 15 år för patienter med typ 1 diabetes. Medtronic Enlite och Dexcoms G4 med möjlighet till larm och samverkan med insulinpump. Detta lyfter diabetesvård till en högre nivå med bättre HbA1c och högre livskvalitet. Abbotts Libre med 1/3 av priset och en förenklad snabbhet utan behov av blodprover ger en stor användarvänlighet. Detta underlättar vardagen för patienter med typ 1 diabetes. DiabetologNytt diskuterar i flera artiklar CGM, behov av struktur och organisation på sidan 10 och i debattartiklar. Se sid 37 och 47.

”Det är en rättighet för patienter med typ 1 diabetes att få tillgång till CGM”, enligt Fredrik Löndahl ordförande i Svenska Diabetesförbundet. Flera landsting har i sin budget för 2016 lyssnat på kravet

att erbjuda CGM enligt nationella riktlinjer. Kronobergs landsting anvisar budgetmedel för CGM 2016 och anser att ”det är bättre att göra så än att patienter söker sig till andra landsting och då får landstinget ändå betala”. Halland erbjuder 2016 CGM för barn-ungdomar med avsatta pengar. Stockholms läns landsting öppnar upp för en diskussion liksom flertalet landsting i Sverige. 2016 kan bli ett bra år för våra patienter med diabetes.

En blomma till Anders Frid i Malmö för tre värdefulla artiklar i detta nummer. Frida Sundberg har skrivit en fin rapport från internationella barndiabetesmötet ISPAD i höst. Tack också till övriga som medverkat med bidrag till ett nytt nummer av DiabetologNytt.

Hört och sett omfattar ett stort antal sidor - otroligt mycket har hänt inom diabetes-området sista 3-4 månaderna, kliniskt och vetenskapligt. Bläddra och tag det av det viktigaste.

I slutet av tidningen sid 95 finns kongresskalender. Program finns för SFDs vårmöte 19-20/5. Väl mött i Östersund.

Har Du hört eller läst något eller vill rapportera något - maila då för för ökad spridning av kunskap.

*Ett riktigt bra 2016, det bästa året!  
stig.attvall@medicine.gu.se  
redaktör DiabetologNytt*

**Kom ihåg betala din medlemsavgift för 2016. Se sid 35 för mer uppgifter kring betalning etc. Du får 2016 tillgång till flera nr av DiabetologNytt, årsrapport NDR, prisrabatt på SFDs vår- och höstmöten och fri tillgång till www.**

## NDR 20 ÅR

### Ursprunget till Nationella Diabetesregistret (NDR)

I S:t Vincent i Italien möttes år 1989 en stor grupp ledande diabetologer, såväl från specialiserad diabetesvård som primärvård tillsammans med patientorganisationer och representanter för sjukvårdsmyndigheter från flertalet länder i Europa. Syftet med konferensen var att sätta upp mål för omfattande förbättringar av diabetesvården i Europa och identifiera olika sätt att minska uppkomsten av diabeteskomplikationer. En av de viktigaste rekommendationerna var att upprätta kontrollsystem för kvalitetssäkring av diabetesvården. S:t Vincentdeklarationen utövade en stark påverkan på diabetesprofessionen i Sverige och som ett led i detta startade Svensk Förening för Diabetologi det Nationella Diabetesregistret år 1996. NDR utformades för att möjliggöra jämförelser av vården på alla enheter där diabetespatienter vårdas och ta fram nationella genomsnitt för ett flertal kliniska variabler.

Det tog några år att komma igång. I början var det främst specialistmottagningar som rapporterade patienter med typ 1 diabetes. Sedan år 2000 har dock inrapporteringen från primärvården stått för huvuddelen av ökningen och 2006 var ca hälften av alla diabetespatienter med i registret. Online-rapportering, tillsammans med direk-

töverföring från patientjournalen har under de senaste åren starkt bidragit till att öka inrapporteringen som nu uppgår till ca 90 %.

### Varför behövs ett diabetesregister?

Den största utmaningen i början var bortsett från att se till att registret fungerade, att övertyga alla aktörer i vården om nyttan med registret och dess potential att höja nivån på diabetesvården.

Det var viktigt för NDR att se till att registreringsprocessen var så smidig som möjligt så att det inte skulle bli en extra arbetsbelastning för sjukvårdspersonalen. Dessutom var det från början viktigt med fortlöpande dialog med alla de som har intresse och engagemang att förbättra diabetesvården, eftersom det bidrar till att registret utvecklas. Mycket arbete lades ner på att visa att NDR inte bara skulle vara ett register där uppgifter matas in utan att det är en resurs som kan användas och nås av alla. Detta har verkligen varit en utmaning och när registrering och återkoppling av data kom online 2002 var det till stor hjälp i det arbetet.

Den öppna diskussion om resultat som registret bidragit till ger mer medvetenhet om vad vi gör i vården, hur vi gör det och vad som återstår att göra. Allt detta för ett slutmål; att göra saker på ett bättre

sätt, för att förbättra diabetesvården. Alla diabetesmottagningar kan göra det genom att förstå sina egna data och förstå variationerna.

Registret gör det också möjligt för alla, till exempel de som har barn med diabetes att se skillnader mellan regioner och kliniker när det gäller diabetesvården. Detta hjälper oss att arbeta för en mer jämlik vård.

### Registret och forskning

Registret var från början inte avsett att vara för forskning. Huvudmålet var och är fortfarande att stödja utvecklingen för bättre diabetesvård. Men eftersom registret nu har blivit nästan heltäckande och med god kvalitet vore det oetiskt att inte ta vara på denna kunskap.

Forskningen började långsamt. Det började med flera beskrivande artiklar som syftade till att visa skillnaderna mellan verkligheten och riktlinjer. Eftersom registret har blivit allt stabilare har vi nu möjlighet att göra avancerade observationsstudier. Genom att länka till andra databaser och få information från många andra register bidrar forskningen till ännu bättre förståelse för diabetes i ett brett sammanhang.

*Soffia Gudbjörnsdottir,  
registerhållare NDR  
Fortsättning på sidan 14.*

# Vad kan vi lära av nya läkemedelsstudier för patienter med typ 2 diabetes?

Under det sista halvåret har ett antal nya läkemedelsstudier presenterats med relevans för behandlingen av patienter med typ 2 diabetes. Dessa studier är IMPROVE-IT för lipidbehandling samt TECOS, ELIXA och EMPA-REG för behandling av hyperglykemi. Här presenteras kortfattat några av de viktigaste resultaten som säkert med tiden kommer att kunna påverka utformningen av såväl nationella som internationella riktlinjer för behandling av typ 2 diabetes och därmed associerade riskfaktorer för makrovaskulär sjukdom. En obesvarad fråga är varför de goda effekterna uppnåddes med en SGLT2-hämmare i EMPA-REG. Detta belyses särskilt med olika hypoteser.

Behandlingen av typ 2 diabetes vilar på en grund av livsstilintervention följt av metformin-tillägg och sedan ett val mellan sulfonylurea, DPP4-hämmare, GLP-1 agonister eller insulin samt undantagsvis kanske även andra läkemedel som glitazoner eller akarbos, allt enligt officiella svenska rekommendationer från Läke-medelsverket 2014 (Att förebygga aterosklerotisk hjärtsjukdom med läkemedel) samt Socialstyrelsen 2014 (Nationella riktlinjer för diabetes). Dessa rekommenda-

tioner kan dock komma att modifieras i ljuset av resultat från nya läkemedelsstudier, vilket bidrar till evidensgrunden.

Under det senaste halvåret 2015 så har några betydelsefulla läkemedelsstudier publicerats med resultat som i hög grad berör vården av patienter med typ 2 diabetes. Det handlar om behandlingsstudierna IMPROVE-IT<sup>1</sup>, TECOS<sup>2</sup> och EMPA-REG<sup>3</sup>, men även en annan ny studie som bara presenterats på kongress utan publicering ännu, ELIXA<sup>4</sup>.

Studieresultaten från dessa har en stor betydelse för kliniker som handlägger dessa patienter, dels för att belysa säkerhetsaspekter med nya läkemedel men även för att ge ny evidens för t.ex. preventiva effekter av att förebygga kardiovaskulär sjukdom, som utgör den viktigaste kategorin av allvarliga diabeteskomplikationer.

En av studierna belyser värdet av intensifierad lipidkontroll<sup>1</sup>, medan de tre andra ger data från kontrollerade försök med nya antidiabetisläkemedel<sup>2-4</sup>. Sannolikt kommer dessa studieresultat att så småningom finna en väg in i såväl nationella som internationella riktlinjer för vård av patienter med typ 2 diabetes. Vi vill här kort redogöra för huvudresultaten i dessa

studier samt också försöka utvärdera vilka slutsatser som kan dras för klinisk praktik, som vi ser saken. Dessutom diskuterar vi olika tänkbara mekanismer för effekten i EMPA-REG<sup>3</sup> som vållat mycket debatt redan.

## IMPROVE-IT gav sänkt LDL kolesterol och färre händelser

I denna stora studie rekryterades sammanlagt 18 144 patienter (25 procent kvinnor) med akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede randomiserades till behandling med antingen kolesterolabsorptionshämmaren ezetimib 10 mg eller placebo som tillägg till basbehandlingen simvastatin 40 mg dagligen<sup>1</sup>. Studien var mycket stor och pågick under flera år i 39 länder och vid 1 158 rekryteringscentra. I Sverige rekryterades 480 patienter. Inklusionskriterier i studien var ST-höjningsinfarkt/ icke-ST-höjningsinfarkt med instabil angina <10 dagar, ålder ≥50 år och minst ett av följande högrisk-kriterier: nyttillkommen ST-förändring och troponin-höjning, diabetes, tidigare hjärtinfarkt, perifer artärsjukdom, tidigare stroke, koronarkirurgiskt ingrepp >3 år tidigare, flerkärslsjukdom i kranskärnen och LDL-kolesterol inom intervallet 1,3–3,2 mmol/l

## Referenser

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26378978.
4. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al; ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J*. 2015;169:631-638.e7.

(1,3–2,9 mmol/l vid tidigare lipidsänkande behandling). Väsentliga exklusionskriterier i studien var koronarkirurgiskt ingrepp för aktuellt akut koronart syndrom, pågående statinbehandling utöver simvastatin 40 mg, kreatinin <30 ml/min, eller aktiv leversjukdom. Primär effektvariabel definierades som summan av kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, sjukhusvård för instabil angina, koronar revaskularisering (≥30 dagar efter randomisering) eller stroke.

Resultatmässigt pågick IM-PROVE-IT i medeltal 6,5 år, då det insamlades data om 5 314 primära händelser under 97 822 patientår för klinisk uppföljning och 104 135 patientår för analys av överlevnad. Patienternas medelålder var 64 år, 27 procent av dessa hade diabetes och 21 procent hade tidigare haft hjärtinfarkt. Studien visade en medelsänkning av LDL-kolesterol med 23 procent bland de intensivbehandlade patienterna (baserat på tilläggsbehandling med ezetimib), varvid skillnaden mellan de två behandlingsarmarna var 1,8 vs. 1,4 mmol/l. Under uppföljningstiden noterades 2 572 primära händelser (32,7 procent) bland de intensivbehandlade patienterna mot 2 742 händelser i kontrollgruppen (34,7 procent). Detta motsvarar en hazardkvot (HR) på 0,94, med 95 procents konfidensintervall (KI) 0,89–0,99 ( $p=0,016$ ) och NNT (number needed to treat) 50 för att förebygga en primär händelse under studietiden. Olika sekundära utfallsmått blev också signifikant färre i den intensivbehandlade patientgruppen. Så kan tex anges att för den sammanlagda sekundära utfallsvariabeln kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt och

icke-letal stroke blev HR 0,90 (95 procents KI: 0,84–0,97;  $p=0,003$ ) och NNT 56.

Bland subgrupperna var det framför allt patienter med diabetes ( $n=4933$ ) som verkade ha större nytta av intensivbehandlingen än patienter utan diabetes. HR för primär effektvariabel blev för gruppen med diabetes 0,86 (95 procents KI: 0,78 - 0,94;  $p=0,023$ ).

Det förelåg ingen signifikant skillnad mellan behandlingsarmarna beträffande allvarliga kliniska händelser, inte heller för cancer (incidens på 10,2 procent i vardera armen).

**Slutsatsen av studien blev att en mer intensifierad sänkning av LDL-kolesterol hos fr.a. patienter med typ 2 diabetes samt akut koronart syndrom/hjärtinfarkt i stabilt skede var till påtaglig nytta. Detta ger indikation på att förbättra lipidkontroll just hos denna patientgrupp där den största nyttan fanns dokumenterad.**

#### TECOS studien visade säkerhet för sekundärprevention vid typ 2 diabetes

Syftet med den internationella, randomiserade, dubbelblinda studien var att utvärdera effekten på allmän säkerhet samt på hjärtkärlhändelser när patienterna randomiserats till antingen tillägg med DPP-4 hämmaren sitagliptin eller placebo i tillägg till den behandling de redan stod på<sup>2</sup>. I studien inkluderades över 14 700 patienter över 50 år med typ 2-diabetes. De hade alla någon hjärt-kärlsjukdom och ett HbA1c på mellan 48 och 64 mmol/mol med behandling med en eller två av tre blodsockersänkande tabletter (metformin, sulfonylurea eller pioglitazon).

Målet var att uppnå en jämförbar glykemisk balans i båda grupperna. Studiens primära utfallsmått var tiden fram till första hjärt-kärlhändelse; som död i hjärt-kärlsjukdom icke dödlig infarkt, icke dödlig stroke eller inläggning på sjukhus på grund av instabil angina pectoris. Resultaten efter en medeluppföljningstid av 3,0 år visade en tämligen liten skillnad mellan behandlingsarmarna i HbA1c, endast 0,29 procent (95% konfidens intervall: -0,32 till -0,27). TECOS redovisade en god läkemedelssäkerhet med sitagliptin överlag och inte någon förhöjd risk för hjärtsvikt som noterats i en tidigare studie med DPP-4 hämmaren saxagliptin<sup>5</sup>, dock inte med en annan DPP-4 hämmare alogliptin<sup>6</sup>. Ingen skillnad förelåg i primär kardiovaskulär utfallsvariabel som förekom hos 839 patienter inom sitagliptin gruppen (11,4%; 4,06 per 100 person-år) och 851 patienter i placebo gruppen (11,6%; 4,17 per 100 person-år). Sitagliptin angavs vara "non-inferior" jämfört med placebo för primär kardiovaskulär utfallsvariabel (HR: 0,98; 95% KI: 0,88 till 1,09;  $p<0,001$ ). Ingen skillnad noterades heller för allvarliga händelser som pankreascancer eller pankreatiter.

Sammanfattningsvis kunde TECOS studien påvisa en god säkerhet för sitagliptin men inga preventiva effekter på kardiovaskulär prevention utöver placebo. Man bör dock komma ihåg att det i en sekundärpreventiv studie som denna det var mycket vanligt med en omfattande läkemedelsbehandling och bl.a. statiner, ASA samt ACE-hämmarterapi på indikationen tidigare genomgången kardiovaskulär händelse.

#### Referenser

5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-26.
6. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-35.

## ELIXA – den första studien med en GLP-1 analog angav säkerhet

ELIXA (Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) är den första säkerhetsstudien för GLP1-analoger som blivit färdig. Den presenterades på American Diabetes Association (ADA) mötet i Boston juni 2015 och finns alltså som abstract men studien är ännu inte publicerad i tidskrift. Normalt sett brukar stora och viktiga studier publiceras samtidigt som presentation sker på stora kongresser så vi kan anta att något har fördröjt granskningen av data inför publicering. Resultaten enligt abstract verkar dock inte vara kontroversiella och man kan inte hitta något i debatten som skulle indikera tveksamheter. I studien deltog 6068 patienter från 49 länder, 69% var män och 75% kaukasier. Alla hade diabetes typ 2 och alla hade haft en akut hjärthändelse inom 180 dagar från studiestart. Sammanlagt 17% hade haft instabil angina och 83% hjärtinfarkt. Uppföljningstid var händelse-driven och blev så kort som lite över två år. Patienterna randomiserades till placebo eller injektion av 20 µg lixisenatide dagligen (titrering från 10 µg). Studien hade statistisk styrka för att kunna visa "superiority" och visade "non-inferiority" för en sammantagen (komposit) endpoint bestående av kardiovaskulär död, instabil angina, stroke och icke-dödlig hjärtinfarkt. Det blev således varken en positiv eller negativ behandlingseffekt. När publikationen kommer kan vi säkert få lite mer detaljer. *Se sid 40.*

## EMPA-REG – betydande kliniska vinster med en SGLT2 hämmare

Den 17 september 2015 kl. 17.15 presenterades EMPA-REG på EASD i Stockholm och kl. 17.45 var publikationen i New England Journal of Medicine tillgänglig på nätet. Tidpunkter är viktiga

i historieskrivning och detta är historia, åtminstone inom diabetesvärlden. Överdramatisering? Inte alls, bara fakta och ett faktum är att detta är den första studie som visar att glukossänkande behandling kan minska risken för kardiovaskulär sjukdom och död hos en grupp patienter med diabetes typ 2 som nyligen haft en kardiovaskulär händelse (sekundärprevention). Studien i kort sammanfattning: sammanlagt 7020 patienter med diabetes typ 2 deltog och randomiserades lika mellan tre armar; 10 mg empagliflozin, 25 mg empagliflozin eller placebo. Empagliflozin, som är en SGLT2-hämmare som ger upphov till ökad glukosuri, ges i tablettform. Resultaten var likartade för 10 och 25 mg varför dessa grupper kunde slås samman i resultatredovisningen. Precis som i ELIXA studien kunde patienterna ha haft ett akut koronart syndrom inom en period på 180 dagar. Sammanlagt 590 centra i 49 länder deltog. Uppföljningstiden var händelse-driven och blev i genomsnitt 3.1 år.

Den primära hypotesen var "superiority" eller "non-inferiority" mot placebo för en komposit endpoint bestående av kardiovaskulär död, icke-dödlig hjärtinfarkt och stroke. Sekundära endpoints var delkomponenterna av primär endpoint var för sig plus hospitalisering för hjärtsvikt samt total mortalitet. Det är värt att ägna lite tankemöda på vad primär och sekundär betyder i detta sammanhang.

Det viktigaste resultatet var att "superiority" uppnåddes för primära hypotesen med en riskreduktion på 14%. Det är ju bra men det var inte därför som åhörarna jublade den 17 september i Stockholm. Applåderna kom när resultaten från de sekundära målen redovisades och man visade en minskning av kardiovaskulär död med 38%, minskning av total död med 32% samt minskning av

hospitalisering för hjärtsvikt med 35% med empagliflozin mot placebo. Biverkningarna var de förväntade med en mindre ökning av genitala infektioner, för övrigt inget allvarligt. Det är häpnadsväckande höga resultatsiffror och kom som en total överraskning. Nu är det lätt att ryckas med men vad betyder det egentligen?

Det är bara värderingen av primär-hypotesen som kan få epitetet bevis så nu har vi bevis för 14% riskreduktion av utfallen baserade på den primära hypotesen i denna studie. Övriga resultat är per definition inte bevis utan hypotesgenererande men det står klart att vi här ser några av de mest spektakulära hypotesgenererande resultat inom diabetologin under senare år!

## Oklart om mekanismer bakom de positiva fynden i EMPA-REG

Det bör tilläggas att det inte finns någon bra och heltäckande förklaring till de goda kliniska effekterna. Sänkning och skillnader i HbA1c, blodtryck, kroppsvikt etc. var för små för att kunna förklara fynden och lipidbilden väsentligen jämförbar mellan behandlingsarmarna (med hänsyn tagen till en omfattande bakgrundsbehandling med statiner) där empagliflozin var associerad med en mindre ökning av såväl LDL som HDL kolesterol mot placebo. Det har istället hävdats att en gynnsam diuretisk effekt kan förklara varför kurvorna tidigt går isär avseende hjärtsvikt. Dock steg ju stroke (icke-signifikant) något varför denna diuretiska effekt med ringa blodtryckssänkning inte kan förklara helhetsbilden. En annan tanke har varit att det sker gynnsamma effekter i myokardiets celler när hyperglykemin minskar genom hämning av SGLT2. Det kan vara så att hyperglykemi kopplad till intracellulär fettansamling motverkas specifikt av empagliflozin med därav följande gynnsam effekt på

hjärtviktrisk. Slutligen kan man nämna att detta läkemedel visats kunna minska grad av artärstyvhet och de reflexvågor som drabbat vänsterkammaren av hjärtat i en studie med typ 1 diabetes patienter<sup>7</sup>. En minskad tryckbelastning kardiellt skulle också kunna bidra till en minskad risk för hjärtsvikt<sup>8</sup>. Slutbedömningen blir dock att vi ännu inte har någon bra förklaring varför fortsatt mekanistiskt inriktad forskning får försöka ge svaret bakom den gynnsamma effekten i studien. Flera kommande studier med läkemedel ur samma grupp av SGLT2 hämmare kan bidra till ytterligare svar, en läkemedelsgrupp som förefaller vara väl tolerabel<sup>9</sup>.

## Sammanfattning

Sett i perspektiv ger oss dessa nya studier anledning att konkludera att för patienter med typ 2 diabetes: (a) en mer intensifierad lipidkontroll av LDL kolesterol sekundärpreventivt vid koronar hjärtsjukdom ger vinster, (b) inkretinläkemedel överlag är säkra och utan allvarliga biverkningar, samt (c) de positiva effekterna av SGLT2 hämmare (hittills visat endast för empagliflozin) är påtagliga vid sekundärprevention för ett utfall sammansatt av tre kardiovaskulära händelser, men de närmare mekanismerna bakom dessa fynd är väsentligen okända. Fler studier med SGLT2 hämmare är att vänta<sup>10</sup>.

## Konklusioner

Vi menar att det är av värde att den kliniska dokumentationen för

nya läkemedel ökar och att diabetesvården vinner på en individualiserad behandling, fullt i enlighet med internationella rekommendationer. I praktiken får de kliniska effekterna, tolererbarhet samt acceptans balanseras mot kostnader och enkelhet i behandlingen. Eftersom inte en sko passar alla fötter så behövs det inom vården av patienter med typ 2 diabetes ett flertal alternativ att farmakologiskt kunna välja mellan, samt använda för t.ex. kombinationsbehandling med standardläkemedel som metformin. Om klarhet kan skapas för effekterna av SGLT2 hämning ökar förståelsen för patofysiologin bakom makrovaskulära skador vid typ 2 diabetes.

*Peter M Nilsson,  
Professor, Överläkare,  
Verksamhetsområde Internmedicin,  
Skånes Universitetssjukhus, Malmö*

*Anders Frid,  
Docent, Överläkare,  
Endokrinologiska kliniken,  
Skånes Universitetssjukhus, Malmö*

## Kommentar 1

*"Ny omvälvande diabetesstudie. Hur påverkar då denna studie våra rekommendationer? Förstahandsmedel är fortfarande alltid metformin. SGLT-2-hämmare är ett tredjehandsval.*

*Vi i terapigrupp Endokrinologi menar, att trots att det än så länge bara finns en studie, så är den så välgjord att den påverkar vårt val av terapi för den specifika patientgrupp som undersöktes i studien.*

*Detta innebär att som tilläggsbehandling vid svikt på enbart metformin till patienter med typ 2 diabetes, normal njurfunktion och etablerad hjärt-kärl-sjukdom och som är välbehandlade vad gäller blodtryck och lipider kan behandling med empagliflozin övervägas.*

*Om SGLT-2-hämmare ska ges till patienter utan hjärt-kärl-sjukdom står det förskrivaren fritt att välja mellan de tre SGLT-2-hämmarna, där de andra är Forxiga och Invokana.*

*Ett observandum är att det finns rapporter om ketoacidosis vid behandling med alla SGLT-2-hämmare. Ett råd är att hos insulinbehandlade typ 2 diabetes-patienter säkerställa att det finns en tillräcklig endogen insulinproduktion genom mätning av C-peptid.*

*Bodil Eckert, ordf terapigrupp  
Endokrinologi, Region Skåne.  
Läkemedelsbulletinen nr 9 okt  
2015 sid 3  
Red DiabetologNytt*

## Kommentar 2

*I amerikanska diabetesriktlinjer från jan 2016 ADA i Diab Care Suppl diskuteras 2016:*

- 1. Ezetimide (Ezetrol) som tillägg till moderat-intensiv statinbehandling.*
- 2. ASA ges till kvinnor med diabetes 50 år eller äldre och till patienter av båda kön yngre än 50 år vid multipla riskfaktorer.*
- 3. Patient-centrerad diabetesvård med "shared-decision making"*

*Red DiabetologNytt*

## Referenser

7. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Sep 7. doi: 10.1111/dom.12572. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26343814.
8. Kappel BA, Marx N, Federici M. Oral hypoglycemic agents and the heart failure conundrum: Lessons from and for outcome trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Aug;25(8):697-705.
9. Chirila C, Zheng Q, Davenport E, Kaschinski D, Pfarr E, Hach T, Palencia R. Treatment satisfaction in type 2 diabetes patients taking empagliflozin compared with patients taking glimepiride. *Qual Life Res*. 2015 Sep 30. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26424170.
10. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2015;75:33-59.

# Kan stress orsaka typ 1-diabetes hos barn och ungdomar?

Stress definieras som de fysiologiska och hormonella anpassningsreaktioner i kroppens organsystem som utlöses av fysiska och mentala påfrestningar och även individens psykiska upplevelse, s.k. stressorer. Stressorer som föranleder psykisk stress kan vara negativa livshändelser t.ex. uppbrott i relationer, anhörigas sjukdom och död, konflikter, fysisk ohälsa eller socioekonomiska problem.

Precis som vuxna kan också barn och ungdomar uppleva stress även om orsaken till stress kan variera. Stressforskningsinstitutet vid Stockholms universitet menar att stressen hos barn har ökat och att detta kan bero på att barnens uppväxtmiljö är allt mer stressande. Barn reagerar på liknande sätt som vuxna vid en stressreaktion. Ett mindre barn som har svårt att uttrycka sig med ord kan istället reagera med fysiska besvär, som till exempel huvudvärk och magont likväl som att uttrycka sig genom ilska och koncentrationssvårigheter eller genom att bli ledsen och orolig.



Psykisk stress kan påverka biologiska funktioner i kroppen som t.ex. kortisolutsöndring, insulinkänslighet, det serotonerga systemet och reglering av immunförsvaret. Vårt immunförsvaret har till uppgift att skydda oss mot angripande bakterier och virus. Immunförsvaret är uppbyggt av ett komplext nätverk av en rad olika typer av vita blodkroppar (leuko-

cyter). Det finns hos immunförsvaret bland annat celler som hjälper till (s.k. hjälparceller), celler som reglerar övriga celler i immunförsvaret (s.k. reglerande celler), celler som t.ex. fångar upp och spjälkar virus och bakterier medan andra celler i immunförsvaret producerar antikroppar. När immunförsvarets celler blir aktiverade t.ex. genom att de upptäcker ett virus söker immunförsvarets celler upp varandra och signalerar dessutom efter fler immunceller genom att skicka ut signalsubstanter. Dessa signalsubstanter är t.ex. cytokiner som interleukiner och interferoner och kemokiner av vilka vissa indikerar inflammation. Forskning har visat att t.ex. vissa interleukiner ökar om man lider av allergisk sjukdom medan andra ökar vid t.ex. cancer. Stress betraktas ofta som immundämpande men nya rön visar att stresshormoner t.ex. kortisol kan hämma eller aktivera olika sorters immunceller vilket kan ge ett komplext samspel eller konkurrens inom immunförsvaret.

Typ 1-diabetes, är en autoimmun sjukdom d v s en sjukdom som uppstår när kroppens eget immunförsvaret förstör de insulinproducerande beta-cellerna (autoimmun process). Då merparten av de insulinproducerande cellerna är förstörda klarar kroppen inte själv av att producera tillräckligt med

insulin och kroppen måste tillföras insulin genom dagliga injektioner under resten av livet. Vi vet idag inte varför så många barn och ungdomar insjuknar i typ 1-diabetes men man har bland annat sett att psykisk stress är överrepresenterat hos barn och ungdomar som nyligen insjuknat i typ 1-diabetes.

I en nyligen publicerad studie (Carlsson E et al Journal of Immunology, 2014) har jag tillsammans med en forskargrupp vid Högskolan i Jönköping och Hälsouniversitetet i Linköping studerat små barn som lever under stressade familjeförhållanden och om stressen eventuellt påverkar barnens immunförsvaret. I studien ingick familjer med femåriga barn hämtade ur ABIS-studien (Alla Barn I sydöstra Sverige). Föräldrarna besvarade frågor om stress bl.a. om svåra livshändelser som t.ex. skilsmässa eller arbetslöshet har påverkat familjen. Utifrån svaren identifierades en grupp av barn med förmodad hög stressnivå i familjen och en grupp av barn hos vilka stressnivån kan förväntas vara mer normal. Resultaten från studien indikerar att en hög nivå av psykisk stress kan orsaka en förhöjd kortisolnivå. En förhöjd kortisolnivå hos barnet indikerar således att stress hos föräldrarna har påverkat barnet till den grad att det ger biologiska konsekvenser.

I studien studerades dessutom aktiviteten hos immunförsvaret. Vi kunde mäta en rad olika immunologiska substanser som utsöndras av immunförsvaret och fann att barn som lever med en förmodad hög stressnivå har ett dämpat immunförsvaret. Vi fann

att en rad olika cytokiner och kemokiner inte utsöndrades till samma nivå hos barn som befann sig i en högstressad miljö jämfört med barn i en mindre stressad uppväxtmiljö. Om vi däremot retade immunförsvaret med olika agens såg vi en aktivering av immunförsvaret hos barnen som befann sig i en stressad familjemiljö. Det var framför allt barn i familjer som hade upplevt svåra livshändelser eller avsaknad av socialt stöd som reagerade med ett aktiverat immunsvär. Dessa barn svarade med ett inducerat immunsvär mot autoantigen glutaminsyredekarboxylase (GAD65), tyrosinfosfatase (IA-2) och även mot ett så kallat heat shock protein (HSP60) som förknippas med typ 1-diabetes. Hos de barn som reagerade mot autoantigen som förknippas med typ 1-diabetes kunde vi detektera en högre nivå av inflammatoriska cytokiner och kemokiner jämfört med nivån av dessa immunologiska substanser som vi detekterade hos barn från betydligt mindre stressade familjeförhållanden. Därtill fann vi att barn från stressade familjeförhållanden hade en lägre utsöndring av C-peptid jämfört med barn från familjer med en förmodad normal stressnivå. Att det utsöndras mindre mängd C-peptid skulle eventuellt kunna vara ett tecken på belastade insulin-producerande beta-celler det vill säga en lägre produktion av insulin hos barn som befinner sig i stressade familjeförhållanden.

Stressforskningsinstitutet visar att stressrelaterade problem även ökar bland svenska ungdomar. Var femte pojke och så mycket som varannan flicka uppvisar så allvar-

liga symtom på stress att de hos vuxna skulle betraktas som tecken på kronisk stress. Det som stressar ungdomar mest tycks vara skolan men även tankar om framtiden eller brist på pengar, att behöva ta ansvar och därtill det ständiga informationsflödet kan skapa kontinuerlig stress.

Genom ett samarbete mellan Högskolan och Ungdomsmottagningen i Jönköping kommer vi nu att studera fysisk och psykisk hälsa i relation till immunförsvaret hos ungdomar. Ungdomarna besvarar frågor angående övergrepp och försummelse i barndom samt stressande livshändelser under livet såväl som fysisk och psykisk hälsa (t.ex. anknytning, självkänsla, känsla av sammanhang, tillit samt bruk av alkohol och droger). Dessutom ber vi alla ungdomarna att lämna ett blodprov och några hårstrån. Här har vi således möjlighet att studera immunförsvaret hos unga individer som själva kan berätta om sina upplevelser som eventuellt har lett till stressreaktioner.

Hos de unga som upplevt psykisk stress samt hos en kontrollgrupp kommer biologiska effekter av psykisk stress att studeras i immunförsvaret med fokus på autoimmunitet. Vi kommer även att intervjua några av de ungdomar som har uppgett en hög stressnivå. Genom att intervjua ungdomarna får vi möjlighet att veta mer om vilka stressorer som har påverkat dem mest, hur de har lärt sig att hantera stressen och hur de ser på sin framtid.

Sammantaget finns det starka indikationer på att stressen ökar inte bara hos vuxna utan även hos

barn och ungdomar. Vi har med vår forskning kunnat visa att stressen överförs mellan förälder och barn och vi har även sett tecken på att stress påverkar våra biologiska funktioner. Därtill ser vi tecken på att stress påverkar immunförsvaret till att reagera mot kroppsegna ämnen som förknippas med typ 1-diabetes. I en litteraturöversikt (Faresjö M Critical Reviews in Immunology, 2015) sammanfattar jag den forskning som hittills har gjorts på sambandet mellan psykisk stress och uppkomsten av våra vanligaste förekommande autoimmuna sjukdomar hos barn dvs typ 1-diabetes, celiaki, systemisk lupus erythematosus (SLE) och reumatoid artrit (RA). I denna översiktsartikel har jag dragit två slutsatser. Den första är att det finns åtskilliga studier med vetenskapliga belägg för att autoimmuna sjukdomar kan orsaka psykisk stress som påverkar både den som är sjuk dvs barnet men även hela familjen. Den andra slutsatsen är att det däremot finns alltför få studier som hittills har visat att psykisk stress kan inducera autoimmunitet. Slutsatsen blir att vi behöver lära oss mer om hur stress påverkar oss biologiskt framför allt om hur stress påverkar våra barn och ungdomar så att vi på sikt kan förebygga allvarliga och kroniska sjukdomar som typ 1-diabetes.

*Professor Maria Faresjö  
Biomedicinska plattformen,  
Avdelningen för Naturvetenskap &  
Biomedicin, Hälsohögskolan,  
Högskolan i Jönköping och  
Medicinsk Diagnostik,  
Länssjukhuset Ryhov, Jönköping*

## Referenser

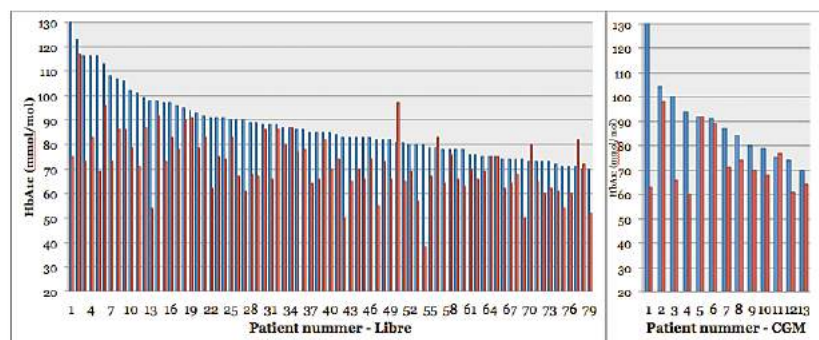
- Carlsson E, Frostell A, Ludvigsson J and Faresjö M, Psychological stress in children may alter the immune response. *Journal of Immunology* 2014;192:2071-2081.  
The link between psychological stress and autoimmune response in children. *Critical Reviews in Immunology* 2015;35:117-134.

# Aktiv med T1DM – Så bra kan det bli med struktur och bra hjälpmedel

Som del i den nationella och regionala satsningen på individer med diabetes och HbA1c över 70 mmol/mol startade diabetesmottagningen på SU/Sahlgrenska projektet Aktiv med diabetes. Målet med projektet är att förbättra den metabola kontrollen hos individer med typ 1 diabetes och HbA1c över 70 mmol/mol. God glukoskontroll är avgörande för att minska risken för komplikationer hos individer med diabetes och målet är att individen med diabetes ska uppleva hög livskvalitet, slippa svåra akuta och långsiktiga komplikationer och kunna nå bästa möjliga stabila blodsockernivå. Detta förutsätter goda kunskaper om den egna sjukdomen och möjlighet att styra den.

Vi identifierade individer med typ 1 diabetes med HbA1c 70 mmol/mol eller högre och erbjöd dessa att vara med i projektet. Individuella mål sattes upp och en åtgärdsplan för en intensiv behandlingsperiod gjordes tillsammans med patienten. Kartläggning av individens situation med syfte att fånga individens föreställningar, farhågor och förväntningar var central. Patienter inom projektet har prioriterats för kontinuerlig glukosmätning med konventionell CGM eller Freestyle Libre.

Kontinuerlig glukosmätning har startats strukturerat, i grupp eller individuellt tillsammans med diabetessköterska.



Figur 1. HbA1c (mmol/mol) vid start i blått och vid 3-9 månaders uppföljning i rött

1. Första glukossensorn appliceras på mottagningen och patienten får information om skillnader mellan blodsocker och vävnadssocker, tidsfördröjning och i vilka situationer blodsocker måste kontrolleras
2. Uppföljning efter 2 veckor oftast på telefon – patienten har laddat ur sin mätare hemma via Diasend. Analys av glukoskurvor och diskussion kring insulindosering
3. Ny kontakt efter 4-6 veckor och efter 3 månader med HbA1c
4. Uppföljning efter individuellt behov

Kontakt med dietist, psykolog och kurator i diabetesteamet har erbjudits efter behov.

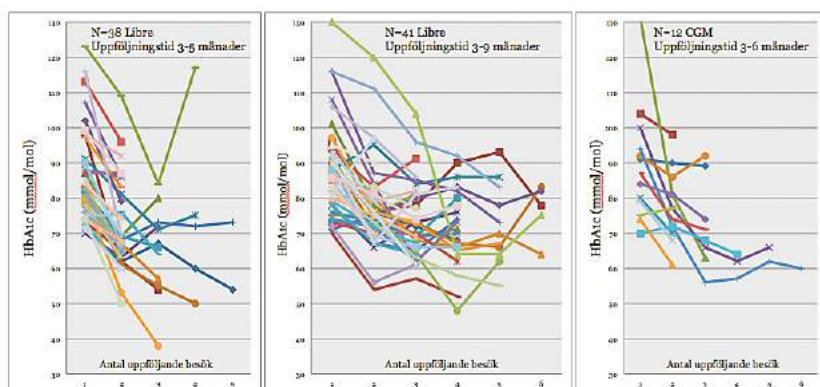
Vi har inkluderat 120 individer, 62 kvinnor och 58 män i åldrarna 19-76 år med medelålder  $42 \pm 14$  år i projektet. Diabetesduration var i medeltal  $22 \pm 12$  år. Medel HbA1c vid start var  $87 \pm 14$  mmol/mol,

med en spridning från 70-130 mmol/mol. 15 använder CGM, 92 har startat Freestyle Libre och 13 har inte tillgång till kontinuerlig glukosmätning. Hittills har vi uppföljande HbA1c för 97 individer under en uppföljningstid på 3-9 månader och vi ser i medeltal en sänkning av HbA1c med  $15 \pm 14$  mmol/mol (figur 1). De flesta individer i projektet har förbättrat sitt HbA1c under uppföljningstiden (figur 2).

Hos individer med typ 1 diabetes och bristande metabol kontroll ser vi i Aktiv med diabetes en markant förbättring av HbA1c under uppföljningstiden. Vår bedömning är att ett strukturerat arbetssätt med att identifiera riskpatienter, tillgång till kontinuerlig glukosmätning och hela diabetes-teamets arbete tillsammans med individen förklarar denna framgång. Tekniken med kontinuerlig glukosmätning som visar glukoskurvor och trendpilar om vart

## Referenser

1. Nationella riktlinjer för diabetesvård 2015 <http://www.socialstyrelsen.se/publikationer2015/2015-2-3>
2. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015.
3. [http://epipublic.vgregion.se/upload/SU/HTA-centrum/Kort-HTA/Kort-HTA%20Blodsockerm%C3%A4tning%20Libre\\_2015-11-30\\_TS\\_JK\\_IT.pdf](http://epipublic.vgregion.se/upload/SU/HTA-centrum/Kort-HTA/Kort-HTA%20Blodsockerm%C3%A4tning%20Libre_2015-11-30_TS_JK_IT.pdf) eller googla på "HTA Vgr Libre"



Figur 2. HbA1c utvecklingen för varje individ med Libre respektive CGM.

sockret är på väg ger patienten ökad momentan förståelse för hur t ex mat, stress och fysisk aktivitet påverkar blodsockret och gör det lättare att dosera insulin. Nerladdningen av data (figur 3) och analys av kurvor över tid ger ytterligare kunskap och ökad förståelse vilket underlättar livet för individen med typ 1 diabetes.

Hudreaktioner förekommer vid användning av häfta både vid

pump och sensor. Vid användning av nya Freestyle Libre har vi sett att ca 1 % av användarna fått allvarlig hudreaktion och därför fått sluta använda sensorn. Ca 10 % har besvär från huden men kan fortsätta med goda råd. Vi ger nu noggrann information både vid start och vid begynnande hudreaktion för att minimera problem. Råden handlar bland annat om att förbereda huden genom att smörja

med mjukgörande, inte använda sprittvätt innan och att ta loss använd sensor försiktigt. Det finns också olika typer av barriärprodukter som kan prövas och här lär vi av barndiabetesvården som har stor erfarenhet av hudreaktioner i samband med sensoranvändning.

Socialstyrelsens rekommenderar i nationella riktlinjer för diabetesvård 2015 att personer med typ 1 diabetes och återkommande hypo- eller hyperglykemi kan erbjudas behandling med CGM (prioritet 5) och att CGM kan erbjudas till individer utan återkommande hypo- eller hyperglykemi (prioritet 9) (1).

En kort-HTA analys från VGR publicerades nyligen på kontinuerlig glukosmätning med Freestyle Libre. Man finner att mätnoggrannheten med den nya teknologin har utvärderats i en studie som bedöms hålla hög kvalitet och som påvisar adekvat noggrannhet (2), men konstaterar samtidigt att det saknas studier där den nya teknologin utvärderats avseende effekter på HbA1c eller patientrelaterade utfallsmått. Kostnadsjämförelse mellan kapillärmätning, konventionell CGM och Freestyle Libre visar att Freestyle Libre är klart billigare än CGM men dyrare än kapillärmätning (3).

På diabetesmottagningen SU/Sahlgrenska använder vi följande prioritering när det gäller Freestyle Libre.

### Prio 1

- Allvarliga hypoglykemier där konventionell CGM ej fungerar
- HbA1c över 80 mmol/mol
- Graviditetsönskan

### Prio 2

- HbA1c över 70 mmol/mol
- Frekvent testande för god metabol kontroll
- Arbetsituation eller social situation som kan underlätta
- Låga HbA1c (kartläggning av hypoglykemier)



Figur 3. Glukoskurva och given måltidsdos insulin nedladdad i Diasend från en Libre mätare.

### Prio 3

- Individ som vill testa och där det finns stor nytta

**Strukturerat införande och uppföljning av ny teknik är viktigt för att få så stor nytta som möjligt av dessa hjälpmedel.** Vi fortsätter nu att utvärdera och följa upp behandlingseffekt över längre tid och biverkningar som till exempel hudreaktioner. Arbete pågår också med att samla in patientrapporterade utfallsmått (PROM).

*Katarina Eeg-Olofsson, överläkare och Carin Sundberg diabetessjuk-sköterska, Diabetescentrum, SU/Sahlgrenska*



### Kommentar 1

*Se sid 57 med en randomiserad studie med sensor-augmented insulin-pump (SAP) jämfört med multiple daily injektions (MDI). I studien erhöles 13 mmol/mol lägre HbA1c och positiv effekt på mindre mikro-angi-opati i SAP-gruppen jfrt med MDI.*

### Kommentar 2

*I referens 3 på sid 12 från HTA (Health Technology Assessment) av Libre finns en referens till Rittmeyer 2015. Här visas att antal moment som krävs för att genomföra glukosmätning minskas med 91 procent och tiden kortas från 2 min till 6 sekund med den nya Libre-teknologin jämfört med kapillärmätning. Red DiabetologNytt*



Flera viktiga vetenskapliga publikationer har ursprung ur registret, såsom till exempel en artikel i New England Journal of Medicine (NEJM) om överdödlighet i typ 1-diabetes, liksom en annan i British Medical Journal (BMJ) om den positiva effekten i samband med insulinpump-behandling. Dessa artiklar är bara två exempel på viktiga vetenskapliga publikationer som har lett till en hel del diskussion, inte bara i Sverige och som i sin tur kommer att leda till förbättrad diabetesvård.

### NDR - framtid

Ett mål är att ha automatisk dataöverföring från journaler direkt in i registret. I nuläget sker ca 65% av alla registreringar till NDR via automatisk överföring men det långsiktiga målet är att öka detta till 100%. Här är registret beroende av de olika aktörerna i landstingen.

Ett annat mycket viktigt mål för registret är att få in patientrapporterade uppgifter som handlar om hur personen med diabetes mår och har det med sin diabetes (Patient Reported Outcome Measures, PROM) samt hur patienterna tycker att diabetesvården fungerar (Patient Reported Experience Measures, PREM). NDR är inne i slutfasen av att ta fram en enkät för att få svar på dessa frågor. Syftet med enkäten är att bättre kunna utvärdera och förbättra diabetesvården så att den blir så bra

som möjligt för varje individ samt att öka patienternas delaktighet i vården.

Personen med diabetes behöver vara välinformerad för att kunna delta aktivt i beslut om sin vård och behandling. För närvarande kan patienter be sin klinik om en kopia av sina uppgifter, något som NDR rekommenderar. Nästa steg blir att NDR kommer att göra det möjligt för personer med diabetes att på egen hand, via websidan få tillgång till sina egna uppgifter.

### Till sist

NDR har blivit en stark resurs för Svensk diabetesvård och främjar patientnytta på flera olika sätt. Resultatredovisning i realtid för jämförelse nationellt och regionalt är fortfarande registrets viktigaste funktion. Öppenhet är nyckeln till framgång, vården måste känna till sina egna data och kunna svara på frågor om det. Detta kommer även fortsättningsvis att hjälpa enskilda vårdenheter att identifiera problem både på individnivå och kliniknivå så att varje enskild patient kan få bästa möjliga diabetesvård.

Vi på NDR vill tacka alla som bidrar på olika sätt i registerarbetet och önskar er alla lycka till i ert viktiga arbete!

*Soffia Gudbjörnsdottir  
Registerhållare  
Nationella Diabetesregistret*

# Frågor och svar om värdering och kvalitetssäkring av glukosmätning

## Fråga 1: Varför ska jag veta något om detta?

Svar:

1. För att det mesta av vår behandling av diabetes bygger på att det går att mäta glukos i plasma och interstitialvätska med hygglig noggrannhet.
2. För att kunna göra en egen värdering av studier och företags marknadsföring.

## Fråga 2: Jag har inte tid att lära mig hela läroboken, vad är det viktigaste?

Svar: Skilj mellan spridningsmått (imprecision) och mätnoggrannhet (avvikelse). Det vanligaste spridningsmålet är CV%, Coefficient of Variation eller Variationskoefficient. De vanligaste måtten på avvikelse är procentuell avvikelse, MARD och PARD.

## Fråga 3: Vad är CV%, variationskoefficient?

Svar: Vanlig term när företag beskriver sina glukosmätare. Siffran anger en standarddeviation (SD) uttryckt i procent av medelvärdet ( $1SD/\bar{x} \times 100$ ).

Exempel: Med en glukosmätare görs en serie mätningar av en standardlösning med känd glukoskoncentration, 10 mmol/L. Ur mätserien räknar ditt statistikprogram ut att en SD = 1 mmol/L och medelvärdet 10 mmol/L, CV blir då 10%. Detta är inte den genomsnittliga avvikelsen, en vanlig missuppfattning. Statistikens lagar säger att inom plus/minus två standarddeviationer finns 95.4% av observationerna vilket leder fram till tumregeln att spridningen omkring medelvärdet är dubbla

värdet för CV%. I vårt fall ligger 95.4% av data i mätserien  $\pm 20\%$  av 10 mmol/L, alltså mellan 8 och 12 mmol/L. Patientnära plasmaglukosmätare har CV 5% eller bättre vilket betyder att vid värdet 10 mmol/L är ungefärliga spridningen  $\pm 10\% = 9 - 11$  mmol/L eller bättre.

## Fråga 4: Vad är intraindividuell biologisk variation och vad betyder det för glukosmätning?

Svar: Den spridning som ett mätvärde av en biologisk variabel hos en individ uppvisar vid upprepade mätningar under samma förutsättningar, alltså samma tidpunkt, samma avstånd till födointag och fysisk aktivitet etc. etc. Plasmaglukos fastande är ett bra exempel på en variabel med hög biologisk variation, CV anges till 5% eller mer (1,2). Natrium i plasma är exempel på en variabel med låg biologisk variation, CV 1.8% (2).

Den "totala variationen" av ett glukosvärde vid en given tidpunkt kan ses som summan av CV för biologisk variation plus CV för mätmetoden. Om biologisk CV är 5% och mätmetodens CV 3% är totalt CV inte 8%. Flera CV% adderas istället så här: total CV% =  $\sqrt{a^2 + b^2}$  där  $a$  och  $b = CV\%$ , om  $a = 5$  och  $b = 3$  blir totalt CV% =  $\sqrt{25 + 9} = 5.8$ . Total variation ökar från 5.0 (biologisk CV) till 5.8. Det pedagogiska budskapet är att för en variabel med hög biologisk variation, som plasmaglukos, har variationen hos mätmetoden relativt sett mindre betydelse än exempelvis för plasmanatrium (sätt

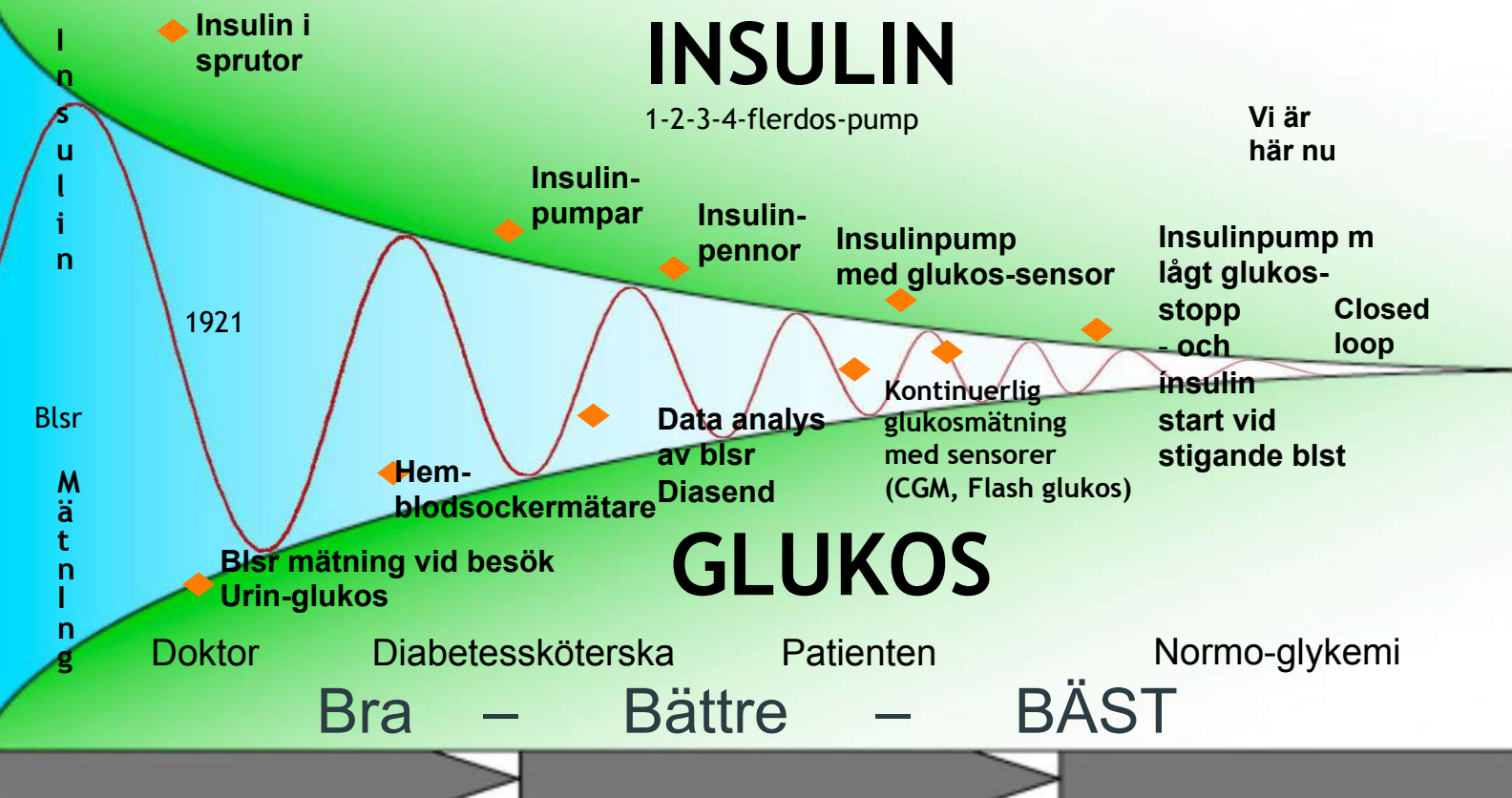
in  $a = 1.8$  och  $b = 3$  i ekvationen ovan, totala CV kommer att mer än fördubblas!). Det är bakgrunden till varför även patientnära plasmaglukosmätare kan användas för diagnostik, biologisk variation kommer ändå att bidra mer till den totala variationen. Enligt tumregeln varierar fasteglukos  $\pm 10\%$  hos en individ. Använd denna kunskap till att filosofera över våra strikta gränser för diagnostik av diabetes med hjälp av fasteglukos.

## Fråga 5: Vad är procentuell avvikelse, MARD och PARD?

Svar: Procentuell avvikelse är vad det säger, skillnaden uttryckt i procent för ett mätvärde mellan den undersökta mätmetoden och en referensmetod som antas ge det "rätta" värdet. MARD (Mean Absolute Relative Deviation) är ett genomsnitt för många procentuella avvikelser. PARD (Precision Absolute Relative Deviation) är en jämförelse av avvikelser mellan två system för kontinuerlig glukosmätning av samma slag hos samma person.

## Fråga 6: Vilka metoder används för att värdera plasmaglukosmätare?

Svar: Procentuell avvikelse och dess förlängning MARD används ofta för att värdera avvikelse vid olika glukosnivåer. Eftersom MARD är ett genomsnitt av avvikelser ger den inte hela bilden. En angivelse av antal mätningar som ligger inom en viss felprocent ger en bättre bild. Den metoden används bl. a. av SKUP och i ISO-standarderna (se nedan). För att



Figur red DiabetologNytt

värdera variabilitet (imprecision) kan CV% användas.

**Fråga 7: Finns någon internationell standard för kvalitetskontroll av plasmaglukosmätare?**

Svar: Ja, ISO 15197:2013. Enligt den ska 95% av en serie mätningar hamna inom  $\pm 0.83$  mmol/L vid glukosnivån  $< 5.55$  mmol/L och  $\pm 15\%$  vid glukosnivån  $\geq 5.55$  mmol/L.

För variabilitet finns ingen ISO-standard, CV  $\leq 5\%$  har angetts av ADA<sup>(3)</sup> för mer än 20 år sedan som lämplig nivå och den har allmänt accepterats.

**Fråga 8: Hur godkänns plasmaglukosmätare?**

Svar: De hör till gruppen medicinska hjälpmedel klass 2 och för denna grupp gäller CE-märkning som godkännande för försäljning. För CE-märkning lämnar företaget sin produkt till en "notified body" som undersöker om produkten uppfyller de tekniska krav som (eventuellt) finns. En "notified body" är i praktiken ett teknikföretag, inom EU-området + Turkiet

finns idag 64 sådana företag varav 2 i Sverige.

**Fråga 9: Vilka metoder används för att värdera kontinuerlig mätning av glukos i interstitialvätska, CGM (Continuous Glucose Monitoring)?**  
Svar: Även här används MARD. Ett problem är att endast enstaka mätpunkter kan jämföras eftersom det ännu inte finns någon referensmetod för kontinuerlig glukosmätning. Publicerade MARD för CGM ligger i lägsta mätområdet  $< 3.9$  mmol/L på 10-30%, i området 3.9–10.0 mmol/L mellan 10-20% och  $> 10$  mmol/L 10-18% (4,5). Väsentligt högre än för plasmaglukosmätare.

MARD för CGM kommer också i hög grad att påverkas av om plasmaglukos svänger i den studerade populationen eftersom förändringar av glukoshalt i interstitialvätska kommer senare än förändring i blod. För att eliminera detta problem kan man använda PARD (Precision Average Relative Deviation) där ett CGM-system analyseras mot ett annat identiskt, hos samma patient. Avvikelse

bör inte vara så höga som MARD. PARD kan sägas vara ett mått på metodens variabilitet (imprecision) och behövs för att kunna uttala sig om CGM-systemets totala tillförlitlighet<sup>(6)</sup>.

**Fråga 10: Är ARDS% samma som MARD**

Svar: Ja uttryck för samma noggrannhet över tid.

**Fråga 11: Vad är klinisk mätnoggrannhet uttryckt som Clarke Error Grid, vad står detta för?**

Svar: Clarke Error Grid värderar hur "farligt" ett avvikande glukosvärde är, anger med en bokstav det område som det angivna glukosvärdet faller inom relaterat till referensvärdet. Område A och B ska innehålla majoriteten av observationerna, avvikelserna har där ingen eller liten klinisk betydelse. Område C, D och E indikerar klinisk betydelse där värden inom område E kan leda till helt felaktiga kliniska beslut. Exempel: Systemet anger glukosvärdet till 11 mmol/L men det verkliga värdet är 3.5 mmol/L, avvikelsen ligger

inom område E. Clarke Error Grid utvecklades för punktmätningar för mer än 20 år sedan, 2008 presenterades en utvecklad algoritm anpassad till CGM<sup>(7)</sup>.

**Fråga 12: Är Clarke Error Grid bättre eller sämre än MARD eller ett komplement?**

Svar: Ett komplement. Värdet ligger i en uppskattning av den kliniska betydelsen, en stor avvikelse kan ligga i ett område där det ändå inte har så stor klinisk betydelse. Trots detta har Clarke Error Grid kommit lite i skymundan, det är svårt att fånga dynamiken i kontinuerlig glukosmätning med ett diagraam. Hur värderar man kliniska betydelsen om 3 av 10 punkter ligger i D och E men resten i A och B?

**Fråga 13: Hur godkänns system för CGM?**

Svar: De klassificeras och godkänns på samma sätt som plasmaglukosmätare.

**Fråga 14: Finns internationell standard för kvalitetskontroll av system för CGM?**

Svar: Nej.

**Fråga 15: Vem gör värdering av plasmaglukosmätare efter att de kommit ut till försäljning?**

Svar: SKUP. SKUP är ett samarbete mellan Equalis i Sverige, Noklus i Norge och DAK-E i Danmark. På deras hemsida [www.skup.nu](http://www.skup.nu) publiceras löpande rapporter om testresultat och bedömning av användarvänlighet. Huvudkontor i Bergen, Norge.

**Fråga 16: Vem är tillsynsmyndighet i Sverige?**

Svar: Enheten för Medicinteknik, Läkemedelsverket.

**Fråga 17: Har SKUP också testat system för CGM?**

Svar: Nej

**Fråga 18: Det här blev ändå mycket information, kan du inte sammanfatta och dra de kliniska slutsatserna?**

Svar: Jovisst.

1. Plasma-glukosmätare har en högre grad av mätnoggrannhet för varje enskild mätpunkt jämfört med CGM-system. Störst skillnad finns vid låga plasmag-

lukos vilket kan vara ett kliniskt problem.

2. Betydelsen av detta vid högre nivåer av plasmaglukos minskar av den stora biologiska variationen hos individen. Vid insulinbehandlad diabetes är riktningen och hastigheten av förändringen minst lika viktiga som den absoluta nivån.
3. MARD används flitigt i litteraturen om CGM. Bör användas tillsammans med PARD. För plasmaglukosmätare är andel mätvärden inom en viss felprocent från referensvärdet ett bättre mått än MARD.
4. Använd kunskapen om biologisk variation och mätnoggrannhet vid värdering av enskilda glukosvärden, exempelvis fasteglukos vid diagnostik av diabetes.
5. Gå till [www.skup.nu](http://www.skup.nu) för information om testresultat för plasmaglukosmätare.

*För DiabetologNytt*

*Anders Frid, docent, överläkare  
Endokrin-Diabetesmottagningen,  
Skånes Universitetssjukhus SUS,  
Malmö*

**Referenser**

1. Ricos C, Alvarez V et al. Desirable specifications for total error, imprecision and bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500. Updated 2014, accessed from [www.westgard.com](http://www.westgard.com) 30/Dec/2015
2. Rohlfing C, Wiedmeyer H-M et al. Biological variation of Glycohemoglobin. *Clin Chem*. 2002 Jul;48(7):1116-8
3. Self-monitoring of blood glucose. American Diabetes Association. *Diab Care* 1994 Jan;17(1):81-6
4. Freckman G, Pleus S et al. Performance evaluation of three continuous glucose monitoring systems: comparison of six sensors per subject in parallel. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Jul 1;7(4):842-53
5. Kropff J, Bruttomesso D et al. Accuracy of two continuous glucose monitoring systems: a head-to-head comparison under clinical research centre and daily life conditions. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Apr;17(4):343-9
6. Obermaier K, Schmelzeisen-Redeker G et al. Performance evaluations of continuous glucose monitoring systems: precision absolute relative deviation is part of the assessment. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Jul 1;7(4):824-32
7. Clarke WL, Anderson S, Kovatchev B. Evaluating clinical accuracy of continuous glucose monitoring systems: Continuous Glucose-Error Grid Analysis (CG-EGA). *Curr Diabetes Rev* 2008 Aug;4(3):193-9

# EASD Stockholm dag 1

## Bästa Diabetolognyttläsare!



Er resande reporter ber nu att för 20:e året få ta Er uppmärksamhet i anspråk för att följa den femdagarsresan genom världens mest mångfaceterade och dynamiska medicinska landskap som varje EASD-möte är. Högräskande? OK. Men sant. Åter i Stockholm och Älvsjö alltså, det var bara fem år sedan sist men jag förstår varför. Nu klipper jag direkt vad jag skrev i min rapport 2010: "...tråkig är det uttryck som brukar användas om Älvsjömässan. För mig är lokaler

bra om ljudet och bilden fungerar, stolarna är bekväma, alla får plats, trådlöst internet fungerar och det finns kaffe inom räckhåll. Allt det är uppfyllt alltså ger jag Älvsjömässan fem stjärnor, designpriser kan andra tävla om." EASD börjar alltså i morgon men måndagen är sedan flera år industrins dag och ett utmärkt tillfälle att höra vad företagen satsar på just nu. Dessutom har de en förmåga att engagera de mest namnkunniga föreläsarna. Är det inkretiner kommer Michael Nauck och Jens Juul Holst att höras, är det kardiovaskulärt är Lars Rydén med. Det är bara bra, de finns på toppen av en anledning.

Nu börjar det på allvar. Invigning av professor Bo Ahrén med sedvanligt omnämnande av alla medarbetare och med lite turistbilder från Stockholm. Det här är mitt 32:a EASD och det känns

tryggt att invigningar är sig i stort sett lika. Med ett undantag, Aten 2005. Jag har berättat om det tidigare, men för nytilkomna tittare: Den spektakulärt vackra borgmästaren av Aten hade välkomnat varpå EASD-presidenten Eleuterio Ferrannini ställde sig upp och sa "and now I will kiss this woman" varpå han gjorde det. Och det var ingen kindpuss.

Inga pussar för nuvarande EASD-presidenten Andrew Boulton men väl en hel del historia med anledning av pågående 50-årsjubileum för EASD. Temat var "past present and future" och jag ska inte återge så mycket, historia är historia, det nuvarande är ju det jag skriver om varje dag här från EASD men jag ska återge vad som stod högst på listan under titeln "future". Ni har redan gissat och jag citerar ordagrant: "The closed loop almost here". Nuff said.





### Claude Bernard lecture.

Från förra året är nu den mest prestigefyllda prisföreläsningen flyttad från sist på fredagen inför en handfull åhörare till direkt efter invigningstalen. I år gick priset till Hans Ulrich Häring, professor i Tübingen. Hans titel var Understanding phenotypes of prediabetes: essential to influencing progression to diabetes. Intressant titel för en kliniker. Han har letat fram 3000 personer med prediabetes, alltså IGT och IFG, följt dem genom åren och gjort olika studier. Inte så förvånande visar genanalys att genen TCF7L2 är starkast associerad med utveckling av diabetes men kan inte förklara hela risken. Han lanserar begreppet MHO = Metabolically Healthy Obese där fett är perifert och inte återfinns visceralt och i lever. Till skillnad från MUHO = Metabolically UnHealthy Obese där fett återfinns visceralt och i lever. Samt även pankreas vilket är en nyhet. Han visar att fett i pankreas relaterar till insulinkänslighet hos personer med IGT. Fettcellerna har direkt kontakt med betaceller-

na och kan påverka dem via cytokiner.

Han har dessutom i en studie försökt förändra levnadsvanor hos 400 personer med prediabetes och studerar vad som sker. Han finner där att 25 % av personer med fettlever inte minskar sin fettmängd i levern vid träning. Han kallar dem "training non-responders" och har ingen förklaring. Känns som en grupp man inte vill veta om man tillhör, "sorry men vad gäller din hälsa kunde du lika gärna ha spelat dataspel som sprungit på gym". Eller förklara varför du inte tränar för vasaloppet "tyvärr, jag är en exercise non-responder".

Det mest spekulativa i hypotesbygget kommer från hjärnan. Det är känt att det finns insulinreceptorer i hjärnan och Hans Ulrich tror att det kan finnas insulinresistens där som påverkar aptiten och kan förklara viktuppgång. Svårt att leda i bevis hos människa trots SPECT-MR och andra avancerade undersökningsmetoder.

I framställningen finner jag inget som motsäger min förenklade världsbild där DM2 är en

gradvis avtagande förmåga till maximal insulinfrisättning där insulinresistens så småningom gör att efterfrågan överstiger maximala tillgången. Det är de bakomliggande mekanismerna som är mer komplicerade än vi tidigare trott.

Roligarubrikermannen är i tjänst även detta EASD, alltså heter nästa symposium

### Sledge hammers to crack nuts: cutting-edge cardiometabolic epidemiology

Temat är alltså epidemiologi och jag antar att släggan är jättestora registerstudier. I ett nätverk av register, Prospective Studies Collaboration, har man från Oxford studerat 54855 dödsfall hos 690700 personer med diabetes i 44 prospektiva studier eller register. Sammanfattande budskap: Den förväntade livslängden är fem år kortare för män och sju år kortare för kvinnor med diabetes. Ingen uppdelning på diabetestyp. Dystert men möjligt att förbättra. Från Malmö kost-cancer-studie redovisades en studie där man med Mendeliansk randomisering försökte etablera riskfaktorer för kardiovaskulär och total mortalitet. Mendeliansk randomisering enligt Wikipedia: In epidemiology, Mendelian randomization is a method of using measured variation in genes of known function to examine the causal effect of a modifiable exposure on disease in non-experimental studies. Got it? Ett sätt alltså att med genetikens hjälp finna orsakssamband mellan modifierbara faktorer och ett utfall. Slutsater: BMI har kausal relation till kardiovaskulär sjukdom men inte till totalmortalitet. Lågt HDL-K har kausal relation till kardiovaskulär död men inte högt LDL-K (vilket andra Mendelianska studier visar). Lite förvirrande om ni frågar mig.

Klart var dock budskapet från Krista Fischer från Estland. Hon

kunde visa att man med ett "genetic risk score" alltså att räkna riskgener, kunde man hitta en population där risken att utveckla diabetes var dubbelt så hög som i en population med låg risk score. Budskapet som stod klart för alla i salen (utom Krista Fischer) var att det totalt saknar värde på individnivå. Förstegradshereditet enbart är sannolikt bättre som riskprediktor. Ett verkligt epidemiologiskt klart budskap kom från Sverige och NDR, Rawshani visade att det finns en association mellan förhöjt HbA1c och demens, där förhållandet är u-format med ökad risk vid lågt HbA1c, sänkt risk vid normalt HbA1c och ökad risk vid HbA1c > 60 mmol/mol.

Ulrika Moll från SUS, Sverige, har studerat en population kvinnor som fött barn 1973-1990 och visar att BMI >25 vid graviditetens början efter 10-17 år ökar risken för grav övervikt, diabetes, kardiovaskulär sjukdom, endokrin sjukdom och total morbiditet. Viktuppgång under graviditet hade ingen betydelse för sjukdomsutveckling. Budskap: försök att styra viktförändring under graviditet har sannolikt ingen betydelse på lång sikt. Det var ju synd, nio månader känns ju lättare att påverka än hela livet fram till graviditeten.

Avslutningen på denna session var Mikkelsen från Danmark som visade ett samband mellan antibiotikakonsumtion och utveckling av diabetes typ 2, upp till 15 år före diabetesdebut. Klassiskt fall av höna och ägg. Stör antibiotika mikrofloran i tarmen och orsakar diabetes eller har personer med prediabetes och diabetes fler infektioner? Ett är säkert: Vi kommer inte att få svaret i en prospektiv randomiserad placebokontrollerad studie.

### The price of diabetes care

En session jag kanske hade för högt ställda förväntningar på, intressant i alla fall. Problemet är ju

svårigheten att direkt mäta kostnaden för olika behandlingar över lång tid och ännu svårare att göra någon form av jämförande studie. Man är hänvisad till att sätta in sina variabler i modeller som i sin tur är baserade på mer eller mindre säkra kliniska undersökningar, ofta från en tid som ligger en bit från vår egen. Alltnog, M. Willis från England var först ut med en beräkning av kostnaden av fördröjd behandling vid diabetes typ 2. Enligt engelska riktlinjer ska behandling ökas om HbA1c går över 7.5 % (58 mmol/mol IFCC). Det som enligt riktlinjerna då ska ske omedelbart tar enligt studier 1.5 år från mono- till dubbelbehandling och häpnadsväckande 7.2 år från dubbel- till trippelbehandling. Och då talar vi inte om att man satt in behandling och misslyckats, man har inte ens försökt. Motsvarande siffra för hur många år patienten haft HbA1c > 58 mmol/mol innan man föreslår insulinbehandling är deprimerande 7.9 år. Att det sedan kan översättas till att modellen förutspår 50 % färre mikrovaskulära komplikationer och 5 % färre hjärtinfarkter och stroke om man följer riktlinjerna är inte så förvånande. Plus förstås en rejäl ekonomisk besparing.

Även för nästa studie tycker jag bakomliggande fakta är minst lika viktiga som den framräknade ekonomiska vinsten. Ginger Carls från USA hade räknat på hur mycket medicin som tagits ut på recept av 26063 patienter med diabetes typ 2 och förutsatt att alla dessa tabletter och allt insulin blivit använt. För att klassas som följsam (adherent) skulle man ha täckning för 80 % av dagarna under ett år. Även under dessa liberala förutsättningar blev andelen följsamma patienter bara 48 %! Mindre än hälften! Avläst ur patienternas sjukförsäkringar kostade sedan de icke följsamma 5-10000 dollar mer per år. Håller vi på med fel saker? Vi kanske bör-

de börja med att kontrollera om våra patienter tar medicinen och efter det starta nya behandlingar.

Roze från Holland använder en egenutvecklad modell, CORE, för att värdera ekonomiskt utfall av interventioner vid diabetes typ 2. Han har nu tillämpad den på OpT2mise, den första stora pumpstudien på typ 2-patienter. Han kan visa att pumpbehandling är kostnadseffektiv även om de direkta kostnaderna är väsentligt större i pumpgruppen. Min invändning är att man sannolikt inte tagit hänsyn till glucose legacy, glukosminne, och möjligen överskattar effekten av HbA1c-sänkning.

Mattias Ekman från Astra Zeneca visade att hos patienter nydiagnosticerade med diabetes typ 2 var en initial viktuppgång förenat med högre sjukvårdskostnader på längre sikt. I abstract sägs att detta bör räknas in när man överväger kostnader för att bibehålla vikt vid debut. Nja, nu är ju detta epidemiologi och per definition hypotesgenererande. Ska man pröva hypotesen att bibehållen vikt ger mindre kostnader får man göra det prospektivt i en randomiserad studie. Även om man som jag tror att det är bra att inte gå upp i vikt.

Nu börjar det dra ihop sig till viktigare saker, Malmö FF spelar mot Paris Saint Germain om en stund och nu gäller det att hitta en illegal streamingsite som sänder matchen. Om jag verkar grinig i rapporten imorgon kan det bero på att Zlatan har sänkt sitt gamla lag.

Ny rapport i morgon alltså, lev väl till dess!

*Rapportör on-line  
för DiabetologNytt*

*Anders Frid  
Docent, överläkare  
Skånes Universitetssjukhus  
SUS, Malmö  
doctor.frid@gmail.com*

# EASD Stockholm dag 2

Välkommen åter till Älvsjö, nu blir det maratondag! Programmet sträcker sig från 09.00 till 19.15 med många intressanta symposier sist på dagen. Får väl se om batterierna hos dator och datorhusse håller så länge! Programmet går ut hårt med sex parallella symposier där man skulle vilja besöka samtliga men jag väljer

## EASD/ESC Symposium: Lessons learned from glucose lowering trials.

Ordförande: Lars Rydén, Sverige  
Stefano del Prato från Pisa går ut först med titeln *Do targets matter?* Han kallar oss för "the UKPDS generation" och visst är det så. Jag var med när Robert Turner presenterade UKPDS i Barcelona 1998 och det var första gången jag skrev direkt online till *DiabetologNytt*! Som en direkt följd av UKPDS startade de stora interventionsstudierna ACCORD, ADVANCE och VADT, alla med syftet att visa effekt av glukossänkning på kardiovaskulära händelser och mortalitet hos patienter med lång diabetesduration, högt HbA1c och kardiovaskulära riskfaktorer. Den välkända avsaknaden av påverkan på mortalitet kallar del Prato "effect of delayed intervention." Underförstått: UKPDS visar vikten av bra behandling från början, interventionsstudierna visar effekten av glukosminnet (glucose legacy, metabolic memory). Nu visar ju faktiskt ändå uppföljning 5.6 år efter VADT en 17 %-ig riskminskning för hjärtinfarkt i interventionsgruppen men ingen skillnad i mortalitet. Han berörde också hypoglykemi som riskfaktor, dock mer om det nedan.

Craig Currie är en epidemio-

log från Cardiff som har en tendens att uttrycka sig kategoriskt om epidemiologiska data. Låt mig påminna om att epidemiologiska studier är hypotesgenererande, ej bevis. En åhörare påpekade det också i diskussionen "you should not use causal language and I think you did". Craig hade titeln: *Do strategies matter?* Och han radade upp ett antal associationer. Precis som från NDR och andra register finns i UK ett v-format samband mellan HbA1c och död där lägsta risken ligger vid c:a 58 mmol/mol. Sen drar han slutsatsen att det är den nivån vi ska sikta på i vår behandling vilket inte är riktigt samma sak. Han vill förklara överrisken vid högt HbA1c med non-adherence och vid lågt HbA1c hypoglykemier. Currie tycker sig också finna en klar association mellan hypoglykemier och död men sambandet är inte alls klart i ACCORD, lite starkare i VADT och starkast i ADVANCE. Inte klockrent alltså. Currie finner också mycket stöd i sina register för att metformin är bra och SU är dåligt när det gäller kardiovaskulär mortalitet. Må då. Riktigt kategorisk är han om insulin där han ser en tydlig koppling mellan insulinbehandling och död och avråder i princip från insulin annat än i mycket låga doser. Sa jag att Currie är epidemiolog och inte läkare?

Darren McGuire skulle sedan knyta ihop säcken med att svara på frågan *Lessons learned?* Det blev en genomgång av vad vi lärt oss från outcome-studier och det mesta kan ni redan. Värt att notera att den gamla Proactive-studien med pioglitazon står sig bra som säkerhetsstudie och visar att piog-

litazon uppfyller även dagens högt ställda krav på kardiovaskulär säkerhet. Alla vet att SAVOR-TIMI, EXAMINE och TECOS visar att DPPIV-hämmare inte ökar risk för hjärtinfarkt och död, åtminstone inte på kort sikt. Frågan om hjärtsvikt kvarstår ändå som ett litet orosmoln, mer data behövs där. ELIXA-studien har ju nu också visat kardiovaskulär säkerhet för lixisenatide (Lyxumia), ännu inte publicerat. Alla på podiet väntar sedan med spänning på siffrorna från EMPA-REG, den första outcome-studien på SGLT2-blockare, kommer i morgon!

I allt en gedigen genomgång, jag saknade bara den sammanfattande slutklämmen att alla data talar för att vi ska ge bra behandling tidigt, förhindra att HbA1c stiger, att vi ska undvika hypoglykemier och att moderna glukossänkare är kardiovaskulärt säkra.

## Growing experience with GLP-1 receptor agonists.

Mycket GLP1 i år också. Marcus Lind från Sverige redovisade en studie där liraglutide 1.8 mg lades till basal-bolus-behandling med insulin hos patienter med diabetes typ 2. Placebokontrollerat. HbA1c kunde då förbättras, insulindos reduceras och vikt i genomsnitt minskas utan någon skillnad i hypoglykemier. Allt jämfört med placebogrupper. Låter bra, saknade bara redovisning av GAD-antikroppar, en del patienter kan ha haft diabetes typ 1.

Michael Nauck har jämfört Liraglutid (Victoza) 1.8 mg en gång dagligen mot Lixisenatid (Lyxumia) 20 µg en gång dagligen som tillägg till metformin i en 26-veckorsstudie. 404 patienter rando-

miserades. Lira kunde reducera HbA1c mer än lixi i genomsnitt med 0.6%, statistiskt signifikant. Fasteglukos signifikant lägre med lira. Båda grupperna gick ner c:a 4 kg i vikt. 9-punkts glukosprofiler utföll till lira's fördel utom efter den måltid då lixi givits. Inte så förvånande resultat, lixisenatid har effekt c:a 3 timmar, lira betydligt längre.

Johan Jendle, Karlstad, Sverige talade om en CGM-studie där dulaglutid (Trulicity) 0.75 eller 1.5 mg en gång per vecka + måltidsinsulin jämfördes med glargin (Lantus) dagligen + måltidsinsulin. CGM under tre dagar vid start, 26 veckor och 52 veckor. 144 patienter randomiserades. Dula 1.5 mg-gruppen (den rekommenderade dosen) hade något längre tid i intervallet 3.9 – 10.0 mmol/L och något kortare tid <3.9 mmol/L vid 26 men inte 52 veckor. Inte så stora skillnader men det viktigaste är väl att basbehandling med en GLP1-analog en gång per vecka fungerar lika bra som insulin dagligen hos en grupp patienter med måltidsinsulin.

I en studie jag bara läst abstract på visar Novo Nordisk med hjälp av fMRI (functional MRI) att liraglutid kan ha effekt på belöningssentrum i hjärnan och därigenom minska aptit men att den effekten är borta efter 12 veckors behandling. Kan förklara varför inte den initiala viktminskningen fortsätter. Verkmästaren i hjärnan tänker nog "hallå, nu förlorar vi värdefull energi, bäst att stänga av den funktionen". Eller nåt.

### Perception of Control (POC) study

Novo Nordisk hade presskonferens idag om POC-studien, jag var inte där men jag har läst pressmeddelandet och sett postern som presenterades idag. Studien baseras på en web-enkät till 300 läkare och 1012 vuxna patienter med diabetes typ 2 och högt HbA1c. Studien är

gjord i Sverige, UK och Schweiz. Man vill undersöka attityder till diabetes typ 2 hos läkare och patienter, resultat i korthet: Läkare är mer intresserade av mätbar definition av metabol kontroll som HbA1c, antal hypoglykemier etc medan patienter ser bredare och tänker mer på ex. vis medicinbiverkningar, stress, hur mycket jag måste tänka på min sjukdom etc. än läkare. Personer med typ 2-diabetes uppfattar fler hinder att uppnå kontroll jämfört med vad läkare gör.

Effekten av att vara okontrollerade på basinsulin och hur detta stör vardagen upplevs som betydligt större än vad läkarna tror, och inkluderar aspekter som humör/känslor (63 % mot 33 %,  $p<0.001$ ), planering (62 % mot 16 %,  $p<0.001$ ) och hur mycket man åstadkommit under dagen (62 % mot 23 %,  $p<0.001$ ).

Min reaktion: Mer empati hos sjukvård, anhöriga och arbetsgivare och vi behöver bli bättre på att motivera och förklara vilka stora vinster som kan uppnås med bra läkemedelsbehandling.

### Ny prisföreläsning! The Novo Nordisk Foundation Diabetes Prize for Excellence.

Långt namn, fint pris. Hur fint? Svar: 800 000 Euro-fint, varav 670 000 är forskningsbidrag och resten går till hushållskassan. Yepp, en svensk mille till mottagaren att renovera köket för. Den första lyckliga mottagaren är Sir

Stephen O'Rahilly, född i Dublin, verksam i Cambridge. Titel på föreläsningen: Human metabolic disease, lessons from genetics. Genetik kan vara tråkigt men det är en av fördelarna med att vara på kongress, man kan få höra en spirituell anglosaxisk föreläsare som uppenbarligen tycker om att underhålla en åhörarskara. Till budskapet. SIM1, MRAP2, SHH2B1, FTO är alla gener som är kopplade till övervikt. Gemensamt för alla är att de uttrycks i hjärnan och ger hyperfagi, överätning. De är inte kopplade till störd energiförbrukning. Han sa också att gener som styr fettmängd, alltså total energikonsumtion, och gener som styr fettfördelning inte har något gemensamt. Intressant. Han spekulerar också om frågan Varför får man insulinresistens av energioverkonsumtion: Hans svar är att orsaken inte alls är fett som lagras i fettcellerna utan det fett som INTE lagras i fettceller d.v.s. i andra organ. Det skrev jag ju om igår! MHO och MUHO, gå tillbaka och läs. Det mest extrema exemplet är lipodystrofi med oförmåga att lagra fett i fettceller men förfettning i andra organ och en extrem insulinresistens. Nu förstår jag, tack Sir Stephen!

Raskt vidare i programmet

### Management of cardiovascular risk factors.

Nu blir det överdos av kardiovaskulärdata men när tre av sex



presentationer handlar om relationen mellan SU-behandling och kardiovaskulär sjukdom och död så måste jag.

De tre studierna är en meta-analys av alla läkemedelsstudier innehållande SU och två epidemiologiska studier från stora register. Kortkort sammanfattning: SU-behandling är associerat med en ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död i synnerhet om man jämför med annan glukossänkande behandling. Metaanalysen kom från UK och Canada, registerstudierna från Sverige och Tyskland. Jan Eriksson tittade på hela svenska populationen från apoteksregistret och jämförde kombinationen SU + metformin med kombinationen DPPIV-hämmare + metformin. Från Tyskland i CREST-studien jämfördes patienter som antingen hade fått SU eller metformin i monoterapi. Detta är förstås en snårskog av siffror men grundbudskapet ovan kvarstår. Man ska aldrig vara kategorisk men om SU vore ett företag skulle dess aktier (ytterligare) falla.

Batterierna håller fortfarande så vi tar kvällspasset också.

### Gestational diabetes: what's up?

Ordförande: Kerstin Berntorp, Sverige Tre föredrag, de två första kan jag gå ganska raskt över, inte för att de var dåliga men de innehöll inte så mycket nytt. Cuilin Zhang från USA hade rubriken "Is prevention possible?" Inte så förvånande kommer hon fram till att allt som förebygger diabetes typ 2 också förebygger GDM. För att förebygga under graviditeten måste man ju se i kristallkulan om kvinnan kommer att utveckla GDM och den kvaliteten på kristallkolor finns inte idag men Cuilin säger att hon jobbar på det.

Marja Väärämäki, Oulu, Finland, hade fått frågan "Is it worth treating? If yes, when and how?"



På sin lott. Genomgång av tillgänglig litteratur, svaret på första frågan är "ja", på den andra "så tidigt som möjligt" och på den tredje "metformin och/eller insulin, ej SU. Angående metformin så är ju den kvarstående frågan om vi har tillräckliga uppföljningsdata på barnen. Marja har själv gjort studie på metformin och följt upp 47 barn efter 18 månader men det är nog inte i närheten av statistisk styrka för att kunna fånga ev. kognitiv påverkan. Frågan är om MiG-studiens 200 barn räcker. Uppföljningsdata från MiG-studien är ju av någon anledning heller inte publicerade. I ett mail säger Janet Rowan att det beror på att huvudförfattaren inte får tummen ur men kan det vara hela förklaringen?

Peder Damm från Köpenhamn hade fått uppdraget "Long term consequences for mother and offspring." Där finns ju mycket att hämta från skandinaviska studier. Från Malmö – Lund finns visat att av mammorna har 10 % utvecklat diabetes efter ett år, ytterligare 10 % har IGT. Efter fem år är siffran väsentligt högre. Peder

Damm kallade in mammor 6 år efter GDM och fann diabetes hos 36 %, ytterligare 28 % hade IFG och IGT, alltså totalt över 60 % med patologisk glukosomsättning. Tina Clausen publicerade för några år sedan data på 168 barn 18 – 27 år gamla där mamman hade haft kostbehandlad GDM, hon fann 20 % diabetes eller prediabetes. I samma studie fanns 160 barn till mammor med typ 1 och något överraskande hade 10 % av dessa diabetes typ 2 eller prediabetes! Genetiska faktorer, visst, men epigenetiska förändringar kan också vara viktiga så Peder instämmer också i att vi visst skall behandla graviditetsdiabetes och inte utsätta foster för hyperglykemi i livmodern.

Får jag då avslutningsvis bara försynt påpeka att för att behandla måste man diagnosticera och WHO anser att vi ska erbjuda glukosbelastning till alla gravida.

Nu tog batterierna slut men imorgon gäller det att hänga med när EMPA-REG ska presenteras, vi hörs då!

*Rapportör on-line  
för DiabetologNytt*

*Anders Frid  
Docent, överläkare  
Skånes Universitetssjukhus  
SUS, Malmö  
doctor.frid@gmail.com*



# EASD Stockholm dag 3

Har inte dragit statistiken än, här kommer den. Knappt 17 000 deltagare, den siffran har legat oförändrad de senaste åren. 48 sessioner med 264 muntliga presentationer och 123 postersessioner med 945 arbeten, 1209 abstracts totalt alltså. 35 symposier med tillsammans 95 föreläsningar. Till det kommer fem prisföreläsningar. Av detta refererar jag mindre än en hundradel så ni får ta det för vad det är, ett synnerligen självsvåldigt urval.

Till dagens program. Till de fasta inventarierna på EASD hör numera pro-con-debatter. Ibland blir det spännande och ibland lite konstlat. Konceptet bygger på att debattörerna verkligen brinner för sin åsikt och ur den synpunkten är dagen debattörer rena skogsbranden! Morgonens debatt:

## Do we need triple and quadruple therapies?

Ralph de Fronzo ska svara ja och Thomas Pieber från Österrike nej. Mycket spännande diskussion men fördes från helt olika utgångspunkter. Låt mig dra en allmän bakgrund först: Det finns bara en studie som följer diabetes typ 2 från debut och visar effekt på komplikationer av bättre glykemisk kontroll, UKPDS. Sen finns det tre studier som visar att förbättring av glykemisk kontroll hos patienter med långvarigt högt HbA1c inte förbättrar överlevnad. Dock fick man även i dessa studier effekt på mikrovaskulära komplikationer. Thomas Pieber sköt in sig på dessa tre senare studier och då är det lätt att säga att glukossänkning med trippelbehandling inte har någon effekt. Då måste man förstås också ignorera effekten på synnedsättning, dialys och smärt-

sam neuropati, det är bara kardiovaskulär sjukdom och död som räknas. Ralph de Fronzo driver just nu en studie med trippelbehandling från debut, behandlingen är metformin, pioglitazon och GLP1-analog. Kontrollgruppen behandlas enligt ADA/EASD-algoritmen. Han redovisade treårsdata och kunde visa bättre HbA1c med ökande skillnad över tiden, sex kilo viktskillnad och bättre insulinkänslighet. På direkt fråga sa han att gärna hade lagt till SGLT2-blockare från början om det funnits när studien startade. Den förbättrade glukoskontrollen kommer sedan att ge färre mikrovaskulära komplikationer, det har UKPDS och många andra studier visat, efteruppföljning av UKPDS visar ju också en positiv effekt på kardiovaskulär sjukdom.

Så vem vann? För mig var det spel mot ett mål. Ralph de Fronzo's princip: Sänk HbA1c en gång, vid debuten, och håll det sedan nere och för det krävs behandling med olika läkemedel som var för sig angriper olika grundläggande störningar vid diabetes typ 2. SU har ingen plats i detta, insulin enbart som substitutionsbehandling om/när betacellfunktionen blir för låg. En förhoppning är att tidig behandling också ska kunna bevara betacellsfunktion men det är ännu obevisat. Handuppräkring i salen visade också att betydligt fler tror på Ralph de Fronzo än Thomas Pieber. Positivt om ni frågar mig.

Låt mig skjuta in en liten personlig reflektion. Årets möte är det första där man inte får penna och papper i konferenspåsen, det är ett misslag, analoga anteckningar är över-

lägsna digitala! Sen en annan sak. Det var flera möten sedan man slutade med den stora abstract-katalogen på papper. Finns nu alltså i din dator eller platta. Jag förstår att man tänker på de stackars simmande isbjörnarna men alldeles nyss hände följande: Jag loggar in på [virtualeasd.org](http://virtualeasd.org) och klickar på det abstract jag vill läsa. Inget händer. Försöker igen. Och igen. Sidan går inte att öppna. Jag är inte på minsta sätt teknikfientlig men jag minns inte att det någonsin hände tidigare att papperskatalogen inte gick att öppna!

Över till ett av de stora prisen

## 50th Minkowski lecture av Matthias Blüher från Leipzig.

Titel: Size, sites and cytes: importance of adipose tissue in diabetes and beyond.

Och nu dyker de upp igen, MHO och MUHO! Alltså Metabolically Healthy Obese och Metabolically Unhealthy Obese. För att kunna studera fettväv från människor har han etablerat ett samarbete med kirurger som tar fettbiopsier i op-salarna och etablerat en "adipose tissue bank". Begreppet fett bankkonto får en helt ny innebörd. Med uttag från denna bank och ett stort arbete med att söka efter personer som är antingen MHO eller MUHO kan han presentera sitt tankebygge över vad som karakteriserar det ena eller andra. Ur en grupp individer med BMI 35-40 kunde han hitta en grupp med helt normal insulinkänslighet och normal glukosomsättning, IS, och en grupp med nedsatt insulinkänslighet och förhöjt blodglukos, IR. Det är här size, site and cytes kommer in. Size: IS har mindre storlek på adi-

pocyter än IR. Site: IR har mer fett visceralt och i andra organ inkl. lever. Cytes: IR har fler makrofager i sitt fett och man har påvisat foam cells, alltså samma celler som man återfinner i atherosklerotiska plack i kärlen. Den viktiga frågan hur man hamnar i endera gruppen tog han inte alls upp men det hörde vi från Hans Ulrich Häring i Claude Bernard-föreläsningen i tisdags. Fysisk aktivitet kan modifiera fettfördelningen utom då hos de 20 % som är exercise-non-responders. Skulle man enkelt kunna bestämma om man är MHO eller MUHO genom ultraljudsmätning av fettinnehållet i levern? Verkar för enkelt, då skulle han väl ha föreslagit det.

### EMP-REG OUTCOME study

Nu får andra sessioner ursäktas, eftermiddagens stora händelse är presentationen av EMPA-REG så nu handlar resten av rapporten om den. Bakgrunden är det dekret som gick ut från FDA 2008 som i kortet går ut på att alla nya läkemedel för att sänka blodglukos måste visa kardiovaskulär säkerhet. Ett antal sådana studier har redan publicerats, ni känner dem redan, det är SAVOR-TIMI53, EXAMINE och TECOS för DPPIV-hämmare och ELIXA för lixisenatide (ej publicerat). Alla dessa hade styrka nog att kunna visa superiority, alltså färre kardiovaskulära händelser jämfört placebo men ingen av de ovan nämnda har kunnat visa det. Många fler studier är på gång och först ut av SGLT2-blockarna är EMPA-REG för empagliflozin (Jardiance). Motsvarande studier för dapagliflozin (Forxiga) är DECLARE-TIMI58 och för canagliflozin (Invokana) CANVAS. Dessa dröjer dock flera år. Men nu gäller det alltså empagliflozin. Företaget, Boehringer Ingelheim, har redan i pressmeddelande sagt att studien har uppnått superiority så förväntan är nu hög på att få se detaljerna.

Flämtningar, rop och spontana applåder hördes i den fullpackade salen, när siffrorna för kardiovaskulär död och totalmortalitet rullades ut men vi tar det från början. 7020 patienter med diabetes typ 2 och etablerad hjärt-kärlsjukdom randomiserades till 10 mg empagliflozin, 25 mg empa eller placebo. Patienterna hade stabil glukossänkande medicinering sista 12 veckorna och HbA1c 7-10 % (53-86 mmol/mol). 72 % män. 75 % stod på metformin, 48 % hade insulin. eGFR skulle vara mer än 30 ml/min, 25 % hade eGFR under 60. 80 % hade ACE-h/ARB, 78 % statin, 83 % ASA. Medelföljningstid 3.1 år. I fortsättningen slår vi ihop siffrorna för 10 och 25 mg eftersom resultaten var praktiskt taget lika.

Primärhypotesen var en komposit endpoint av hjärtinfarkt, stroke och kardiovaskulär död. Redan när den kurvan kom upp hördes applåder, riskreduktionen var nämligen 14 %, klart statistiskt signifikant. Det skulle bli bättre. När kurvan för kardiovaskulär död kom upp visade den häpnadsväckande 38 % riskreduktion och motsvarande siffra för totalmortalitet var lika sensationella 35 %. När vi inte trodde det kunde bli bättre kryddade man med 35 % lägre risk för inläggning på sjukhus på grund av hjärtsvikt! Slående var också att skillnaderna fanns redan efter tre månader. Biverkningarna var de vanliga, lite fler genitala infektioner, ingen ketoacidosis, inga frakturer. Är detta för bra för att vara sant? Det är numera regel att en oberoende kommentator kritiskt ska granska nya studier. Jag var lite orolig att Hertzl Gerstein i sin granskning skulle ha funnit några avgörande svagheter men den oron hade jag inget fog för. Han började med att konstatera att såvitt han kunde bedöma hade studien planerats, utförts och utvärderats på bästa möjliga sätt. Resultaten stämmer. Han fortsatte

med ett brandtal om vikten av att vi faktiskt gör prospektiva, randomiserade och kontrollerade studier och inte tror för mycket på metaanalyser och epidemiologi. Där var han tydlig "epidemiological studies will always be confounded!". Hear, hear. Lite oklarheter finns dock. Resultaten i den tredelade huvudhypotesen spretar åt olika håll. Det är helt klart att mortaliteten drog resultatet, minskningen av antal hjärtinfarkter var faktiskt inte statistiskt signifikant och antalet stroke gick åt andra hållet med 18 % riskökning, ej heller signifikant. Han drar slutsatsen att vi i fortsättningen ska välja en endpoint och sluta med komposit.

Så vad kan orsaken vara? Inte glukossänkningen som var 0.4 % (2-3 mmol/mol), alldeles för lite. Inte blodtryckseffekten som var den förväntade c:a 4 mm Hg systoliskt. Då borde vi också sett effekt på antalet stroke. Inte viktminskningen som också var den förväntade, c:a 3-4 kg. Dr Gerstein framkastar att det antingen är den diuretiska effekten enbart eller i kombination med alla andra faktorer. Här dyker en hädisk tanke upp i huvudet. Vad händer om vi ger 40 mg Impugan eller placebo till 7000 patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom? Nej bort det, nu ska vi inte störa festen! Nu har för första gången en glukossänkande behandling också visat sig ha en dramatisk effekt på kardiovaskulär död och hjärtsvikt. Det måste vara en milstolpe och jag var där när det hände!

Dagar som denna älskar jag att vara diabetolog, i morgon kommer sista rapporten.

*Rapportör on-line  
för DiabetologNytt*

*Anders Frid  
Docent, överläkare  
Skånes Universitetssjukhus  
SUS, Malmö  
doctor.frid@gmail.com*

# EASD Stockholm dag 4

Sista dagen, lite kortare program. Alla är fortfarande lite omtumlande efter gårdagens stora nyhet om minskad kardiovaskulär dödlighet i EMPA-REG-studien. Även om företaget flaggat för att effekten fanns var det nog ingen som hade räknat med 35 % minskad totalmortalitet efter tre års uppföljning!

Idag börjar vi med Michael Berger debate. Michael Berger, död 2002 och tidigare EASD-president, var känd för att vara emot väldigt mycket, bl. a. behandling med metformin utom i enstaka undantagsfall. Dagens tema: Do we need fixed combinations of GLP-agonists and insulin?

Ja på frågan svarar Stephen Gough från Oxford och nej svarar professor Czupryniak från Warszawa, Polen. I realiteten gäller debatten iDegLira (Xultophy) eftersom det är det är den enda fasta kombinationen på marknaden. Stephen Gough är också huvudprövare för DUAL-programmet där iDegLira prövas. Viktigaste argumenten för är 1. Enklare för patienten vilket betyder bättre följsamhet. 2. Den viktuppgång man ser med enbart insulin undviks. 3. Gastrointestinala biverkningar färre eftersom upptitrering av liraglutid sker långsammare 4. Bättre HbA1c än med enbart insulin i DUAL-I-studien. Professor Czupryniak började med att säga att han från början trodde att han skulle vara överens med Stephen Gough men att han med ökande kunskap blev alltmer kritisk. Klassiskt knep inom retoriken. Främsta invändningar 1. GLP-analoger har sin plats tidigare i behandlingen av diabetes typ 2. Det är mer logiskt att börja med GLP1-analog och lägga till insulin långt senare,

ungefär som Ralph de Fronzo föreslog i gårdagens debatt om kombinationsbehandling. 2. Behandlingen är dyr. Skillnader i HbA1c över tid på 4-8 mmol/mol i DUAL-programmet kostar dubbelt så mycket som om man kombinerar liraglutid med ett billigare insulin. 3. Svårighet att individualisera, ökar du ena komponenten ökar också den andra.

Jag överlämnar med varm hand argumenten till Diabetolognytt läsare att själva ta ställning till, avstår idag från egna pekpinnar!

Lite andra områden som jag ännu inte hunnit skriva om.



## Devices changing treatment paradigm.

Closed-loop igen. Jag vill inte vara tjugig men påminner bara om att alla formella krav för att marknadsföra closed-loop system är uppfyllda. När tiden är mogen, och det är den snart, kommer en stor del av våra typ1-patienter att vilja ha denna behandling.

Hans de Vries från Amsterdam redovisade en crossover-studie av closed-loop kopplad från kvällsmål till frukost jämfört med vanlig pumpbehandling + CGM. Studietid två månader med två veckors wash-out. Systemet använder Dexcom CGM och Spirit-Combo-pump med mobiltelefon som algoritmhållare. Anledningen till att systemet inte var kopplat hela

dygnet var oro över säkerhet i samband med bilkörning och arbete. Enkelt uttryckt gav closed-loop färre hypoglykemier och lägre HbA1c. Det verkar nu vara mest säkerhetsfrågor som återstår att lösa. En säkerhetsfråga som kom upp under ATTD-mötet i Paris tidigare i år var frågan om möjlighet för utomstående att hacka in sig på signalen och "fjärrstyra" systemet. Klart tekniskt möjligt om inte kommunikationen är tillräckligt skyddad. Nya möjligheter för hemliga agenter på ont uppdrag.

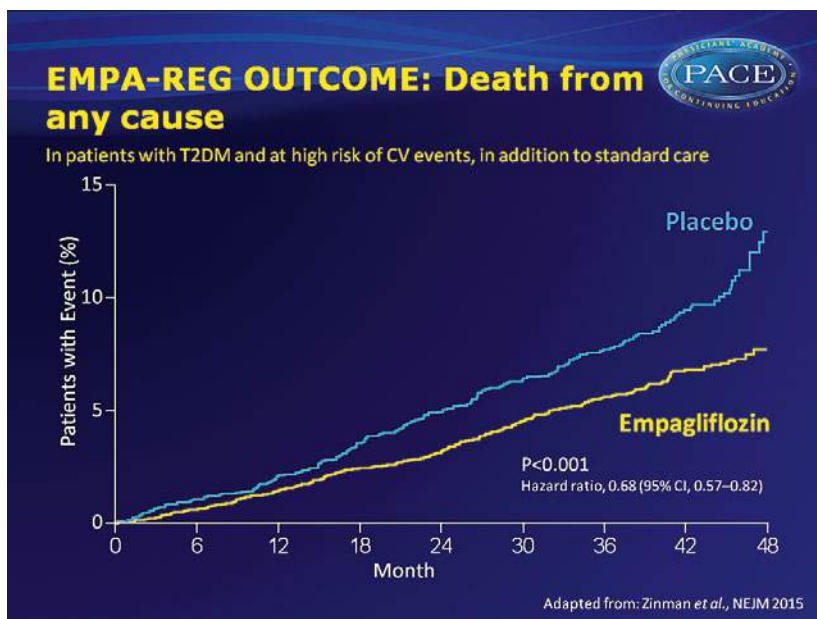
## Lowering lipids in diabetes

Måste skriva lite om den nya läkemedelsgruppen monoklonala antikroppar mot PCSK9, vad PCSK9 betyder kan ni läsa om i rapporten dag 0. Sanofi har alirocumab (handelsnamn Praluent) och Amgen har evolocumab (handelsnamn Repatha). Injiceras varannan vecka. Med dessa medel kan man uppenbarligen få en dramatisk reduktion av LDL-C och vi lär höra mycket om den behandlingen den närmsta tiden. Båda företagen är med på sessionen, Sanofi med en presentation, Amgen med två. Fokus för alla framställningar var att patienter med diabetes har samma goda effekt på LDL-C som personer utan diabetes utan att ha fler biverkningar. Båda företagen gör förstås cardiovascular outcome-studier, synd bara att man hinner bli pensionär innan de är klara. Myalgi och huvudvärk verkar vara vanligaste biverkan.

EASD avslutar med några företagsorienterade sessioner. TECOS, outcome-studien för sitagliptin (Januvia) som presenterades i juni på ADA gav lite ytterligare analy-

ser och underströk att TECOS inte visade någon som helst riskökning för hjärtsvikt, något som man sett i SAVOR-TIMI och EXAMINE.

Titeln "update on ketoacidosis with SGLT2 inhibitors" verkade lovande men professor Ann Peters från USA gav oss inte så mycket nytt, framförallt inga siffror på hur många fall som rapporterats om ketoacidosis hos patienter med diagnosen diabetes typ 2. Hon redovisade ett eget fall, en patient med diabetes typ 1, som efter ett års mycket framgångsrik behandling med canagliflozin (Invokana) fick pneumoni, minskade sina insulindoser och fick ketoacidosis. Mekanismen antagligen precis densamma som vid ketoacidosis av LCHF-kost; perifert mindre mängd glukos med åtföljande lägre insulindoser och underinsulinerings av levern. Den glukagonhöjning man ser har säkert också betydelse. I en studie av canagliflozin vid diabetes typ 1 fick 7 av 117 patienter ketoacidosis. Det är för mig en helt oacceptabel förekomst även om man säger att det alltid fanns utlösande orsak i form av infektion etc. Ann Peters gav oss handfasta råd om hur vi ska göra om vi behandlar utanför indikation till typ 1-patienter. 1. Aldrig till oföljsamma 2. Alltid ketonmätare 3. Stoppa behandlingen om blodketoner > 0.6 mmol/L. Min egen reflektion om ketoacidosis hos patienter med diagnosen diabetes typ 2: Min förmodan är att många av dem har diabetes typ 1. Vi har ett aktuellt fall i Malmö där måltidsinsulin sattes ut och Forxiga in hos en kvinna född 1925 där positiva GAD-antikroppar fanns i journalen. Hon fick allvarlig ketoacidosis. Apropos GAD-antikroppar, jag har efter kontakter med kollegor ute i landet förstått att det som för mig är en självklarhet, att man tar GAD-antikroppar hos alla med debuterande diabetes, inte är lika självklart för alla. OK



att man inte tycker det är så viktigt med rätt diagnos men då säger jag att det kommer att bli viktigt om fler patienter ska behandlas med SGLT2-blockare. Kommer fler patienter att behandlas med SGLT2-blockare? Kommer solen att gå upp i morgon? För min personliga del skulle jag aldrig våga sätta in SGLT2-hämmare på en patient med insulinbehandling utan att veta vilken diagnos patienten har.

Dags att runda av, frågan om vad som var det viktigaste på EASD i år är ovanligt lätt att besvara. EMPA-REG var en total överraskning och innebär ett paradigmskifte. Äntligen en glukos-

sänkare som har en direkt effekt på kardiovaskulär död hos patienter med diabetes typ 2 och kardiovaskulär sjukdom. Så nu kan vi åka hem och rädda ännu flera liv!

*Rapportör on-line  
för DiabetologNytt*

*Anders Frid  
Docent, överläkare  
Skånes Universitetssjukhus  
SUS, Malmö  
doctor.frid@gmail.com*

*Se också sid 74-79 utdata från  
NDR på EASD, Abstracts.*

*Mer från EASD på sid 82-86,  
EMPA-studien sid 79-86.*



*Anders Frid, docent och överläkare vid Skånes universitetssjukhus.  
Bild: Amina Manzoor/Dagens medicin*

# Rapport ISPAD dag 1, Brisbane

## ISPAD + APEG 2015

LEAPING THE BARRIERS

October 7 – 10, 2015 | Brisbane, Australia



International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) håller i år sin kongress i Brisbane (Australien). Mötet är i år ett samarrangemang med Australasian Pediatric Endocrine Group (APEG).

Årets inledningsanförande hölls av Eva Örtqvist, Astrid Lindgerns Barnsjukhus. Det var en uppföljning av fjolårets inledningsanförande på ISPAD i Toronto, där talaren lite sorgset konkluderade att internationell barndiabetesvård tyvärr anno 2014 inte nått längre i HbA1c-sänkning än vad man kunde påvisa i DCCTstudien 1993 - och på många håll inte ens dessa resultat.

Så glädjande att Eva Ö då i år 2015 kunde informera världen om de svenska HbA1csänkningarna som skett nationellt under de senaste åren. Hon berättade om de kraftsamlingar som ligger bakom detta i form av tråget arbete med SWEDIABKIDS och att 75% av alla barn och ungdomar med diabetes nu behandlas av diabetesteam som genomgått IQ-projektet.

En fullsatt aula lyssnade uppmärksamt på talet om vikten av klara målsättningar hos teamet, korrekt behandling av både hypo- (druvsocker 0,3g/kg) och hyperglykemier (extra insulin enligt 100-regeln). Eva visade effekten och nyttan av benchmarking med öppna register och det märktes på skratten i salen att alla inte var helt

vana vid öppna resultatjämförelser. **Resultaten var dock slående, de fina svenska HbA1cnivåerna var i en helt annan storleksordning än många andra länders.** Vikten av att hjälpa de patienter som har extremt höga HbA1cnivåer (över 70 mmol/mol) och att sätta särskilda mål för arbetet med dessa patienter framhölls också.

Som bakgrund till sin resultatredovisning inledde Eva med att gå igenom betydelsen av god glykemisk kontroll redan från diabetesdebuten. Presentationen var en litteraturgenomgång från DCCT/EDIC och framåt till innevarande år. Presentationerna med referenserna finns tillgängliga på [www.ispad.org](http://www.ispad.org), där man för övrigt kan hitta övrigt material från kongressen. I år avser även arrangörerna att lägga ut postrarna som e-postrar.

Under samma plenarsession talade även Dana Dabelea som gav en överblick över den amerikanska SEARCH-studien i vilken man sedan 15 år tillbaka undersöker HLA-typ och antikroppar hos amerikanska ungdomar som insjuknar i diabetes för att bättre kunna klassificera vilka diabetessjukdomar barnen drabbas av. Barnen följs sedan upp avseende metabol kontroll och utveckling av komplikationssjukdomar. Studien bygger på data från fem centra i USA. Dabelea berättade, att de observerat att incidensen av både T1DM och T2DM ökat från 2001

till 2009. SEARCH-studien prognosticerar att antalet barn med T1DM kommer att tredubblas till år 2050 och då vara 600 000 barn/ungdomar och att antalet ungdomar med T2DM kommer att fyrdubblas för att då vara 100 000 ungdomar. SEARCH-studien har visat att ungdomar med socioekonomiskt svag bakgrund och/eller från minoritetsgrupper har sämre metabol kontroll och tidigare drabbas av komplikationssjukdomar till diabetesdiagnosen. Likaså har de visat att komplikationsrisken är betydligt högre vid T2DM än T1DM hos ungdomar.

### Makrovaskulära komplikationer hos ungdomar med diabetes

Jenny Couper från Australien gav en översikt över de metoder som finns att kliniskt och i forskning bedöma graden av begynnande makrovaskulära komplikationer hos ungdomar med diabetes. Dessvärre finns ingen enkel entydig biokemisk markör som skulle kunna användas för klinisk screening utan man är hänvisad till mer tidskrävande fysiologiska undersökningar av kärlfunktion eller kärlväggsstruktur. Couper framhöll också att det spelar roll vilken anatomisk del av kärlsystemet som undersöks för hur tidigt i förloppet som makrovaskulära processer kan påvisas. Coupers råd var att i första hand välja bukaorta som studerat

organ snarare än carotider om man vill beskriva begynnande makro-vaskulära förändringar.

Couper uttryckte oro för att en del av de stora hälsovinster som gjorts i och med den radikalt förbättrade glykemiska kontrollen hos barn och ungdomar med diabetes kan förloras i och med att den globala fetmaepidemin även drabbar barn och ungdomar med diabetes. Problemet med fetma och därmed nedsatt insulinkänslighet och perifer subkutan insulinbehandling kan då lätt bli en ond cirkel metabolt och endokrint.

Couper framhöll också betydelsen den brittiskt ledda AD-DIT studien om betydelsen av ACE-hämmare och/eller statiner till ungdomar med T1DM. Enligt Couper är den senaste artikeln från detta projekt Marcovecchios från 2014 i Diabetes Care.

Lousie Maple-Brown från Norra Australien berättade om sitt arbete med komplikationsprevention hos patienter (barn, ungdomar och unga vuxna) med T2DM ur ursprungsbefolkningen. Hon inledde med att omtala att konsekvenserna av den stöld av land som utgör själva grunden för staten Australiens existens är mycket negativa för ursprungsbefolkningen och fortfarande skapar lidande bland dem. I ursprungsbefolkningen är T2DM ofta ett flergenerationsproblem och det är inte ovanligt med pregestationell T2DM hos unga kvinnor. Maple-Brown framhöll vikten av att arbeta med den metabola hälsan hos tonårsflickor med T2DM innan de blir gravida för att bryta en flergenerationssjuklighet kopplad till T2DM. De flickor hon träffar på mottagningarna i underprivilegierade områden har ofta HbA1c på omkring 10% (DCCTstandard). Maple-Brown påtalade också vikten att utöver att naturligtvis hjälpa den blivande mamman till bästa möjliga glykemiska kontroll under själva graviditeten också an-

vända och understödja amningsperioden som en möjlighet till bättre framtida metabol hälsa hos både mor och barn.

Gerald Watts (Australien) talade sedan mycket varmt för betydelsen av att tidigt statin-behandla hyperlipidemi hos unga personer med T1DM. Watts främsta argument var att diabetes skapar en kärlskada med ökad permeabilitet som följd och därmed en ökad känslighet för lipidnivåer som annars inte skulle betraktas som behandlingsindikation hos i övrigt friska personer. "Läs LDL-nivåerna som de dubbla hos personer med diabetes" var hans uppmaning. Det var uppenbart att alla i salen inte höll med honom och att hans anförande var en del i en pågående australiensisk debatt.

### Bolusdoser

En av årets mest praktiskt värdefulla översiktsartiklar har hitintills varit Bells "Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era" i Diabetes Care 2015;38:1008–1015. Detta tema fortsatte att diskuteras under ISPAD-mötet, bla med två australiensiska studier där man undersökte effekten av protein i måltider dels i en CGM-studie (Paterson) och dels i en clamp-studie (Evans). I båda studierna sågs tydligt att protein i sig kräver en

höjning av bolusdosen insulin, storleksordningen 25% i fyra timmar diskuterades, men detta behöver undersökas vidare. Om en måltid uteslutande innehållande kolhydrater användes som referens blev effekten av ökande proteintillägg både att den initiala glukoshöjningen blev något flackare men att kurvans "andravåg" av glukoshöjning blev påtagligt högre och tydligt beroende av mängden tillfört protein (dos-responssvar).

I en dansk och en australiensisk presentation (Svensson respektive Chetty) diskuterades att den ofta använda 500-regeln (500/totala dygnsdosen) för att bedöma hur många gram kolhydrater som motsvaras av 1 E insulin vid val av bolusdoser insulin ofta underskattar insulinbehovet hos prepubertala barn. De använde nedladdade pumpminnen för att bedöma faktiskt använda och fungerande insulindoser. En poster med liknande budskap presenteras senare av Ragnar Hanås. Både Svensson och Chetty uppfattade att den sk 100-regeln för korrigering av hyperglykemier verkade stämma.

*Rapportör on-line  
www.dagensdiabetes.se*

*Frida Sundberg,  
med dr, specialistläkare  
Barndiabetesmottagningen  
Drottning Silvias Barnsjukhus,  
SU, Göteborg*



# Rapport ISPAD dag 2, Brisbane

Phelan berättade att kongressens värdland Australien nu bygger upp ett barndiabetesregister. Registret omfattar i nuläget de fem största klinikerna och därmed knappt hälften av de australiensiska barnen/ungdomarna med diabetes. De mindre klinikerna på landsbygden är välkomna att ansluta efterhand enligt Phelan. Av registerdata framgick att 17% av patienterna behandlas med tvådos insulin. Av de yngsta patienterna i åldersgruppen yngre än sex år (och likadant i åldersgruppen 6-10 år) behandlas 30% av patienterna med insulin i tvådos. Hur data ser ut om man får med de små glesbygdsklinikerna som behandlar resterande 50% av australiensiska barn med diabetes framgick inte.

Borkamo-Styve rapporterade data från det norska registret. Under de senaste tolv åren har medel-HbA1c varit väsentligen oförändrat i landet som helhet. Samtidigt har andelen patienter med HbA1c <58 mmol/mol ökat. Glädjande nog har dock frekvensen allvarliga hypoglykemier sjunkit påtagligt, från 14,2 till 4,2 episoder per hundra patientår. Borkamo-Styve observerade att om antalet P-Glukosmätningar var fler än fem per dygn var risken för allvarliga hypoglykemier betydligt lägre än om färre mätningar gjordes per dygn.

Detta är helt i linje med den rapport som Haynes gav under dag 1 som visade att antalet allvarliga hypoglykemier hos barn i det tyska, amerikanska och australiensiska diabetesregistret inte är kopplat till barnets HbA1c utan snarare till barnets insulinbehandlingsmetod.

Tidigare har Maahs et al publicerat tyska och amerikanska data (Diabetologia 2014) som visar att

HbA1c under 57 mmol/mol kan nås hos förskolebarn med diabetes utan att risken för allvarliga hypoglykemier ökar.

Det historiska påståendet från DCCT om att hypoglykemierna ökar när HbA1c sjunker borde nu kunna betraktas som just en historisk beskrivning av hur behandlingssituationen var för länge sedan. Med modern insulinbehandling och glukosmonitorering är detta en överspelad period, snarare är det annat än HbA1c som spelar roll för hypoglykemirisken.

Ett symposium hölls om de utmaningar det innebär att behandla småbarn med diabetes. Declan Cody från Irland redogjorde för åldersspecifika medicinska svårigheter som föreligger alltifrån debutvården och framöver under insulinbehandling av småbarn. Sharon Youde, dietist från Australien, gick igenom litteraturen avseende småbarn med diabetes och deras ätande. Sammanfattningsvis äter barnen inte i enlighet med givna rekommendationer och mycket stress finns i familjerna runt barnens ätande och icke-ätande.

Youde berättade om både den

kostutbildning och uppföljning som bedrivs i det diabetesteam i Sydney som hon arbetar i. Kring barn med mer komplicerat matbordsbeteende har de i Sydney ett etablerat samarbete mellan dietist och psykolog med uppbyggda behandlingsrutiner. Josephin Ivancsik talade om psykologiska aspekter av föräldarskap till småbarn med diabetes. Hon uppehöll sig särskilt vid hypoglykemirädsla som ibland är ett hinder för föräldrar att låta barnen ha lagom blodsocker. Ivancsik gick igenom den tankefigur som hon uppfattar driver vissa föräldrar från ett konstaterande att barnet har P-Glukos 5 mmol/l på kvällen till att väcka barnet och ge extra mat samt mäta flera uppföljande blodsockervärden under natten utifrån upplevelsen av att barnet annars kan komma att gå under på grund av hypoglykemi under de närmaste timmarna. Hon berättade om hur hon stegvis arbetar med att bryta denna tankekedja för att möjliggöra mer normala glukosnivåer hos barnet under natten. ISPAD kommer inom kort att komplettera sina riktlinjer för behandling



av barn med diabetes med ett särskilt kapitel om förskolebarn med diabetes.

I posterhallen fanns att läsa en uppdatering av Graham Ogle från projektet "life for a child". Syftet med projektet är att barn världen över med diabetes skall få tillgång till livräddande insulinbehandling. Obefintlig eller avbruten tillgång till insulin är fortfarande den vanligaste dödsorsaken i världen för barn med T1DM.

På postern stod att läsa att mediankostnaden per år för att förse ett barn med grundläggande insulinbehandling i ett låginkomstland är 553 USD, vilket motsvarar ca 1,5 USD per dag. I Malawi motsvarar kostnaderna för ett barns insulinbehandling 370% av BNP per capita och i Indien ca 21% av BNP per capita. Kostnaden får helt bäras av den enskilda familjen. Kostnaden är beräknad utifrån ett års behandling med tillgång till 18x10 ml humaninsulin eller motsvarande, 1/3 blodsockermätare, 2 teststickor per dygn, 2 insulinsprutor i veckan och 4 HbA1c-tester per år. Priserna på dessa varor varierade påtagligt mellan de undersökta länderna men genomgående utgjorde blodsockerstickorna den största kostnaden. I beräkningsmodellen har man inte tagit hänsyn till kostnader för sjukvårdsbesök, resor till sjukvården eller inkomstbortfall med anledning av barnets sjukdom. Mer finns att läsa på [www.lifeforachild.org](http://www.lifeforachild.org).

*Rapportör on-line  
[www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se)*

*Frida Sundberg,  
med dr, specialistläkare  
Barndiabetesmottagningen  
Drottning Silvias Barnsjukhus,  
SU, Göteborg*

## Rapport ISPAD dag 3

ESPE/ISPADs gemensamma session handlade i år om hypoglykemier. Först talade Khalid Hussain (UK) om neonatala hyperinsulinema hypoglykemier. Hussain började med att gå igenom beta-cellsfysiologi och de signalsystem som är ansvariga för glukosmonitorering i beta-cellerna samt insulinsekretion.

En överaktivitet i insulinsekretionen orsakar hyperinsulinemi och en underaktivitet orsakar monogen diabetes och vissa mutationer kan under olika faser av livet ge båda varianterna. En neonatalt upptäckt hyperinsulinemi kan, enligt Hussein, ha olika lång varaktighet, alltifrån en kortare period av barndomen till livslångt

Ca 50 % av de barn som enligt Hussein har "channelopathi", dvs sjukdomsorsakande mutationer i beta-cellens signalerande jonkanalsystem, har fokala lesioner som är åtkomliga med kirurgi, resten har sjukdomen diffust spridd i betacellsmassan. Utredning av huruvida sjukdomen är fokal eller diffus görs enligt Hussein i dagsläget bäst med 18-F-dopa-PET scan. Ingen sades veta varför beta-cellerna producerar dopamin men så är fallet och detta kan användas utredningstekniskt. Tidigare behandlades även diffust utbredd hyperinsulinemi med kirurgi i form av 95-98% pankreasresektion vilket resulterade i både exokrin och endokrin pankreasvikt och de flesta barn kom att behöva insulinbehandling enligt Hussain. Numera prövar man ett antal farmaka såsom diazoxid, nifedipin, glucagon och octreotide. Arbete med att vidareutveckla dessa preparat pågår samt att pröva nya. Enligt Hussain var ett nytt till-

skott som prövades Sirolimus som egentligen är ett immunsuppressivt läkemedel.

Ett av de stora problemen med hyperinsulinemi är att det skapar långvariga, djupa hypoketotiska hypoglykemier tidigt i livet vilket bla innebär en påtaglig risk för hjärnskador.

Om betacellerna liknar nervsystemets celler i att de producerar dopamin så liknar vissa kärnor i hypothalamus betacellerna i att de har förmågan att monitorera glukosnivåer. Detta var utgångspunkten för Rory McCrimmons, vuxendiabetolog från UK, anförande om nedsatt förmåga att uppfatta hypoglykemier (impaired hypoglycaemia awareness var den term han föredrog).

McCrimmon anlade ett evolutionärt perspektiv på hjärnans förmåga att habitueras till att reagera mindre på låga glukosnivåer. Alla däggdjur tycks reagera på samma sätt: återkommande lindriga hypoglykemier nedreglerar hypothalamus respons på sjunkande glukosnivåer. Detta är funktionellt t ex hos en björn som skall gå i ide och svälta länge. Det är dock inte funktionellt hos en insulinbehandlad person som kommer att drabbas av återkommande hyperinsulinema hypoketotiska hypoglykemier med försvagat glukagonpåslag. Risken för allvarliga hypoglykemier med kramper och medvetslöshet blir påtaglig då patienten kommer att drabbas av betydligt lägre glukosnivåer än den evolutionärt funktionella habitueringen är anpassad för. Habitueringen medför, enligt McCrimmon, att nervcellerna går ner i ett hypometabolt läge med lägre proteinsyntes och mindre mobi-



lisering av kanalproteiner. Intressant nog beskrev McCrимmon det som att de glukossensande cellerna i hjärnan använder samma signalsystem som beta-cellerna. Ett teoretiskt förslag har därmed varit att försöksvis behandla nedsatt förmåga att uppfatta hypoglykemier med diazoxid. Hos en patient med T1DM behöver man inte vara rädd att diazoxid skall påverka den metabola situationen men preparatet har andra biverkningar som gör det mindre tilltalande på denna indikation.

McCrимmon framhöll vikten av att undvika lindriga hypoglykemier vid insulinbehandling som den idag enda möjliga vägen att undvika habituering av hjärnan till låga glukosnivåer och därmed ökad risk för allvarliga hypoglykemier. Han framhöll fyra redskap i detta:

1. intensifierad insulinbehandling
2. Använd CGM för att undvika lindriga hypoglykemier
3. KBT för att hjälpa patienten till goda strategier och
4. (mindre realistiskt idag enligt McCrимmon) pankreastransplantation.

McCrимmon uttryckte också bekymmer över att många hypoglykemier vid insulinbehandling överbehandlas med efterföljande hyperglykemi och metabol stress som följd. McCrимmon visade CGMkurvor från sina egna, vuxna, insulinbehandlade diabetes-

patienter med långa perioder av såväl hypo- som hyperglykemier och framhöll vikten av att stabilisera glukosnivåerna i målområdet för att minimera metabol stress i hjärnan.

En fråga från auditoriet var om hjärnans habituering medförde uppreglering av GLUT i hjärnan och därmed större inflöde av tillgängligt glukos. McCrимmon svarade att denna (inte säkert påvisade) eventuella uppreglering av GLUT inte skulle kunna kompensera för de låga glukosnivåer som en insulinbehandling kan medföra.

Sessionen kompletterades av att Jim McGill, australiensisk metaboldoktor, gick igenom andra sjukdomar som presenterar sig med hypoglykemier.

Under en annan session talade Linda Gonder-Frederick (US) om hypoglykemirädsla. Gonder-Frederick framhöll att viss rädsla för hypoglykemier är adekvat vid insulinbehandling. Problem uppstår dock om patienten/familjen är oproportionerligt mycket rädda eller nonchalanta för det hot som allvarliga hypoglykemier utgör. Vid överdriven rädsla kan behandlingssituationen lamsläs med hyperglykemi som följd. Vid nonchalans inför riskerna kan patienten försätta sig i farliga situationer.

Hypoglykemirädsla kan skattas med formulär, det mest använda och anpassade till olika åldersgrupper är framtaget av Gonder-Frederick. Formuläret har två domäner, en avseende patientens känslor (worry) och en om patientens beteenden för att undvika hypoglykemier (behaviour). Detta instrument har använts till att undersöka samband mellan hypoglykemirädsla, glykemisk kontroll, generell ångestsbenägenhet och livskvalitet mm. Hypoglykemirädsla brukar relateras till såväl upplevda episoder som generell ångestsbenägenhet. En möjlighet är

också att den känsla av ångest som hypoglykemi i sig kan framkalla förstärker hjärnans känslighet för att uppleva just ångest vilket skulle kunna komplicera bilden av samspelet mellan hypoglykemirädsla och generell ångestsbenägenhet. Samspelet mellan barn och föräldrar och betydelsen av olika delkomponenter är inte helt klarlagda. Mönstret tycks också se olika ut i olika åldersgrupper av barn och ungdomar.

Gonder-Frederick avslutade med att summera de insatser som kan göras för att minska rädslan för hypoglykemier. "Teknikspåret" innebär att man använder moderna hjälpmedel såsom pumpar och CGM med olika programmeringsfunktioner för att minska risken för allvarliga hypoglykemier. Problemet är att dessa hjälpmedel inte är tillgängliga för majoriteten av världens patienter med diabetes. "Diabeteshundar" har blivit väldigt populära. Gonder-Frederick har medverkat i forskning (med statliga amerikanska anslag!) för att ta reda på om och hur detta fungerar. Konklusionen var att det finns inget evidens för att metoden fungerar, men som Gonder-Frederick sade, hund är ju alltid trevligt att ha så det gör ju ingen skada om det inte fungerar. Det man aldrig får glömma är vikten av patientutbildning. Gonder-Frederick framhöll en norsk studie där man skickat ut en informationsfilm på videokassett och med denna kostnadseffektiva metod minskat förekomst av allvarliga hypoglykemier och onödig rädsla för dessa episoder

*Rapportör on-line  
www.dagensdiabetes.se*

*Frida Sundberg,  
med dr, specialistläkare  
Barndiabetesmottagningen  
Drottning Silvias Barnsjukhus,  
SU, Göteborg*

# Rapport ISPAD dag 4, Brisbane

## Virus och diabetes; VIDIS symposium

Under lördagen hölls det VIDIS-symposium som brukar hållas årligen på ISPADS kongresser. Mötet handlade om sambandet mellan virusinfektioner och T1DM. Förste talare var Lars Krogvold från Norge som berättade om sitt arbete med de pankreas-svansbiopsier som gjorts på sex nydiagnosticerade (3-9 veckor efter diagnos) vuxna norska patienter med T1DM. Alla patienterna hade en HLA-typ som innebar risk för T1DM och alla var positiva för GAD i serum, vissa hade fler antikroppar. Ursprungligen hade man i projektet planerat att göra fler biopsier men pga kirurgiska komplikationer till biopsierna avbröts provtagningen efter sex patienter varför materialet är begränsat.

Krogvold berättade att de påvisat att alla patienter hade insulit i någon av biopsierna, men att bara 11% av de undersökta cellöarna uppvisade tecken på insulit, och också att alla patienterna hade kvar insulinproduktion i någon av biopsierna. Levande betaceller skickades till Uppsala för analys av förmågan att utsöndra insulin som respons på glukosstimulering. I jämförelse med ett kontrollmaterial utan diabetes visade diabetespatienternas beta-celler in vitro tydligt nedsatt förmåga att frisätta insulin vid stegrade glukosnivåer vid undersökning inom ett dygn efter biopsin. När sedan betacellernas förmåga att frisätta insulin undersöktes på samma sätt dag 6 efter biopsin var deras förmåga att frisätta insulin kraftigt förbättrad, men långt ifrån normaliserad. Skillnaden var nu att beta-cellerna hade vårdats i en normoglykem miljö. Studiens huvudfynd är

att patienterna (till skillnad mot kontrollerna) uppvisade tecken på lågradig enterovirusinfektion. Detta fynd leder, enligt Krogvolds presentation, till behov att gå vidare och undersöka om antiviral behandling kan tänkas rädda betacellsmassa och därmed bromsa insjuknandeförloppet hos patienter som är nyinsjuknade i T1DM.

Näste talare var Noel Morgan (UK). Han inledde med att berätta att världens församlade medicinska vetenskap sammantaget sedan år 1900 förfogar över materialet från totalt mindre än 200 pankreasbiopsier på patienter med T1DM, och alla patienter är då inte helt nyinsjuknade. Orsakerna är flera, särskilt stor roll spelar det att pancreas (och därmed dess cellöar) är ett extremt svårbiopserat organ. Medan Morgan fortsätter föreläsa svindlar min tanke iväg: tänk om den församlade hepatologen eller nefrologen baserat allt sitt patofysiologiska och histologiska vetande på färre än 200 biopsier? Var hade de då stått idag differentialdiagnostiskt? Och var står diabetologen sett ur denna vinkel?

Morgan berättade att man vid genomgång av gamla histologiska preparat från patienter som insjuknat i T1DM generellt ser cellöar i olika grader av förstörelse. Han visar sammanfattningsvis genom olika färgningar av histologiska preparat varför han bedömer att preparaten från patienter som insjuknat i T1DM genomgående (tex i form av proteinuttryck och förekomst av dubbelsträngat RNA som tecken på virusreplikation) uppvisar avtryck ("footprint") av kronisk lågradig enterovirusinfektion.

## Guidelines

Jerry Wales redogjorde för det arbete som ligger bakom de nya engelska sk NICE-guidelines. Resultatet har blivit mycket ambitiösa målsättningar vid insulinbehandling både avseende HbA1c och preprandiella glukosnivåer (se tidigare artikel på Dagensdiabetes). Bakom valet av mål och metoder ligger omfattande hälsoekonomiska beräkningar, där en accepterad kostnad per QALY har definierats och fått avgöra om en metod skall accepteras eller inte. Transparens i utformningen av råd, bl a genom medverkan av olika intressegrupper i processen, och gradering av evidensen bakom de olika råden i har varit viktigt. Uppfyllandet av dessa mål kommer att ligga till grund för ekonomisk ersättning till behandlande kliniker. Wiles var mycket tydlig med att de mål som valts och accepterade kostnader för att nå dessa mål var helt i-landsbaserade.

Vaman Khadilka, Indien, berättade om de svårigheter han möter på den sjukhusklinik där han arbetar med att förhålla sig till guidelines då han möter patienter med helt olika förutsättningar ekonomiskt att klara en insulinbehandling. På kliniken finns ett antal patienter som helt saknar möjlighet att köpa insulin överhuvudtaget. 200 selekterade patienter får via välgörenhetsfonder på sjukhuset möjlighet till gratis insulinbehandling. All sjukvård finansieras direkt ur familjens egen kassa ("out of the pocket") och olika intressen konkurrerar med varandra. Tillgången till elektricitet varierar vilket bryter kylkedjan för insulinet. Samtidigt uttryckte

Khadilkar frustration över att betydligt fler indiska hushåll har TV än kylskåp vilket han uppfattade som en konsekvens av den fria viljans val. Möjligen kan man invända att en TV fungerar när det finns ström och det är tråkigt när den inte fungerar. Ett kylskåp är beroende av att ha en rimligt oavbruten strömtillförsel för att fylla sin funktion. Khadilkar framhöll också de kulturella svårigheter han mötte att få patientfamiljer att under årtal bibehålla behandlingsmönster med blodsockerkontroller flera gånger dagligen. Intressant i detta sammanhang är den poster av Rao et al från Bangalore i vilken data talar för att det snarare är familjens förmåga att gemensamt hantera diabetesrelaterade problem än fattigdom som är avgörande för barnets HbA1c.

Graham Ogle, Australien, redogjorde för arbetet med särskilda behandlingsguidelines att tillämpa på kliniker med mycket begränsade resurser då man möter barn, ungdomar och unga vuxna med T1DM. Resultatet har blivit ett ofta använt häfte i A5-format om allt från handläggning av ketoacidosis till diabetesbehandling till gravida i u-landsmiljö. Häftet finns översatt till många språk och skall nu kompletteras med enkla flödesscheman för behandling av akuta diabetologiska tillstånd som ketoacidosis och grava hypoglykemier. Det användarna efterfrågar är handfasta tydliga råd och inte teoretiska överväganden om olika möjliga problemlösningar. För patienterna innebär tillgång till enkla beslutsunderlag för sjukvården möjlighet till återgång till skola och vardag med en mer rimlig behandling och bättre hälsa.

#### Tekniskt stöd för att undvika hypoglykemier (JDRF symposium).

I ett av kongressens absolut sista anföranden återkopplade Bruce

Buckingham till tråden i Eva Örtqvists inledningsanförande om betydelsen av god glykemisk kontroll alltifrån det initiala skedet av insulinbehandlingen. Buckingham gav en aktuell översikt över dagsläget avseende utvecklingen av semi-closed loop. Mycket uppmärksamhet gavs åt den praktiska utprovnings av Medtronic nästa pump 670 G som skall kunna ge korrigeringsdoser insulin vid hyperglykemi. Buckingham sade också att det sk Bionicsystemet med dubbla infusioner av insulin och glukagon sannolikt kommer att förses med en lite mer stabil glukagonlösning så att denna inte behöver bytas lika ofta pga dålig stabilitet. Buckingham tyckte också att algoritmerna i Bionicspumpen borde justeras då användarnas oscillerande glukoskurvor ger intryck av överkorrigeringar både med insulin och glukagon. Likaså kunde Buckingham berätta att någon patient utvecklat illamående av glukagonet, vilket är ytterligare ett indicium på att glukagondosen är för stor.

Den mest begränsande faktorn och det område där det största utvecklingssteget behöver göras nu är enligt Buckingham de omfattande problemen med pumpnålar och de hudinfektioner och hudreaktioner som är kopplade till dessa. Det hjälps inte hur avancerade loop-system som konstrueras: om användaren får hudinfektioner, knickade nålar och lipohypertrofier så är systemen inte till någon större hjälp. Däremot sade sig Buckingham ha provat att avsiktligt sätta CGM-sensorer i lipohypertrofier och sett att registreringarna fungerat minst lika väl som annars.

ISPADs pris för tekniska innovationer tilldelades Roman Hovorka för dennes omfattande arbete med closed loop för insulintillförsel. Buckingham framhöll flera gånger betydelsen av detta arbete.

#### Sammanfattning: Betydelsen av normoglykemi vid insulinbehandling

**Betydelsen av normoglykemi för att bibehålla hälsan hos patienter med diabetes var ett genomgående tema på konferensen.** Alltifrån Krogvolds eleganta bevis för (den sedan tidigare kända) nödvändigheten av att ge betacellerna tillgång till en normoglykem miljö för att återhämta delar av insulinproduktionskapaciteten tidigt under insulinbehandlingen till vad som utsågs till kongressens bästa muntliga presentation om de akuta försämringar i arbetsminne som uppstår under såväl hyper- som hypoglykemi. Detta har sannolikt betydelse såväl under skolarbete som risksysselsättningar såsom bilkörning. I flera presentationer framhölls i bakgrunden till presentationen Linds artikel om betydelsen av lågt HbA1c för att undvika excessiv ökning av mortaliteten vid diabetes och Maahs artikel om att detta är möjligt även hos de yngsta barnen utan att öka risken för hypoglykemier. Örtqvists inledningsanförande exemplifierade hur en gemensam nationell kraftsamling kan leda till lägre HbA1c i en stor grupp patienter. Wales gav under avslutningsdagen en bild av hur strävan efter bevarad QALY och metabol hälsa kan översättas till nationella riktlinjer såsom NICE.

Kongressen avslutades efter fyra intensiva arbetsdagar med drygt 900 deltagare, varav knappt hälften australiensare. Nästa år hålls mötet i Valencia, Spanien 26-29 oktober 2016. Rubriken kommer då att vara "Education and new technologies: Enhancing care in diabetes."

*Rapportör on-line*

*www.dagensdiabetes.se*

*Frida Sundberg,*

*med dr, specialistläkare*

*Barndiabetesmottagningen*

*Drottning Silvias Barnsjukhus,*

*SU, Göteborg*



SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI  
SWEDISH SOCIETY FOR DIABETOLOGY

## Bästa DiabetologNytt-läsare och Medlem i SFD!

Det är dags att betala medlemsavgiften. För 200 kronor får Du fyra nummer av den kunskapsrika tidningen DiabetologNytt, tillgång till vår hemsida [www.diabetolognytt.com](http://www.diabetolognytt.com) och [www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se) med totalt 25.000 sidor på nätet och med 110.000 besökare per månad. Som medlem deltar du också i föreningens möten till ett reducerat pris. Föreningen bevakar frågor av intresse för diabetesvården, rapporterar från nationella och internationella möten och ansvarar för det viktiga kvalitetsinstrumentet Nationella Diabetesregistret (NDR). Vänligen betala senast **28 februari 2016**.

Med vänliga hälsningar

*Mikael Lilja*

*Kassör*

*PS. Om Du som läkare betalar medlemsavgiften till SFD via Läkarförbundet kan Du vänligen bortse från dessa rader. DS*



**Betala in senast 28 februari 2016 på bankgiro 5662-5577**

# *Dagens Diabetes*

[www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se)

- Tillgängligt  
dygnet runt utan  
lösenord

Här finns **daglig uppdatering inom ämnet diabetes**,  
online rapporter från ADA, American Diabetes Association's Meeting,  
Europeiska Diabeteskonferenser,  
Konsensusdokument,  
de sista diabetesartiklarna i sammandrag från internationella tidskrifter.

## NU är det dags! CGM/FGM. 2016

Jag vill inleda med ett citat från ett samtal i grupp för personer med diabetes:

*– Jag tycker... ta blodprov själv hemma. Det är en fantastisk grej. Och sen fick jag pumpen. Och nu....CGM.*

*– Det är jättebra..... Och upplever som att jobbet med att kunna hantera diabetes har blivit mycket lättare för mig.*

Jag skulle kunnat sluta inlägget här med ovan citat. Om det var en realitet för alla personer med diabetes. Det borde vara en mänsklig rättighet. Istället har det senaste halvåret präglats av en kamp från patienter med typ 1 diabetes. Människor som bryr sig om sin hälsa och vill leva ett gott liv. Kampen har handlat om CGM och Flash Glucose Monitoring (FGM) exemplifierat som Libre.

Vi från SFSD har stöttat detta upprop. Utan att ta i allt för mycket är dessa hjälpmedel revolutionerande. Upptäckten av insulin var värd ett nobelpris i medicin och fysiologi år 1921, livräddande på kort och lång sikt för patienter med typ 1 diabetes.

I takt med att patienterna med stöd av Hälso och sjukvårdslagen 1982 tog kommandot över sin egen sjukdom kom möjligheten att självständigt styra sin insulinbehandling genom blodsockertester

och insulinpump. Denna möjlighet har varit en tillgång, men den ställer också krav på den enskilde patienten och det krävs samtidigt att diabetesvården tillhandahåller adekvat utbildning och stöd.

För att uppnå ett bra och stabilt blodsocker krävs ett stort antal tester dagligen. Jag citerar en patient: *för att mitt HbA1c ska ligga bra har jag tagit 12 tester dagligen.* Dessa blodiga tester måste utföras i alla miljöer och vid olika tillfällen. Det är inte så kul att behöva kolla sitt blodsocker inför publik. Något som kan upplevas integritetskränkande. Tänk er själva att ta fram blodsockermätaren på ett tåg framför ett barn. som genast högt och tydligt frågar sin mamma – ”varför sticker sig tjejen sig i fingret?”

**Varför kan då inte de som vill erbjudas dessa hjälpmedel? ”Ekonomin” verkar vara svaret.**

Här är det på plats att reflektera över att vi knappast har haft så god ekonomi som idag. Finansminister Margareta Andersson beskrev i slutet av 2015, att ekonomin i Sverige går bättre än tåget.

Paradoxalt nog fanns det ekonomiska resurser när insulinet, insulinpumpen, blodsockermätare med teststickor lanserades som fritt hjälpmedel 1962, 1981 respektive 1997. Kostnaden för blodsockerstickorna är jämförbara med kostnader för dagens Libre.

Idag vet vi att insulinpump räddar liv. Kontinuerlig blodsockermätning förbättrar HbA1c, ger mindre diabeteskomplikationer – och förbättrar livskvalitet.

**Nu är det dags...**

- Att vi som diabetessjuksköterskor och diabetesläkare argumenterar för CGM och FGM som ett fritt hjälpmedel för patienter med typ 1 diabetes utifrån våra nationella riktlinjer, ordnar ordination samt reflekterar över och strukturerar uppföljning på respektive enhet.
- Att ansvarig politiker nationellt och i respektive landsting 2016 ställer sig bakom CGM och FGM som ett fritt hjälpmedel, och att i varje landsting ordnas en budget. Om det var möjligt på 1900-talet så måste det gå år 2016.

*Se sid 39 nederst.*

*Janeth Leksell, docent och specialistsjuksköterska, vetenskaplig sekreterare, för Svensk Förening för sjuksköterskor i diabetesvård SFSD*

*SFD stöder fullt ut de nationellt framtagna riktlinjerna för CGM och insulinpump*

*För Svensk Förening för Diabetologi SFD, Johan Jendle, Prof, överläkare, vetenskaplig sekr SFD*

# How to Optimize Antidiabetic Pharmacotherapy Using the Clinical Significance of HbA1c Variations; HbF, HbS etc

Huisman and Meyering were the first to separate Hemoglobin A1c from other forms of hemoglobin. (Hb A1a and A1b were also recognized then.) While A1c was identified as a glycoprotein in 1968 by Bookchin and Gallop, the distinction of describing its increase in people with diabetes rests with Samuel Rahbar and his colleagues. Koenig and coworkers were responsible for the inclusion of A1c in monitoring the control over glucose metabolism, especially in people with diabetes. Thus, the clinical significance of HbA1c came into play.

Glycosylated Hemoglobin count (Hb A molecules), a form of the hemoglobin compound, is used by doctors to identify the average level of plasma glucose concentration over an extended period of time. In the process called glycosylation, the hemoglobin's normal exposure to high blood sugar levels usually takes place in a controlled environment i.e. it is overseen by enzymes. But the A1c subtype of hemoglobin is formed in a non-enzymatic pathway (in the absence of these regulating enzymes). Thus the process of A1c formation is called non-enzymatic glycosylation or "glycation."

However, not all hemoglobin is converted to HbA1c. The conversion rate depends heavily on the concentration of glucose that the hemoglobin is exposed to (i.e. the average plasma glucose) and the duration of such exposure.

Monitoring the HbA1c levels of a person with diabetes tremendously aids the patient's treatment. By observing long-term serum glucose regulation, the effectiveness of diabetes treatment can be estimated. Nevertheless, certain important details need to be kept in mind while decoding the HbA1c

values.

While the HbA1c counter is proportionate to average blood sugar levels over the past 4 weeks to 3 months, a major portion of the final reading actually reflects only the value of, at most, the past 2–4 weeks.

Some people have persistently elevated blood glucose, e.g. patients with diabetes mellitus or whose red blood cell lifespan is longer (due to deficiency of Vitamin B12 or folate).

Readings can also be lower than normal in patients with reduced red blood cell lifespan (due to sickle cell disease, glucose-6-phosphate, hemolytic anemia, or dehydrogenase deficiency) or any condition resulting in the premature death of RBCs.

There is always bound to be a mixture of old RBCs (exposed to recent and past blood glucose levels) and new RBCs (exposed to recent blood glucose levels). Therefore, it is thought that half of an HbA1c value can be attributed to the previous month, a quarter to the month preceding that and the final quarter to two months before.

The commonly used diabetes marker HbA1c deserves more analysis. The American Association for Clinical Chemistry recently held a free, informative webinar about HbA1c. Dr. Randie R. Little of University of Missouri and Dr. Steven D. Wittlin of University of Rochester Medical Center spoke at the American Association for Clinical Chemistry and covered different factors affecting HbA1c, including the natural variants of it, factors affecting it, and the clinical significance of HbA1c (A1c).

Dr. Little reminded that there are four common hemoglobin variants: A, S, C, E, and F. He-

moglobin A is the most common form, and the majority of people are homozygous for it. Hemoglobin F is the fetal variant, which typically decreases after infancy. Hemoglobin F is probably clinically benign. Cation-exchange high performance liquid chromatography tests usually can distinguish between hemoglobins F and A, allowing for accurate HbA1c results. This is because hemoglobin F is sufficiently structurally distinct from hemoglobin A. Hemoglobin S is the most common of the variants, found in those with North African, Middle Eastern, and Indian descent. It gives falsely elevated HbA1c results. Hemoglobin C is most commonly found in people with West African and Caribbean heritage. Its impact on HbA1c readings is less clear than the impact of the other variants, but it is suggested that it results in elevated HbA1c, similar to hemoglobin S. Hemoglobin E, most prevalent among Asian populations, skews HbA1c lower, especially with high performance liquid chromatography tests versus affinity chromatography.

Aside from genetic variations in hemoglobin, HbA1c can be altered by other factors. Chronic kidney disease can result in increased carbamylated hemoglobin, which can interfere with some assays as well. Other factors affecting HbA1c readings are alcohol abuse and chronic opioid use. In addition, the impact of these genetic variants or external factors on HbA1c readings differs based upon the method used to read HbA1c. Examples of methods to read HbA1c are immunoassay, capillary electrophoresis, ion-exchange chromatography, and affinity binding.

Dr. Wittlin then went over the

clinical importance of HbA1c. Despite the potential for skewed results, HbA1c is still a clinically valuable tool. According to various landmark trials, such as UKPDS and DCCT, lowering HbA1c results in decreased retinopathy, proteinuria, and neuropathy. One of the most interesting and important points Dr. Wittlin made was about goal HbA1c for diabetic patients. Dr. Wittlin said that the evidence suggests that an ideal goal of HbA1c is essentially as low as possible as long as the risk of hypoglycemia does not interfere with this goal.

Less stringent HbA1c goals, above 70 mmol/mol, should be reserved for those with limited life expectancy, advanced comorbidities, or severe risk of hypoglycemia.

It is important to know that at very elevated HbA1c levels, reductions in fasting plasma glucose are more closely associated with reductions in HbA1c. As HbA1c becomes lower and closer to 60 mmol/mol, then post-prandial blood glucose is more important. This knowledge, combined with accurate blood glucose records from patients, can help guide clinicians on how to optimize antidiabetic pharmacotherapy for their

patients who are having trouble reducing HbA1c at all levels.

#### Practice Pearls:

- HbA1c readings can be skewed by many factors, such as genetic variants of hemoglobin and disease states.
- Very elevated HbA1c is associated with fasting blood glucose levels.
- HbA1c closer to goal is associated with postprandial blood glucose levels.

It is important that patients understand the importance of what their HbA1c test results are. It can determine your potential risk for not just diabetes and cardiovascular death, but also your increased risk for micro-angiopathy, complications from eyes, kidney and nerves.

Little RR, Wittlin SD. "American Association for Clinical Chemistry (AACC). Using HbA1c Wisely – An AACC Webinar." Presented: November 11, 2015.

From [www.diabetesincontrol.com](http://www.diabetesincontrol.com)

*Nyhetsinfo 22 november 2015  
www red DiabetologNytt*

## Medicinsk säkerhetsinformation på medicintekniska produkter på Läkemedelsverkets hemsida

Redan idag publicerar LV tillverkarnas säkerhetsinformation, FSN på hemsida

<https://lakemedelsverket.se/mal-grupp/Halso---sjukvard/Medicinteknisk-sakerhetsinformation/fran-tillverkare/>

Eller gå in på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se) sök på Medicinsk säkerhetsinformation sedan Säkerhetsinformation från tillverkare

*Nyhetsinfo 23 november 2015  
www red DiabetologNytt*



## Technological advances have increased the life expectancy of people with type 1 diabetes. Medical Journal of Australia

The life expectancy of people with type 1 diabetes has improved significantly in recent years, thanks to technological advances allowing for careful management of blood glucose levels. The findings come from a study conducted by a team of endocrinologists at the Royal Melbourne Hospital.

There are twice as many cases of type 1 diabetes as there were

20 years ago, an increase that has led to a number of technological advances in its treatment: more accurate blood glucose meters, insulin pumps, smartphone apps and continuous glucose monitors (CGMs) have all contributed to a longer life expectancy for people with type 1 diabetes.

Along with better management, recent advances have led research-

ers to be hopeful that a cure will be available in the reasonably near future. Several studies have managed to prevent type 1 diabetes at various stages.

The findings were published in the Medical Journal of Australia.

*Nyhetsinfo 6 oktober 2015  
www red DiabetologNytt*

# Implementering av nya diagnos-kriterier för graviditetsdiabetes (GDM) i Sverige. Behov av mer kunskap.

Socialstyrelsens dokument kring graviditetsdiabetes blev ofullständigt pga bristande underlag. Därför behövs kompletterande information. Styrelsen för Svensk Förening för Diabetologi SFD ställer sig bakom initiativet.

**Information om nationell RCT**  
Förutsättningen för kliniker som vill delta är att inga förändringar i handläggning av GDM vad gäller screening och diagnoskriterier görs i ert område INNAN studiestart eftersom vi kommer jämföra befintlig handläggning med nytt protokoll.

Oklarheter vi hoppas kunna få svar på via planerade studien:

- Kan vi använda kapillär provtagning eller ej?
- Vilken screeningmodell är rimlig?
- Vilket av värdena i glukosbelastningen (faste- 1-h eller 2-h) predikterar bäst negativa utfall i svensk population?
- Förbättras kort- och långtidskonsekvenserna för mamma och barn med dessa nya, lägre värden jämfört med våra riktlinjer idag?
- Är de nya riktlinjerna hälsoekonomiskt försvarbara i vår population?

Studien stöds av Svenskt nätverk för Nationella Kliniska Studier inom OB/Gyn (SNAKS) som utgör en underavdelning inom Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi (SFOG).

Projektplanen kommer att presenteras för SNAKS ([www.sfog.se](http://www.sfog.se)) i slutet på januari 2016 och förhoppningsvis kommer studien att kunna drivas med stöd via professionen. Vi kommer bland annat att använda det nya Graviditetsregistret i utvärderingen. Ju fler som deltar i studien desto snabbare får

vi studien utförd och ett bättre underlag för förändring.

## Tidsplan:

- Studien beräknas pågå ca 1 år.
- Januari 2016: projektplan, etikansökan
- Februari-april 2016: Frågan till kliniker, MHV-områden om deltagande
- Maj-juni: Information till deltagande kring studiestart
- Hösten 2016: Studiestart!

Välkommen att höra av er vid frågor och vi inom Styrgruppen (bifogar lista) hoppas Ni deltar- Vi är sannolikt det enda landet som kan göra detta på ett klokt och strukturerat sätt!

*Bästa Hälsningar via Styrgruppen  
Helena Fadl,  
Sektionsansvarig Obstetrik,  
ÖL, PhD, Kvinnokliniken,  
Universitetssjukhuset Örebro*

## STYRGRUPP Nov. 2015

**Örebro:** Helena Fadl, KK USÖ ÖL, PhD. Karin Hilden, Specialistläkare KK USÖ, doktorand Stefan Jansson, DL, PhD Erik Schwarcz, endokrinolog, docent. Ann-Christin Nilsson, MHV ÖL. David Simmons, endokrinolog och epidemiolog, Prof, University of Western Sidney och gästprofessor Örebro Universitet Scott Montgomery, professor, Epidemiologi. Anders Magnusson, Statistiker

**Malmö-Lund:** Kerstin Berntorp, endokrinolog, Adj. professor Claes Ignell, obstetriker, PhD Helena Strevens, obstetriker, Docent

**Göteborg:** Ulla-Britt Wennerholm, Obstetriker, Docent

**Stockholm:** Karin Axell, barnmorska, SöS. Carina Ursing,

endokrinolog, PhD, SöS. Martina Persson, PhD, pediatriker, KI Elisabeth Storck-Lindholm, PhD, MHÖL, Södersjukhuset

**Uppsala:** Anna-Karin Wikström, Docent, Obstetriker. Fredrik Ahlsson, Docent, pediatriker

**Umeå:** Margareta Persson, Universitetslektor, barnmorska

## Preliminär planering studieupplägg:

- Som studie design har cluster-randomisering (områdes/klinik-nivå) diskuterats i relation till sk "Stepped wedge" design vilket innebär randomisering av starttidpunkt (förändring till nya riktlinjerna).
- Behandlingsriktlinjer skall tas fram gemensamt i gruppen.
- Utfallsmått blir composite outcome: (sectio, LGA, Pre-eklamsi, skulderdystoci) som i HAPO och för långtidsuppföljning separata utfall för mamma och barn. Att beskriva incidenten är också ett utfallsmått.
- Antagandet att med tex den screening som finns i Skåne kommer de som kör IADPSG kriterier att få ca 15-20% diagnos i jämförelse med ca 2 % idag.
- Övrig screeningmodell som används ger sannolikt färre, ca 10%- i relation till 1 % idag.
- Antalsmässigt per region beror på förlossningstalen, de flesta kommer vara kostbehandlade och kräva resurser inom Primärvården/Mödrahälsovården.

Idag har följande kliniker preliminärt gett besked om deltagande: Skåne, Lund, Örebro, Uppsala, Göteborg, Södersjukhuset

*Nyhetsinfo 31 december 2015  
[www.red.diabetolognytt.se](http://www.red.diabetolognytt.se)*

# CVD Risk Increased With Early vs Late-Onset T2DM.

## The Lancet Endocr

The risk of developing nonfatal cardiovascular disease (CVD) is almost twice as high in patients who develop type 2 diabetes before the age of 40 compared with those who develop later-onset disease, although the risk is attenuated when adjusted for disease duration, a large cross-sectional survey from China indicates.

The study was published online December 15 in *The Lancet Diabetes Endocrinology*.

"The age of diagnosis for type 2 diabetes is falling globally, predominantly driven by the rising obesity rates," Soon Song, MD, Northern General Hospital, Sheffield, UK, who wrote an accompanying editorial, told *Medscape Medical News* in an email.

"Given the onset of type 2 diabetes at a young age, it is not surprising that CV complications occur at an earlier stage due to [the patients'] ... long exposure to an adverse atherogenic environment," she added.

"So once type 2 diabetes is diagnosed, adverse CV risk factors ... must be intensively treated to reduce CV complication risk." This includes lipid-lowering therapy and ensuring good glucose control, she noted.

### Study Used China's Largest Diabetes Database

Under lead author Xiaoxu Huo, PhD, Tianjin Medical University, China, investigators used China's largest diabetes database to com-

pare the risk of developing nonfatal CVD in early vs late-onset type 2 diabetes among residents of mainland China. The database is derived from the China National HbA1c Surveillance System (CNHSS).

A total of 630 hospitals participated in the study, including 12 primary care hospitals, 132 secondary care hospitals, and 486 tertiary care hospitals.

Overall, 222,773 patients were included in the analysis. The mean age of the cohort was 58.3 years and the mean duration of diabetes was 5.6 years. The mean age of patients who had early onset diabetes was 34 years compared with 55 years for those who developed diabetes later in life.

After adjustment for age and sex, early onset type 2 diabetes was associated with a 1.91 times greater risk of nonfatal CVD events (coronary heart disease and stroke) compared with late-onset disease.

The risk was attenuated at an odds ratio (OR) of 1.13 when adjusted for duration of disease, the authors add, but additional adjustment for other factors only slightly attenuated effect sizes.

"Patients with early onset type 2 diabetes had a significantly higher prevalence of nonfatal CVD at each age group at all levels of hospital," Dr Huo and colleagues observe.

And the authors point out that women with early onset type 2 diabetes were more susceptible to

CV complications than men, an observation that has been made in other studies of non-Chinese populations.

### Prevalence of Nonfatal CVD Events by Age Group in Early vs Late Onset Patients (all P < .001)

Investigators further tested the findings in a validation study — the 3B study — a cross-sectional, multicenter study of 25,454 outpatients with established type 2 diabetes recruited from at least 100 hospitals.

"Of 25,454 patients with type 2 diabetes, 5760 (23%) had nonfatal CVD," the authors note.

In total, 11% of the validation cohort was diagnosed with early onset diabetes, and among this group the risk of nonfatal CVD was 34% higher compared with late-onset diabetes. Again, however, after adjusting for diabetes duration the risk of nonfatal CVD was also attenuated in the validation cohort (OR, 0.94).

### Implications for Clinical Practice: Prevention of CVD, Early Treatment

Overall, poorer glycemic control and higher burden of atherogenic risk factors were reported in the early onset cohort compared with the late-onset cohort.

And the association of CV burden with early onset disease was consistent irrespective of the hospital setting, confirming that this adverse lifetime risk also applies to

### Prevalence of Nonfatal CVD Events by Age Group in Early vs Late Onset Patients (all P < .001)

| Age, years | CHD, early onset, % | CHD, late onset, % | Stroke, early onset, % | Stroke, late onset, % | CVD, early onset, % | CVD, late onset, % |
|------------|---------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|
| 40–44      | 4.6                 | 2.6                | 1.5                    | 0.6                   | 5.8                 | 2.9                |
| 55–59      | 21.3                | 9.0                | 9.4                    | 2.6                   | 26.7                | 10.9               |
| 60–64      | 29.6                | 11.3               | 13.2                   | 4.2                   | 35.7                | 14.2               |
| 65–69      | 28.4                | 13.3               | 10.1                   | 4.9                   | 37.6                | 16.5               |
| ≥ 70       | 42.7                | 22.1               | 14.6                   | 9.4                   | 50.0                | 27.5               |

patients with early onset diabetes who receive care in the community, a lower-risk group than patients treated in secondary and tertiary hospitals, observes Dr Song.

Intriguingly, the association between early onset type 2 diabetes and risk of CVD was mainly driven by patients with a body mass index (BMI) of less than 24 kg/m<sup>2</sup> in this study population, but as Dr Song explained, BMI does not reliably measure central obesity and it is the latter that is an important risk factor for type 2 diabetes. Additionally, overweight and obesity are defined at lower BMIs for Asians than whites.

In her editorial, Dr Song says these new results have several implications for clinical practice.

The findings "reinforce the importance of primary prevention of CVD in early onset type 2 diabetes. This patient population is a clinical priority in view of their substantially increased mortality after the first vascular event and the inadequate use of cardioprotective drugs in this population, especially in women."

Therefore, once type 2 diabetes has been diagnosed, aggressive risk-factor modification, notably lipid-lowering therapy, is mandatory.

The results also suggest that it would be more appropriate to assess lifetime rather than short-term (10-year) risk for future CV events in young patients with type 2 diabetes because "the life expectancies of these individuals will probably exceed the duration" of short-term risk assessment tools, she notes.

As she told Medscape Medical News, the best way to gauge lifetime risk in young patients with type 2 diabetes is to count how many adverse CV risk factors they have. "A very high proportion — about 80% — of young people with type 2 diabetes have at least two CV risk factors," she explained.

And in view of the increased lifetime CVD risk of type 2 diabetes across all care settings, awareness should be raised among primary care doctors in countries where such physicians manage the majority of patients with early onset type 2 diabetes, such as the United Kingdom, she stressed.

Finally, the service provision for the care of young people with diabetes, which has traditionally focused on type 1 diabetes, should place more emphasis on type 2 diabetes.

"This point is pertinent, with recent evidence showing higher risk of CV death in patients with early onset type 2 diabetes compared with those with type 1 diabetes with similar age of onset," she concludes.

The CNHSS study was funded by Novo Nordisk China and the 3B study by Merck Sharp & Dohme China. Dr Song had no competing interests to declare.

Lancet Diabetes Endocrinol. Published online December 15, 2015.

## ABSTRACT

<http://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587%2815%2900508-2.pdf>

## Background

The age of onset of type 2 diabetes is decreasing. Because non-Chinese patients with early-onset type 2 diabetes (defined here as diagnosis at <40 years) have increased risk of vascular complications, we investigated effects of early-onset versus late-onset type 2 diabetes on risk of non-fatal cardiovascular diseases in China.

## Methods

We did a cross-sectional survey using data from the China National HbA1c Surveillance System (CNHSS), including 222 773 Chinese patients with type 2 diabetes in 630 hospitals from 106

cities in 30 provinces of China in 2012. We documented demographic information and clinical profiles. Non-fatal cardiovascular disease was defined as non-fatal coronary heart disease or non-fatal stroke. Prevalence of non-fatal cardiovascular diseases was standardised to the Chinese population in 2011. We did logistic regression analysis to obtain odds ratios (ORs) for the risk of cardiovascular disease in patients with early-onset versus late-onset type 2 diabetes. Because the CNHSS did not contain patients on diet or lifestyle treatment alone, and did not capture information on smoking or lipid or antihypertensive treatment, we validated our findings in another dataset from a cross-sectional, multicentre observational study (the 3B study) of outpatients with type 2 diabetes to confirm that exclusion of patients with diet treatment only and non-adjustment for lipid-lowering and antihypertensive drugs did not introduce major biases in the main analysis.

## Findings

Of 222 773 patients recruited from April 1, 2012, to June 30, 2012, 24 316 (11%) had non-fatal cardiovascular disease. Patients with early-onset diabetes had a higher age-adjusted prevalence of non-fatal cardiovascular disease than did patients with late-onset diabetes (11.1% vs 4.9%;  $p < 0.0001$ ). After adjustment for age and sex, patients with early-onset type 2 diabetes had higher risk of non-fatal cardiovascular disease than did those with late-onset type 2 diabetes (OR 1.91, 95% CI 1.81–2.02). Adjustment for duration of diabetes greatly attenuated the effect size for risk of non-fatal cardiovascular disease (1.13, 1.06–1.20). Results of the validation study showed that exclusion of patients with diet only and non-adjustment for lipid-lowering and antihypertensive

drugs resulted in marginal changes in ORs for risk of non-fatal cardiovascular disease in patients with early-onset versus late-onset type 2 diabetes. Early-onset type 2 diabetes remained associated with increased risk of cardiovascular disease, attributable to longer duration of diabetes.

### Interpretation

Chinese patients with early-onset type 2 diabetes are at increased risk of non-fatal cardiovascular disease, mostly attributable to longer duration of diabetes.

### EDITORIAL

<http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587%2815%2900390-3/abstract>

*Nyhetsinfo 30 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## ADA's 2016 New Standards of Care Focus on Individualization. Diab Care Jan 2016

The American Diabetes Association's 2016 Standards of Medical Care contains some hard new recommendations, within an overall shift in focus toward more individualized care and shared decision making.

New in 2016 are evidence-based recommendations advising consideration of: aspirin therapy for women aged 50 and older (a change from women >60 previously); antiplatelet use in patients younger than 50 with multiple risk factors; and the addition of ezetimibe (Zetia, Merck) to moderate-intensity statin therapy in select patients with diabetes, based on the recent IMPROVE-IT trial.

Also newly added are recommendations on tailoring treatment for vulnerable populations with diabetes, such as those with food insecurity, HIV infection, mental illness, and socioeconomic disparities, and encouragement of the use of new technology such as apps and text messaging to enhance lifestyle modification in those at risk for diabetes.

And a new section on obesity — covering lifestyle modification, pharmacologic management, and bariatric surgery — has been added, while the section on older adults was expanded to provide further nuance in terms of treatment individualization, as well as care in nursing facilities and end-

of-life considerations.

The annual update, Standards of Medical Care in Diabetes — 2016, was published online December 22, 2015 as a supplement to the January 2016 issue of Diabetes Care, by the ADA's 12-member professional practice committee.

### A Fundamental Shift to a Patient-Centered Focus

Throughout the entire document, there is a new emphasis on individual patient circumstances, needs, and desires, ADA chief scientific and medical officer Robert E Ratner, MD told Medscape Medical News.

"The tone we've taken here is moving much more toward patient-centeredness. We focus on shared decision making, vulnerable populations, and setting goals that meet the needs of the individual. That's really a fundamental shift."

To that end, the very first chapter addresses strategies for improving care, including "a patient-centered communication style," with treatment decisions "tailored to individual patient preferences, prognosis, and comorbidities." Care should be aligned with components of the chronic care model, which includes modules such as the patient-centered medical home and incentives for the provision of appropriate and high-quality care.

"We're beginning to move in

a direction where we'll be able to analyze the data coming out of patient-centered medical homes and accountable-care organizations on how healthcare delivery is really impacting outcomes. We're setting the groundwork," Dr Ratner commented.

### Tailoring HbA<sub>1c</sub> and BP Targets

As in previous years and in keeping with the focus on individualization, the document continues to state that an HbA<sub>1c</sub> level less than 52 mmol/mol is "a reasonable HbA<sub>1c</sub> goal for many nonpregnant adults" but that more stringent goals such as less than 48 mmol/mol may be appropriate for selected patients who can achieve it without significant hypoglycemia, while looser targets such as less than 60 mmol/mol many be appropriate for those with severe hypoglycemia or limited life expectancy.

A general target of less than HbA<sub>1c</sub> 56 mmol/mol is advised for children with type 1 diabetes, first recommended in 2014.

Regarding blood pressure, the ADA continues to advise lowering to less than 140 mm Hg systolic and 90 mm Hg diastolic in people with diabetes.

That guidance, first published in the 2013 Standards to align with the then newly released JNC8, has recently been called

into question with new data from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) showing that a systolic target of less than 120 mm Hg might improve cardiovascular outcomes.

The new document mentions SPRINT but also notes that patients with diabetes were excluded. "So, whether those cut-offs are appropriate for diabetes remains to be seen. But we felt it was an important enough trial, and there were some suggestive data in the past that lower levels were important, that we wanted to get that in," Dr Ratner explained.

### Other 2016 Changes

There are also some language changes for 2016. The word **diabetic** will no longer be used by the ADA when referring to people with diabetes, signifying that "We're not treating a disease. We're treating a patient," Dr Ratner said.

"Diabetic" will still be used as an adjective, however, as in the case of another new term, "diabetic kidney disease," which replaces "nephropathy."

This comes from nephrologists, who aim to differentiate diabetes-related kidney disease from

other causes of nephropathy. In fact, "DKD" is now a standard term in the nephrology literature, Dr Ratner noted.

Another linguistic shift is the use of "atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)" as a more specific term than simple "CVD."

### Also new for 2016:

- A revision in the discussion of diagnostic tests to make it clear that no one test is preferred over another.
- Following the 2015 US Preventive Services Task Force guidance, a recommendation to screen all adults for dysglycemia beginning at age 45 years, regardless of weight.
- Because of the increasing longevity of adults with type 1 diabetes, the ADA has called for continued access to insulin pumps and continuous glucose monitoring after they turn 65 years of age and become Medicare beneficiaries.
- Guidance was added on the use of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents for the treatment of center-involved diabetic macular edema.
- The scope of the section on

children and adolescents was broadened, with new recommendations for obtaining a fasting lipid profile in children starting at age 10 years.

- For women of childbearing age, there is a new recommendation emphasizing the importance of discussing family planning with those who have preexisting diabetes and specific advice on pregestational diabetes, gestational diabetes, and diabetes management in pregnancy.
- The section on diabetes care in the hospital was made more focused, with a newly added table on basal and bolus dosing recommendations for enteral and parenteral feedings.
- Sections on diabetes care in schools and in day care were separated, to reflect significant differences in diabetes care between the two settings.

Diabetes Care. Published online December 22, 2015. Article [http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1)

*Nyhetsinfo 26 december 2015*  
*www.red DiabetologNytt*

## Real-World Severe Hypoglycemia in Diabetics Exceeds Trial Rates. Diab Care

Real-world rates of severe hypoglycemia among certain subgroups of patients with diabetes are considerably higher than those seen in randomized clinical trials, a new analysis shows.

The findings were published online December 17 in *Diabetes Care* by Ram D Pathak, MD, an endocrinologist at the Marshfield Clinic, Marshfield, Wisconsin and the University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison, and colleagues.

Using electronic health records for an insured cohort of nearly one million adults with diabetes seen during 2005–2011, the majority of which was type 2 diabetes, the authors found rates of severe hypoglycemia requiring medical intervention of 1.4 to 1.6 per 100 person-years.

This is in contrast to the 0.3 to 1.0 rates seen in the standard-care arms of randomized clinical trials such as Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

(ACCORD), Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), and Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention (ORIGIN).

Rates of severe hypoglycemia were particularly high among older patients and those with chronic kidney disease, congestive heart failure, cardiovascular disease, depression, and higher HbA1c levels. Severe hypoglycemia was also

more common among patients taking insulin, insulin secretagogues, and beta-blockers.

"Strategies that reduce the risk of hypoglycemia in high-risk patients are needed....These data can inform the development of clinical management strategies to more effectively reduce the occurrence of severe hypoglycemia in community-treated patients," Dr Pathak and colleagues write.

Asked to comment, Kasia J Lipska, MD, an endocrinologist at Yale University, New Haven, Connecticut, who has studied hypoglycemia in the elderly, told Medscape Medical News, "The rates of severe hypoglycemia are usually much lower in randomized clinical trials than in real-world populations. That's most likely because patients recruited for clinical trials are typically healthier and less likely to experience hypoglycemia compared with the complex patients we see in clinical practice."

She added, "I worry that clinicians underestimate the risk of hypoglycemia among people with type 2 diabetes and the impact it has on people's lives."

### Severe Hypoglycemia Rises With Comorbidities

The investigators used 2005–2011 figures for 917,440 adult patients with diabetes from the Surveillance, Prevention, and Management of Diabetes Mellitus (SUPREME-DM) DataLink, the second-largest insured diabetes patient cohort with data from electronic health records in the United States (after the Veterans Administration).

The database doesn't distinguish between type 1 and type 2 diabetes, with the latter presumed to account for about 95% of the total. The prevalence of comorbidities ranged from 4.9% with congestive heart failure to 18.7% for cardiovascular disease.

Severe hypoglycemia was defi-

ned by primary or secondary hypoglycemia-related ICD-9 codes from an emergency-department visit or inpatient stay. Annual rates of severe hypoglycemia ranged from 1.59 per 100 person-years in 2006 to 1.37/100 person-years in 2010, with no significant trend by year and no difference by sex ( $P = .15$ ).

Severe hypoglycemia was most common in both the younger and older age groups, ranging from 1.06 to 1.35/100 person-years among those aged 20 to 44 and from 2.34 to 2.90/100 person-years among those aged 75 and older.

Rates in the youngest age group (20–44) were higher than those among the 45- to 64-year-olds (0.93–1.02), likely reflecting a higher prevalence of type 1 diabetes in this younger group, the authors note. Individuals with chronic kidney disease, congestive heart failure, and/or cardiovascular disease had between four and eight times greater rates of severe hypoglycemia than did those with diabetes but without those comorbidities ( $P < .001$  for all).

In addition, patients with depression at study entry had an approximately 50% greater risk for severe hypoglycemia compared with those who were not depressed ( $P < .001$ ).

Patients with two or more episodes of severe hypoglycemia per year tended to have more comorbidities than did those with one or fewer episodes of severe hypoglycemia.

### Higher HbA<sub>1c</sub>, Beta-blocker Use Also Associated With Hypoglycemia

Patients with higher HbA<sub>1c</sub> levels also had higher rates of severe hypoglycemia ( $P < .01$ ), ranging from 0.86 to 1.20 per 100 person-years with HbA<sub>1c</sub> levels below 7% to 2.44 to 2.77 per 100 person-years for HbA<sub>1c</sub> of 9% or higher.

This may seem surprising, but

there are several possible explanations, Dr Lipska noted.

For one, the HbA<sub>1c</sub> value preceded the hypoglycemia, which may have resulted from treatment intensification. Second, glycemic variability may be higher among those in poor control, predisposing them to extremes in both directions. Thirdly, intermittent compliance with glucose-lowering therapy could contribute to both poor control and hypoglycemia.

"Looking at subsequent trajectories of glucose control may provide more information going forward," she said.

Not surprisingly, patients filling prescriptions for insulin had the highest rates of severe hypoglycemia, 10- to 12-fold greater than those on nonsecretagogue glucose-lowering drugs and three to five times higher than those on secretagogues (eg, sulfonylureas).

Beta-blocker usage was also significantly associated with severe hypoglycemia, with rates of 1.65 to 3.29/100 person-years vs 1.23 to 1.45/100 person-years for nonusers ( $P < .001$ ).

Beta-blockers can suppress the symptoms of hypoglycemia, but a previous analysis found no increased risk of hypoglycemia with cardioselective beta-blocker usage. Beta-blocker type was not assessed in the current study, but confounding by comorbidities is likely, Dr Pathak and colleagues note.

"Treating physicians may need to take beta-blocker therapy into consideration when selecting glucose-lowering therapy and the HbA<sub>1c</sub> target. For many patients with diabetes and CVD, hypoglycemia concerns related to beta-blockers may be outweighed by their cardiovascular benefits," they write.

### Better Surveillance Systems Needed for Hypoglycemia

Ascertaining hypoglycemia using claims or EHR data is very dif-

ficult, Dr Lipska pointed out, adding, "This is something that I think needs urgent attention. Hypoglycemia is common, dangerous, and potentially avoidable, but we have no systems of surveillance for hypoglycemia."

She praised the investigators for "a great job compiling multiple sources of data and using a list of potential ICD-9 codes for hypoglycemia," but she noted that information about events occurring outside the hospital system is still missing.

And she said that by capturing hypoglycemic events that occurred during hospital stays, "we can't easily attribute them to ambulatory management of diabetes. Interventions to reduce inpatient hypoglycemia will need to differ from those targeting hypoglycemia in the outpatient setting, so looking at these events separately might be helpful as well."

This project was supported by the Agency for Healthcare Research and Quality. Dr Pathak has no relevant financial relationships; disclosures for the coauthors are listed in the article. Dr Lipska has no relevant financial relationships.

Diabetes Care. Published online December 17, 2015.

From <http://www.medscape.com/Abstract>

## Severe Hypoglycemia Requiring Medical Intervention in a Large Cohort of Adults With Diabetes Receiving Care in U.S. Integrated Health Care Delivery Systems: 2005–2011. Abstract

### OBJECTIVE

Appropriate glycemic control is fundamental to diabetes care, but aggressive glucose targets and intensive therapy may unintentionally increase episodes of hypoglycemia. We quantified the burden of severe hypoglycemia requiring medical intervention in a well-defined population of insured individuals with diabetes receiving care in integrated health care delivery systems across the U.S.

### RESEARCH DESIGN AND METHODS

This observational cohort study included 917,440 adults with diabetes receiving care during 2005 to 2011 at participating Surveillance, PREvention, and Management of Diabetes Mellitus (SUPREME-DM) network sites. Severe hypoglycemia rates were based on any occurrence of hypoglycemia-related ICD-9 codes from emergency department or inpatient medical encounters and reported overall and by age, sex, comorbidity status, antecedent A1C level, and medication use.

### RESULTS

Annual rates of severe hypoglycemia ranged from 1.4 to 1.6 events per 100 person-years. Rates of severe hypoglycemia were higher among those with older age, chronic kidney disease, congestive heart failure, cardiovascular disease, depression, higher A1C levels, and in users of insulin, insulin secretagogues, or  $\beta$ -blockers ( $P < 0.001$  for all). Changes in severe hypoglycemia occurrence over time were not clinically significant in the cohort as a whole but were observed in subgroups of individuals with chronic kidney disease, congestive heart failure, and cardiovascular disease.

### CONCLUSIONS

Risk of severe hypoglycemia in clinical settings is considerably higher in identifiable patient subgroups than in randomized controlled trials. Strategies that reduce the risk of hypoglycemia in high-risk patients are needed.

*Nyhetsinfo 23 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Adults with type 1 diabetes plus celiac disease at increased risk for thyroid disease. Swedish study, Diab Care

Celiac disease confers added risk for autoimmune thyroid disease in adults with type 1 diabetes, according to research in Diabetes Care.

In a population-based cohort study, Matthew Kurien, MD, MRCP, of the department of gastroenterology at Royal Hallamshire Hospital in Sheffield, United Kingdom, and colleagues

analyzed data from Swedish National Patient Register between 1964 and 2009.

Researchers identified all patients with a diagnosis of type 1 diabetes before age 31 years ( $n = 42,539$ ); small intestinal biopsy reports showing villous atrophy were used to identify type 1 diabetes patients with celiac disease

between 1969 and 2008 ( $n = 947$ ; 55.1% women; mean age of celiac disease diagnosis, 12 years). Researchers then selected up to five type 1 diabetes patients as controls for each patient with both type 1 diabetes and celiac disease, matched for age, sex and birth year ( $n = 4,584$ ; 54.5% women). Researchers used Cox regression analysis to

calculate HRs for future thyroid disease, with celiac disease as a time-dependent variable.

During a mean 13 years of follow-up, 90 patients in the group with both type 1 diabetes and celiac disease developed autoimmune thyroid disease (hypothyroid or hyperthyroid); mean age at thyroid disease diagnosis was 25 years. Overall, 10.8% of patients in the type 1 diabetes and celiac disease group were diagnosed with thyroid disease at some stage of life vs. 7.2% of patients with type 1 diabetes but no celiac disease.

Patients with both type 1 diabetes and celiac disease were at an increased risk for hypothyreosis (HR = 1.66; 95% CI, 1.3-2.12) and hyperthyreosis (HR = 1.71; 95% CI, 0.95-3.11). The RR for thyroid disease in patients with both type 1 diabetes and celiac disease was 1.67 (95% CI, 1.32-2.11).

In addition, the highest risk estimates for developing thyroid disease were observed in the first calendar period of the study (between 1964-1975), which researchers attributed to poor screening for thyroid disease in those

with type 1 diabetes at the time.

“Importantly, the highest risks were seen after > 10 years with [celiac disease], suggesting that long-term double autoimmunity is a risk factor for [autoimmune thyroid disease],” the researchers wrote. Disclosure: The researchers report no relevant financial disclosures.

From <http://www.healio.com>

*Nyhetsinfo 23 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## CGM-Debatt: ”Ska det verkligen behövas en kamp för att uppnå jämlik diabetesvård?”

Vi från Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård, SFSD, konstaterar att barn och vuxna som lever med en livshotande sjukdom måste bedriva kampanjer för att överleva. Barndiabeteskampanjen i Dalarna är ett exempel. Det verkar vara svårt att få till en bra dialog med politiker i frågan. Vi frågar oss varför?

Diabetes typ-1 är en sjukdom som karakteriseras av avsaknad av egenproduktion av insulin. Insulin är livsnödvändigt hormon för att blodsockret ska tillföras som energi till cellen. En person med denna sjukdom dör om inte insulin tillförs och om för mycket insulin ges uppkommer för lågt blodsocker vilket kan leda till medvetslöshet. Balansen mellan blodsockrets nivå och insulindos måste hanteras av den som har sjukdomen. Det är något som annars sköts automatiskt av våra kroppars fantastiska fysiologi. Barn som lever med sjukdomen är en extra sårbar grupp. Barn är barn och de behöver stöd av vuxna i hemmet och i skolan. Den tuffare regeltolkningen av tillfällig föräldrapenning som Försäkringskassan gör medför att föräldrapenning inte beviljas när barnet börjar i förskoleklass eller byter

skola och föräldrarna behöver lära upp personalen säger Eva Örtqvist, barndiabetisläkare vid Karolinska institutet på Diabetesförbundets hemsida. Vi ställer oss frågan ska ett barn behöva dö under skoltid innan konkreta åtgärder vidtas?

Under senare tid har flertalet debattartiklar publicerats gällande hjälpmedel som underlättar korrigering av blodsockret. Den nya tekniken innebär att individen inte behöver sticka sig i fingret för att mäta blodsockret vilket underlättar livet betydligt, både på kort och på lång sikt. Om blodsockret kan hållas på en bra nivå minskar risken för komplikationer till sjukdomen och att dö i förtid.

Nyligen fattade Region Kronoberg beslutet att erbjuda samtliga personer med typ-1 diabetes kontinuerliga blodsockermätare. Charlotte Svanberg, ordförande i hälso- och sjukvårdsnämnden menar att det leder till ett bättre liv, men att det även leder till ekonomiska vinster. Ett framgångsrikt exempel från användandet av kontinuerlig blodsockermätning från Sahlgrenska sjukhuset har nyligen publicerats i DiabetologNytt (17 december):

”Hos individer med typ 1 dia-

betes och bristande metabol (blodsocker) kontroll ser vi i ’Aktiv med diabetes’ (projekt) en markant förbättring av HbA1c (blodsockret de senaste 12 veckorna) under uppföljningstiden. Vår bedömning är att ett strukturerat arbetssätt med att identifiera riskpatienter, tillgång till kontinuerlig glukosmätning och hela diabetesteamets arbete tillsammans med individen förklarar denna framgång. Tekniken med kontinuerlig glukosmätning som visar glukoskurvor och trendpilar om vart blodsockret är på väg ger patienten ökad momentan förståelse för hur t ex mat, stress och fysisk aktivitet påverkar blodsockret och gör det lättare att dosera insulin. Nerladdningen av data och analys av kurvor över tid ger ytterligare kunskap och ökad förståelse vilket underlättar livet för individen med typ 1 diabetes”.

Svensk förening för sjuksköterskor i Diabetesvård gläds över dessa resultat. Men, hur kan politiker på samtliga nivåer bara sitta och se på när ojämlik diabetesvård är ett faktum i vårt land. Eller gäller inte principen jämlik vård för diabetesvården? Ett konkret exempel på väg mot en jämlik vård är att alla som har typ 1-diabetes

oavsett ålder, får tillgång till kontinuerliga blodsockermätare. Det kan inte vara ekonomiska skäl att någon nekas. Handen på hjärtat: ska det verkligen behövas en diabeteskamp för att nå en jämlik diabetesvård? Räcker det inte att

dessas människor tar hand om sin sjukdom så att de inte dör?

*Ingela Bredenberg (Ordförande)  
Lena Insulander (Vice Ordförande)  
Agneta Lindberg,  
Janeth Leksell, Svensk Förening*

*för sjuksköterskor  
i Diabetesvård (SFSD)  
Från Dalademokraten*

*Nyhetsinfo 23 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Mobilapp ska göra vården mer tillgänglig för unga med diabetes

Akademiska sjukhuset har öppnat Sveriges första virtuella diabetesmottagning för unga med typ 1-diabetes. Syftet är att patienterna ska kunna ha tätare kontakt med vården på ett sätt och på tider som passar dem. Resultatet från en genomförd pilotstudie visar att patienterna upplever bättre hälsa och har större koll på sina blodsockervärden. Nu stärks online-mottagningen med en stödjande mobilapp.

Erfarenheten inom svensk diabetesvård och från diabetesvården på Akademiska sjukhuset är att tätare kontakt med sjukvården sänker långtidsblodsockret. Tätare besök på plats har dock sitt pris för patienten i form av transporter och frånvaro från skola eller arbete

– Grundtanken med online-mottagning är att det ska blir lättare för unga med diabetes att nå sin diabetesmottagning. Virtuella möten är ett komplement till andra insatser mellan besöken på diabetesmottagningen. En fördel är att medicineringsnibbarna kan justeras vid behov. Med flexibla lösningar kan patienten få snabb hjälp när det behövs, säger Johan Fischier, diabetessjuksköterska på Akademiska sjukhuset.

Mobilapp, diabetes dialog, som börjar implementeras i december, är ett exempel på e-hälsosatsningar och personcentrerad vård på

Akademiska sjukhuset, som syftar till att göra vården mer tillgänglig. Diabetes dialog har tagits fram i ett samarbete med unga patienter och personalen på diabetesmottagningen. Typ 1-diabetes är ett av sjukhusets spjutspetsområden ett så kallat centre of excellence och 2014 fick också diabetesvården ett prestigefullt pris för sitt systematiska kvalitetsarbete.

Parallellt med införandet av den virtuella mottagningen pågår en utvärdering av en ny ersättningsmodell som stimulerar användningen av ny teknik och förebyggande insatser. Modellen Health Impact Bonds bygger på att investeringar görs för att nå mål inom preventivt arbete.

– På diabetesmottagning har vi satt ett antal mätbara mål för de unga patienterna och pilotstudien visar att dessa kunnat nås via ökad användning av e-hälsa säger Christina Wass projektkoordinator inom Innovation Akademiska på Akademiska sjukhuset.

Projektet drivs i samarbete med forskare på Uppsala universitet och företag och tanken är att resultaten ska kunna användas som underlag för andra innovationsprojekt inom E-vård.

*Johan Fischier,  
diabetessjuksköterska*

*Christina Wass,  
projektkoordinator,  
Innovation Akademiska*

FAKTA: Projektet InnoCent – ny ersättningsmodell som gynnar innovationer

- En ny ersättningsmodell som stimulerar användningen av ny teknik och förebyggande insatser.
- Har drivits som pilotprojekt inom Innovation Akademiska 2014-2015 med finansiering från Vinnova.
- Projektet har utvärderats och i konkurrens fått fortsatt finansiering från Vinnova för implementering och för att sprida resultatet till flera verksamheter under 2016.

Akademiska sjukhuset är ett av landets ledande universitetssjukhus med många olika roller – länssjukhus, specialistsjukhus, utbildnings- och forskningssjukhus. Den kliniska forskningen sker i nära samarbete med fakulteten för medicin och farmaci vid Uppsala universitet.

*Nyhetsinfo 11  
november 2015  
www.red.DiabetologNytt*



# Stor studie bekräftar typ 2 diabetesmedels säkerhet, ELIXA

Ny studie visar att GLP1-analogen lixisenatid inte ökar risken för hjärt-kärlhändelser och inte heller medför någon risk för bukspottskörtelinflammation. Studien stärker positionen för denna typ av läkemedel, menar kardiologiprofessorn Lars Rydén, skriver Amina Manzoor [www.dagensmedicin.se](http://www.dagensmedicin.se)

Sedan 2008 har de amerikanska och europeiska läkemedelsmyndigheterna krävt säkerhetsstudier för att visa att nya diabetesläkemedel leder till fler hjärt-kärlsjukhändelser, vilket några tidigare studier antytt. Nu publiceras den första säkerhetsstudien på en GLP1-analog, lixisenatid, i New England Journal of Medicine.

Studien visar att lixisenatid inte ökar risken hos personer med typ 2-diabetes med högre benägenhet för hjärt-kärlsjukdom.

– Det är en stor, mycket väl genomförd och noggrant analyserad studie som stärker positionen för den aktuella GLP1-analogen ur säkerhetssynpunkt. Man hade hoppats på en minskning av hjärt-kärlhändelser, men behandling med den lixisenatid medförde inga sådana fördelar. Sådana här stora studier är väsentliga eftersom de vidgar säkerhetsaspekterna för den här typen av läkemedel som har många fördelar för vissa patienter, säger Lars Rydén, senior professor i kardiologi vid Karolinska institutet och fortsätter:

– Djurexperimentella studier har antytt att GLP1-analogerna skulle kunna ha en del fördelar vad avser hjärtats funktion, men de förhoppningarna har inte infriats. Skillnaden i blodsockersänkning mellan studiens två patientgrupper var förhållandevis liten. Om läkemedlet skulle ha påvisat en minskad risk för hjärt-kärlhändelser måste det därför vara på grund av någon annan egenskap än den

blodsockersänkande effekten, säger Lars Rydén.

I studien ingick 6 068 personer med typ 2-diabetes som alla haft ett akut koronart syndrom. Utöver vanlig vård fick de antingen lixisenatid eller placebo. Under uppföljningstiden, som i snitt var 25 månader, drabbades 13,4 procent av personerna som fick lixisenatid av någon hjärt-kärlhändelse jämfört med 13,2 av de som fick placebo. Förekomsten av misstänkta biverkningar var inte högre för lixisenatid jämfört med placebo. Det är betryggande, anser Lars Rydén. Studien är finansierad av Sanofi som marknadsför lixisenatid under namnet Lyxumia.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1509255>

Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary

## Abstract

### Background

Cardiovascular morbidity and mortality are higher among patients with type 2 diabetes, particularly those with concomitant cardiovascular diseases, than in most other populations. We assessed the effects of lixisenatide, a glucagon-like peptide 1–receptor agonist, on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes who had had a recent acute coronary event.

### Methods

We randomly assigned patients with type 2 diabetes who had had a myocardial infarction or who had been hospitalized for unstable angina within the previous 180 days to receive lixisenatide or placebo in addition to locally determined standards of care. The trial was designed with adequate statistical power to assess whether lixisenatide was noninferior as well as superior to placebo, as defined by an upper

boundary of the 95% confidence interval for the hazard ratio of less than 1.3 and 1.0, respectively, for the primary composite end point of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, or hospitalization for unstable angina.

## Results

The 6068 patients who underwent randomization were followed for a median of 25 months. A primary end-point event occurred in 406 patients (13.4%) in the lixisenatide group and in 399 (13.2%) in the placebo group (hazard ratio, 1.02; 95% confidence interval [CI], 0.89 to 1.17), which showed the noninferiority of lixisenatide to placebo ( $P < 0.001$ ) but did not show superiority ( $P = 0.81$ ). There were no significant between-group differences in the rate of hospitalization for heart failure (hazard ratio in the lixisenatide group, 0.96; 95% CI, 0.75 to 1.23) or the rate of death (hazard ratio, 0.94; 95% CI, 0.78 to 1.13). Lixisenatide was not associated with a higher rate of serious adverse events or severe hypoglycemia, pancreatitis, pancreatic neoplasms, or allergic reactions than was placebo.

## Conclusions

In patients with type 2 diabetes and a recent acute coronary syndrome, the addition of lixisenatide to usual care did not significantly alter the rate of major cardiovascular events or other serious adverse events. (Funded by Sanofi; ELIXA ClinicalTrials.gov number, NCT01147250.)

*Nyhetsinfo 25 september 2015  
[www.red.DiabetologNytt](http://www.red.DiabetologNytt)*

## Waran and SU Are a Bad Combo. BMJ

Together, warfarin and sulfonylureas raise risk of hospitalization, study shows

Taking the blood thinner warfarin at the same time as certain diabetes drugs increases the risk of hospitalization, a new study warns.

Researchers analyzed data from nearly 466,000 Medicare patients. They found that those who took warfarin along with the diabetes drugs glipizide or glimepiride -- also known as sulfonylureas -- had a 22 percent increased risk of making an emergency room visit or being hospitalized for low blood sugar (hypoglycemia).

While doctors are warned about potential interaction between the drugs, there has been little actual data, said study author John Romely, an associate professor at the University of Southern California Center for Health Policy and Economics and School of Public Policy.

"Until now, no one had really studied the interactions between them," he said in a university news release.

The risk was especially high for men aged 65 to 74, according to the study published Dec. 7 in the



journal BMJ.

Of the approximately 100,000 older Americans hospitalized each year for medication-related problems, 40 percent are for reactions to warfarin or diabetes drugs, the researchers said.

Warfarin can intensify the effects of the diabetes drugs and cause blood sugar levels to crash. Patients with low blood sugar may appear drunk, lightheaded or confused, and are at risk of falling, Romely said.

"An interaction can occur that has clinical significance, so providers need to be aware in order to prevent a low blood sugar issue from occurring," study co-author Anne Peters, a professor in the USC School of Medicine, said in the news release.

"Sometimes this means having

the patient monitor their blood sugar levels more often," she added. "There are many ways to deal with the issue if one is forewarned."

There is no need for pharmacists to change patient instructions, the researchers added.

"What it does require is for pharmacists and other clinicians to be more vigilant when a sulfonylurea is added to a regimen that includes warfarin, as well as when a patient who is taking both has a change in their medical status," study co-author Bradley Williams, a professor in the School of Pharmacy and School of Gerontology, said in the news release.

### More information

The U.S. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases has more about hypoglycemia.

SOURCE: University of Southern California, news release, Dec. 7, 2015

From <http://consumer.healthday.com/>

*Nyhetsinfo 11 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Stigande HbA1c vid typ 2 diabetes 2015. NDR

Den långsiktiga blodsockerkontrollen för landets typ 1 diabetes patienter fortsätter att bli bättre.

Men vid typ 2 diabetes kan den positiva trenden vara bruten, enligt preliminära data från NDR, enligt [www.dagensmedicin.se](http://www.dagensmedicin.se) Carl-Magnus Hake.

- När det gäller typ 1 diabetes pågår det många projekt i landet som fokuserar på de patienter som har högst HbA1c. Det kan vara en förklaring till den goda trenden, fortsätter registerhållare Soffia Gudbjörnsdottir.

### Ett ihärdigt arbete

Under flera år fram till 2012 steg snittvärdet för HbA1c för landets diabetespatienter, men sedan vek trenden ner två år i rad. Nu tycks den trenden alltså vara bruten när det gäller typ 2 diabetes. För år 2015 ser snittvärdet ut att hamna på 54,4 mmol/mol, jämfört med 54,0 jämfört med år 2014.

- Det är inte en stor förändring och det kan mycket väl handla om en naturlig variation. Samtidigt måste vi hålla ögonen på den. Vi vill inte att kurvan ska fortsätta

uppåt. Behandling av blodsocker är ett ihärdigt arbete, där patienten måste få stöd för egenvård och livsstilsförändringar, säger Soffia Gudbjörnsdottir

*Nyhetsinfo 9 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Risk factors for DKA when using SGLT2-inhibitors. FDA

FDA Adds New Warnings on SGLT2 Inhibitors. Calls attention to normo-glycemic ketoacidosis. The FDA said Friday that SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) inhibitors such as empagliflozin (Jardiance), dapagliflozin (Farxiga), and canagliflozin (Invokana) will need new warnings on the risks of ketoacidosis, urinary tract infections, and other serious illnesses. More than 70 cases of ketoacidosis have been reported to the agency, as well as 19 "life-threatening" cases of urosepsis and pyelonephritis, according to an FDA drug safety communication.

The 19 cases of serious urinary tract infections occurred only in patients treated with canagliflozin or dapagliflozin, although the FDA stopped short of saying that empagliflozin was free of such risk. Although none were fatal, four patients needed intensive care treatment and all were hospitalized. No data were available on patients'

prior history of urinary infections, and the review did not identify other factors that might predispose patients to such infections. The SGLT2 inhibitor class of agents is used to treat type 2 diabetes. The drugs cause glucose to be excreted in the urine, lowering blood levels.

The agency had issued a previous warning in May about ketoacidosis with these drugs, which also include combination products such as Invokamet, Xigduo, Synjardy, and Glyxambi in which metformin or linagliptin are added.

Review of the adverse event reports disclosed that the median time between the start of SGLT2 inhibitor therapy and onset of ketoacidosis was 43 days (range 1 day to 1 year). Drug dose did not seem to be related to the risk of ketoacidosis, the agency said.

**However, the review did identify some other potential risk factors. These included:**

- Infection

- Low carbohydrate diet or reduction in overall caloric intake
- Reduction or discontinuation of insulin therapy
- Discontinuing an oral insulin secretagogue
- Alcohol use

The FDA recommended that physicians consider these risk factors before prescribing SGLT2 inhibitors and that patients taking these agents and complaining of symptoms consistent with ketoacidosis be formally evaluated. The agency also said that the drugs should be stopped if ketoacidosis is suspected.

And, when patients on these drugs have risk factors known to increase risk of ketoacidosis — such as prolonged fasting because of surgery or acute illness — clinicians should consider monitoring the patients closely or stopping the drugs altogether. *Se också sid 54.*

*Nyhetsinfo 7 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Forskning med 38% minskad dödlighet med SGLT2-hämmare Empa vid T2DM prisas - en av de 5 största forskningsnyheterna 2015. Dagens Medicin

Det blodsockersänkande läkemedlet Jardiance som minskar risken för att patienter med typ 2-diabetes ska drabbas av 38% mindre död på grund av hjärt-kärlsjukdom har av tidningen Dagens Medicin utsetts till den femte viktigaste forskningsnyheten 2015.

Läkemedlet är det första av moderna diabetesläkemedel för vilket denna effekt har kunnat dokumenteras. Därför väckte resultaten från en stor studie (EMPA-REG OUTCOME) med över

7 000 deltagare stor uppmärksamhet då de presenterades vid en internationell diabeteskongress i Stockholm i september. Även risken för sjukhusinläggning på

grund av hjärtsvikt minskade, liksom död oavsett orsak.

– Vi är mycket stolta över denna utmärkelse. Cirka hälften av alla dödsfall hos personer med typ 2-diabetes beror på hjärt-kärlkomplikationer. Därför är resultatet från EMPA-REG Outcomestudien så viktigt, säger Charlotte Luderowski, medicinskt ansvarig inom diabetes på Boehringer Ingelheim. Studien publicerades i N Engl J med 2015;373;2117-2118.

Av övriga 10 stora forskningsnyheter enligt Dagens Medicin nämns som nr 7 "Lägre blodtrycksmål snart på gång?" utifrån Sprint studien N Engl J Med 2015;373;2103-2116 där

patienter med hög kardiovaskulär risk lottades till mer intensiv behandling och då fick de bättre överlevnad och lägre risk för ny hjärtkärlsjukdom.

Bland forskningsnyheter utan inbördes placering, 5 bubblare, nämns att "Kolesterolsänkning spelar verkligen roll" och man refererar N Engl J med 2015;372;2387-2397 Improve-it studien. Resultaten visade att tillägg av ezetimib till sedvanlig statinbehandling minskade antalet hjärt-kärlhändelser hos patienter med etablerad kranskärlssjukdom.

*Nyhetsinfo 15 december 2015  
www.red.DiabetologNytt*

# Fettvävens uppbyggnad under graviditet kan avslöja risken för typ 2-diabetes. Avhandling Henrik Svensson, Göteborg

Hos normalviktiga gravida kvinnor fylls fett på i de fettceller som redan finns, medan det hos kvinnor med fetma i stället bildas nya fettceller under graviditeten. Fettvävens uppbyggnad är kopplad till den blivande mammans insulinresistens och kan avslöja risken för typ 2-diabetes visar en ny avhandling vid Sahlgrenska akademien.

Tidigare studier har visat att fetma ökar risken för graviditetsdiabetes – vilket i sin tur ger en ökad risk för att kvinnan senare drabbas av typ 2-diabetes.

I en ny avhandling vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet, har förändringen av fettväven under graviditet studerats genom en detaljerad analys av fettbiopsier från gravida kvinnor, både tidigt och sent i graviditeten.

– Vi jämförde fettväven hos 22 normalviktiga kvinnor med fettväven hos 11 kvinnor med fetma. De normalviktiga kvinnornas befintliga fettceller blev större under graviditeten, de ackumulerade fett. Fettcellerna hos kvinnor med fetma blev i stället i snitt mindre, vilket tyder på att nya fettceller bildats under graviditeten, säger

Henrik Svensson, doktorand vid Sahlgrenska akademien.

När endast de kvinnor som fick en ökad mängd fett i kroppen studerades bekräftades att kvinnor med fetma får fler fettceller under graviditeten.

En nybildning av fettceller under graviditet skulle kunna utgöra en skyddsmekanism eftersom stora fettceller är kopplade till inflammation, insulinresistens (ett förstadium till diabetes) och utveckling av typ 2-diabetes. Kvinnorna med fetma hade under hela graviditeten en mer uttalad insulinresistens, men ingen av dem utvecklade graviditetsdiabetes.

– Mängden kroppsfett och andelen mycket stora fettceller sent i graviditeten var de fettvävsfaktorer som bäst kunde förklara kvinnornas insulinresistens sent i graviditeten. Resultaten visar att fettväven (tillsammans med moderkakan, vilket är känt sedan tidigare) kan reglera den blivande mammans insulinresistens, säger Henrik Svensson.

Resultaten visar samtidigt att det är gynnsamt för blivande mammor med övervikt och fetma att gå ner i vikt före graviditet, och/eller att begränsa viktuppgång både före och under graviditeten, för att minska risken för graviditetsdiabetes.

I avhandlingen undersöktes även 39 kvinnor som fått diagnosen graviditetsdiabetes för sex år sedan. De kvinnor som hade utvecklat ett förstadium till diabetes hade ett högre BMI (kroppsmasseindex), mer fett på kroppen och mer fett på buken än kvinnor med normal glukostolerans. De hade också större fettceller och flera tecken på inflammation i fettväven.

– För kvinnor som tidigare ut-

vecklat graviditetsdiabetes är det viktigt att hålla vikten nere för att förebygga utveckling av typ 2-diabetes, i synnerhet om fett tenderar att lagras på buken, säger Henrik Svensson.

Högt BMI, bukfetma och stora fettceller var de faktorer som var starkast kopplade till ett förstadium till typ 2-diabetes.

– Resultaten visar hur betydelsefullt det är att följa upp kvinnor med graviditetsdiabetes efter förlossningen och ge dem stöd för att bibehålla vikten eller gå ner i vikt, för att förhindra eller fördröja debuten av typ 2-diabetes hos dessa kvinnor, säger Henrik Svensson.

Hur förändringen av fettväven under graviditet påverkar kvinnornas viktutveckling efter förlossningen är inte känt men kommer att följas i framtida studier.

Avhandlingen Human adipose tissue morphology and function -relation to insulin sensitivity and glucose tolerance with focus on pregnancy and women with previous gestational diabetes mellitus försvaras den 5 november.

Länk till avhandlingen: <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/39574>

Med 6 000 studenter och 1 800 anställda är Sahlgrenska akademien Göteborgs universitets största fakultet. Vid Sahlgrenska akademien bedrivs undervisning och forskning inom medicin, odontologi och vårdvetenskap. Vi sysselsätter 900 forskare engagerade i nationella och internationella samarbeten för att förebygga, lindra och behandla sjukdom och ohälsa.

Pressmeddelande från Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet.

*Nyhetsinfo 6 november 2015  
www.red.DiabetologNytt*



# Fetmakirurgi gav lägre läkemedelskostnad vid T2DM.

## Lancet Diabetes & Endocrinology

Personer med typ 2-diabetes som genomgår fetmakirurgi genererar betydligt längre långsiktiga läkemedelskostnaderna än de som får konventionell fetma- och diabetesbehandling. Personer med typ 2-diabetes bör därför prioriteras för operation. Det visar en studie i Lancet Diabetes & Endocrinology, som refereras av Läkartidningen. National Institutes of Health (R01DK105948), Vetenskapsrådet och AFA Försäkring har finansierat studien.

### LÄKARTIDNINGEN

#### ABSTRACT

#### Lägre läkemedelskostnader efter fetmakirurgi för patienter med diabetes

Martin Neovius, docent, enheten för klinisk epidemiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet.

Lena Carlsson, professor, principal investigator, Swedish obese subjects; institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.

**Autoreferat.** De långsiktiga läkemedelskostnaderna är betydligt lägre för personer med typ 2-diabetes som genomgår fetmakirurgi än för dem som får konventionell fetma- och diabetesbehandling. Det visar en ny studie i Lancet Diabetes & Endocrinology [1] som ger stöd åt att personer med typ 2-diabetes bör prioriteras för operation.

I många länder, inklusive Sverige, fattas beslut om fetmakirurgi primärt utifrån kroppsmasseindex, BMI. Samtidigt finns forskning som stödjer att preoperativt glukosstatus bör ges större vikt vid bedömning eftersom effekten av fetmakirurgi på utfall som stroke, hjärtinfarkt och diabetes

visats vara associerad med glukosstatus, men inte med BMI. Någon hälsoekonomisk evidens för rekommendationen har dock inte funnits.

I vår studie jämfördes sjukvårdskostnaderna under 15 år efter kirurgisk respektive konventionell fetmabehandling hos drygt 4 000 patienter som preoperativt antingen hade diabetes, prediabetes eller normalt glukosstatus. Studien bygger på data från Swedish obese subjects (SOS, som syftar till att ge underlag om långtidseffekterna av fetmakirurgi) samt uppgifter från Läkemedelsregistret och Patientregistret.

Den sammantagna läkemedelskostnaden för gruppen med normalt glukosstatus skilde sig inte mellan opererade och konventionellt behandlade patienter, medan läkemedelskostnaden var ungefär 28 000 kronor lägre för patienter med prediabetes och 46 000 kronor lägre för dem med diabetes.

De totala sjukvårdskostnaderna var högre bland icke-diabetiker och prediabetiker som opererades (på grund av kostnaderna för operation och eftervård). Totalkostnaderna för diabetiker var däremot lika stora oavsett behandlingsalternativ. Detta fynd förstärktes huvudsakligen av patienter med nydiagnostiserad diabetes (definierat som diabetes i mindre än ett år).

För feta patienter med diabetes resulterade fetmaoperation i bättre hälsoeffekter och likartade totala sjukvårdskostnader jämfört med konventionell behandling.

Även om fetmaoperationer initialt är kostsamma balanseras utgifterna långsiktigt av att personer med diabetes går i remission och att diabetesrelaterade komplikationer förhindras [2]. Över en längre

tidshorisont förväntar vi oss lägre totala sjukvårdskostnader.

Resultaten stödjer att patienter med typ 2-diabetes bör prioriteras för fetmakirurgi före dem med normalt blodsocker.

Studien har finansierats av National Institutes of Health (R01DK105948), Vetenskapsrådet och AFA Försäkring.

Läs hela artikeln Läkartidningen

*Nyhetsinfo 6 november 2015*  
*www.red.DiabetologNytt*

## Metformin Eligibility Up With eGFR Versus Serum Creatinine.

### Diab Care

Delphine S. Tuot, M.D., from the University of California in San Francisco, and colleagues examined the potential impact of recommendations to use eGFR rather than sCr to determine metformin eligibility. Metformin eligibility was examined among 3,902 adults with diabetes from the 1999 to 2010 National Health and Nutrition Examination Surveys using conventional sCr thresholds and eGFR categories. Different eGFR equations were used to estimate creatinine clearance (CrCl), including four-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine (CKD-EPIcr), and CKD-EPI cystatin C, as well as Cockcroft-Gault (CG).

The researchers found that MDRD eGFR  $\geq 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was most common for men and



## Potential Impact of Prescribing Metformin According to eGFR Rather Than Serum Creatinine

Delphine S. Tuot<sup>1,2</sup>, Abstract  
**OBJECTIVE**

Many societies recommend using estimated glomerular filtration rate (eGFR) rather than serum creatinine (sCr) to determine metformin eligibility. We examined the potential impact of these recommendations on metformin eligibility among U.S. adults.

### RESEARCH DESIGN AND METHODS

Metformin eligibility was assessed among 3,902 adults with diabetes who participated in the 1999–2010 National Health and Nutrition Examination Surveys and reported routine access to health care, using conventional sCr thresholds (eligible if <1.4 mg/dL for women and <1.5 mg/dL for men) and eGFR categories: likely safe,  $\geq 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; contraindicated, <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>; and indeterminate, 30–44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Different eGFR equations were used: four-variable MDRD,

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine (CKD-EPIcr), and CKD-EPI cystatin C, as well as Cockcroft-Gault (CG) to estimate creatinine clearance (CrCl). Diabetes was defined by self-report or A1C  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol). We used logistic regression to identify populations for whom metformin was likely safe adjusted for age, race/ethnicity, and sex. Results were weighted to the U.S. adult population.

### RESULTS

Among adults with sCr above conventional cutoffs, MDRD eGFR  $\geq 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was most common among men (adjusted odds ratio [aOR] 33.3 [95% CI 7.4–151.5] vs. women) and non-Hispanic Blacks (aOR vs. whites 14.8 [4.27–51.7]). No individuals with sCr below conventional cutoffs had an MDRD eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. All estimating equations expanded the population of individuals for whom metformin is likely safe, ranging from 86,900 (CKD-EPIcr) to 834,800 (CG). All equations identified larger populations with eGFR 30–44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, for whom metformin safety is indeterminate, ranging from 784,700 (CKD-EPIcr) to 1,636,000 (CG).

### CONCLUSIONS

The use of eGFR or CrCl to determine metformin eligibility instead of sCr can expand the adult population with diabetes for whom metformin is likely safe, particularly among non-Hispanic blacks and men.

Nyhetsinfo 6 november 2015  
[www.red.DiabetologNytt](http://www.red.DiabetologNytt)

non-Hispanic blacks among adults with sCr above conventional cut-offs (adjusted odds ratios, 33.3 versus women and 14.8 versus whites, respectively). An MDRD eGFR <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was not seen among individuals with sCr below conventional cut-offs. The population of individuals for whom metformin is likely safe was expanded with all estimating equations, ranging from 86,900 (CKD-EPIcr) to 834,800 (CG).

"The use of eGFR or CrCl to determine metformin eligibility instead of sCr can expand the adult population with diabetes for whom metformin is likely safe, particularly among non-Hispanic blacks and men," the authors write. From <http://www.physicians-briefing.com>

### Abstract



*Use of estimated glomerular filtration rate (eGFR) rather than serum creatinine (sCr) can expand metformin eligibility, according to a study published in the November issue of Diabetes Care.*

# Sweetened Drinks Might Raise Men's Risk for Heart Failure. Swedish Study. Heart

Two servings daily linked to higher odds for the disabling condition, study says  
People who regularly consume sodas or sweetened fruit drinks may have a higher risk for heart failure, researchers report.

In the study, Swedish men who drank two or more servings of sweetened beverages a day had a 23 percent higher risk of suffering heart failure, said lead author Susanna Larsson, an associate professor of epidemiology at the Karolinska Institute in Stockholm.

"People who regularly consume sweetened beverages should consider reducing their consumption to lower their risk of heart failure as well as obesity and type 2 diabetes and possibly other diseases," Larsson said.

Sweetened drinks have been linked to stroke, diabetes, obesity and other health problems, but so far scant attention has been paid to the effects of excess sugar on heart health, said Dr. Christopher O'Connor, executive director at Inova Heart & Vascular Institute in Fairfax, Va. and editor-in-chief of the journal JACC: Heart Failure.

Heart failure occurs when the heart grows too weak to pump enough blood to meet the body's needs, according to the U.S. National Institutes of Health. Patients tire easily, suffer shortness of breath and develop fluid buildup in their feet, ankles and legs.

Only about half of those diagnosed with heart failure are still alive five years later, researchers said in background material. More than 23 million people worldwide have heart failure, including about 5.8 million in the United States.

Soft drinks have been associa-

ted with an increased risk in high blood pressure and heart disease, so it makes sense that sweetened beverages might also increase the risk of heart failure, the researchers said.

Using national registry data, they tracked the health of 42,400 men living in two counties of Sweden between 1998 and 2010.

The men, aged 45 to 79, were asked to record their average consumption of 96 food and drink items over the preceding year. One serving of a sweetened drink was defined as 200 milliliters, or nearly 7 ounces.

The questionnaire made no distinction between drinks sweetened with sugar or artificial sweeteners. Fruit juices, coffee and tea were not included in the study.

Over an average of 12 years of monitoring, more than 3,600 new cases of heart failure were diagnosed. More than 500 people died of the condition.



After accounting for other potential factors, researchers found that at least two servings of sweetened drinks a day increased heart failure risk by 23 percent, compared with people who consumed no soft drinks or sweetened beverages.

"We controlled for other food groups that could reflect an overall healthy or unhealthy diet such as intakes of fruits, vegetables, fish, processed red meat and coffee consumption," Larsson said.

"We also adjusted for total energy intake."

The findings were published online Nov. 2 in the journal Heart.

While the study only included men, "we expect that the association would be similar in women," Larsson said. However, he added that because this is an observational study, it does not establish a cause-and-effect relationship.

Men in Sweden tend to weigh less and are more physically fit than American men, which means this association is likely to be amplified in the United States, O'Connor said.

"In the United States, you have people who are farther down the curve," O'Connor said. The potential effect "would be larger and faster here."

O'Connor noted some design problems that affect the clarity of the findings. For example, food surveys tend to be inaccurate because they rely on people's memories of what they eat, and the beverage question included all sweetened drinks, whether they contained sugar or an artificial sweetener.

But this likely "just reduces the signal," masking what is probably an even greater effect on heart health than observed here, O'Connor concluded. "The fact the signal is still there means it's probably real," he said.

The American Beverage Association responded to the findings by drawing attention to a new industry initiative aimed at reducing beverage calories in the American diet by 20 percent for every person by 2025.

"This initiative will have significant real-world impact by helping people reduce their consumption of calories and sugar from beverages," the industry group said in a

statement. "To reduce the incidence of heart disease, health professionals, industry and others must work together to educate Americans about all the risk factors and encourage people to maintain a healthy weight by balancing their calories and physical activity."

SOURCES: Susanna Larsson, Ph.D., associate professor, epidemiology, Karolinska Institute, Stockholm; Christopher O'Connor, M.D., executive director at Inova Heart & Vascular Institute, Fairfax, Va., and editor-in-chief, JACC: Heart Failure; American

Beverage Association statement, Nov. 2, 2015; Nov. 2, 2015, Heart

From <http://consumer.healthday.com>

*Nyhetsinfo 4 november 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Add-on Liraglutide Fails to Improve HbA1c in Type 1 Diabetes Diab Care

- Liraglutide, Victoza®, add-on to insulin in normal-weight patients with poorly controlled type 1 diabetes fails to improve hemoglobin A1c (HbA1c), according to new research.

Dr. Christian S. Frandsen, from Hvidovre Hospital, Hvidovre, Denmark, and colleagues conducted a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled, study in 40 patients with poorly controlled type 1 diabetes.

The objective was to investigate the safety and efficacy of once-daily liraglutide 1.2 mg versus placebo as an add-on to insulin treatment. The primary end point was change in HbA1c.

Patients, ages 18-70, were outpatient Caucasians with a body mass index of 18-28, HbA1c at least 8%, and no residual beta-cell function. Diabetes was diagnosed between the ages of 5 and 40. Their only treatment was basal/bolus insulin.

The study failed to meet its primary end point. After 12 weeks, the change in HbA1c from baseline was a nonsignificant -0.6% with liraglutide and -0.5% with placebo.

Adverse events, mostly gastrointestinal, occurred in 90% of the liraglutide patients and in 65% of the placebo patients. The five serious adverse events were judged not study related.

The authors wrote that insulin treatment was continually optimized during the study without a

run-in period, possibly causing a substantial effect on HbA1c.

Dr. Eleftheria Maratos-Flier, of Harvard Medical School and Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston, agreed.

In a telephone interview with Reuters Health, Dr. Maratos-Flier, who was not involved in the study, said that it was confounding to adjust the insulin levels.

To do a study like this, she said, the insulin dose needs to stay the same to see the effect of the add-on drug.

"In someone who has really good glucose control and is adjusting their insulin on a regular basis, liraglutide is unlikely to have an effect," she said.

Dr. Adrian Vella, of the Division of Endocrinology and Metabolism at the Mayo Clinic in Rochester, Minnesota, also agreed.

Dr. Vella, who was not involved in the study, told Reuters Health by email that beyond the benefits of optimizing insulin dosing, indiscriminate use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in addition to basal/bolus insulin is unlikely to be helpful in unselected patients with type 1 diabetes.

"Very often people with type 1 diabetes can improve their HbA1c with appropriate supervision and instruction. It's possible that an effect was missed given the improvement of glycemic control in the placebo arm," she said.

It's also possible that an effect

was missed due to the lack of a subanalysis in the liraglutide patients who lost significant amounts of weight.

Body weight decreased in the liraglutide group from -3.1 compared with an increase of +1.1 kg in the placebo group ( $p < 0.0001$ ).

According to Dr. Maratos-Flier, it would have been useful to know if the primary endpoint might have been met if the researchers looked at the subset of weight loss responders.

"Not everyone who takes liraglutide loses weight, so a subanalysis in the group of people who did might have shown if they had more improvement overall than those who didn't," she said.

The clinical trial is still of value, she said, noting that the failure to meet a primary endpoint needs to be put in context.

"These are important studies," she said. "They address post-drug release issues in the community and give us a better idea of what the benefits of a particular drug might be."

The author did not respond to requests for comments.

This research had a number of supporters. Six coauthors reported relationships with pharmaceutical companies.

NEW YORK (Reuters Health) Diabetes Care 2015 Nov.

*Nyhetsinfo 4 november 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Benefit With Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy, HbA1c 13 mmol/mol lower, and effects on microangiopathy. J Clin Endocr Met

The correlation between persisting albuminuria due to the effects of glycemic control remains unclear. It is believed that insulin delivery and glucose variability may be important factors to consider regarding this topic. For that reason, researchers set out to investigate the effect of 1-year treatment with sensor-augmented insulin pump (SAP) or multiple daily injections (MDI) on albuminuria.

Researcher Signe Rosenlund, MD, of the Steno Diabetes Center in Gentofte, Denmark, and colleagues analyzed 55 adults with T1DM and history of albuminuria on stable renin-angiotensin system (RAS) inhibition. These participants were randomly assigned to SAP (n=26), or MDI (n=29) and followed up for 1 year to identify the effect of each treatment on albuminuria.

Investigators found the SAP group to display a mean urine albumin creatinine ratio of -13% vs.

30% in the MDI group (unadjusted P=0.0151; adjusted for HbA1c at all visits, P=0.04; adjusted for HbA1c, sex, and BMI, P=0.02).

HbA1c decreased by 13 mmol/mol in SAP group vs. 6 mmol/mol in the MDI group (P=0.01).

The glucose variability in SAP group had decreases of 16mg/L (0.9 mmol/L vs. 0.3 mmol/L) in the MDI group (P=0.049). There were no significant differences for blood pressure in either group.

Authors believe this is the largest RCT comparing sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injection treatment on late diabetic complications.

Authors claim that sensor-augmented insulin pump therapy reduces urine albumin creatinine ratio in T1DM patients with a history of albuminuria on stable RAS inhibition. It is important to note this significance was achieved after adjustment. Furthermore, SAP therapy reduces glucose va-

riability and HbA1c, which may also benefit diabetic nephropathy.

### Practice Pearls:

- Sensor-augmented insulin pump therapy reduces urine albumin creatinine ratio in T1DM patients with a history of albuminuria on stable RAS inhibition.
- Treatment with sensor-augmented insulin pump reduced glucose variability and HbA1c.
- There is benefits of sensor-augmented insulin pump therapy on diabetic nephropathy.

Rosenlund, Signe, et al. "Effect of sensor-augmented pump treatment vs. multiple daily injections on albuminuria: a 1 year randomized study." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (September 21, 2015): jc-2015-2839.

From <http://www.diabetesincontrol.com>

*Nyhetsinfo 31 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Region Skåne storsatsar politiskt på typ 2 diabetes 2016

Äntligen har man i Region Skåne enats politiskt att satsa på diabetesvården genom att anställa diabetes-samordnare och certifiering av primärvårdens diabetesmottagningar.

Det kommer att anställas 3 diabetes-samordnare på vardera 50 % och i skrivande stund är annonsen ute med sista ansökan i oktober. Vi har i expertgruppen för diabetes stridit för dessa tjänster i några år och är nu nöjda när beslutet äntligen är taget.

Organisatoriskt kommer de att tillhöra Centrum för primärvårdsforskning (CPF) i Skåne och främst arbeta mot hälsovalsenheterna i Skåne. Sökande till tjän-

ten bör ha minst 30 hp i diabetes och god kunskap om diabetes i primärvården. Stor vikt läggs vid personlig lämplighet. Resterande procent bör man vara kliniskt verksam.

### Uppdraget kommer bland annat att innebära:

- Uppföljning av kvaliteten på diabetesvården i primärvården
- Behjälplig med NDR data till enheterna
- Kunskapsöverföring mellan primärvård och specialistvård
- Skapa nätverk för diabetessjuk-sköterskor
- Följa upp certifieringskraven av

hälsovalsenheternas diabetes-mottagningar

Nästa stora satsning i Region Skåne är certifiering av hälsovalsenheternas diabetesmottagningar enligt nedanstående förslag:

Krav för certifiering av Hälsovalsenheternas diabetesmottagningar, Region Skåne fr o m 2016-01-01. Stöd för certifiering finns i Blå bok, utarbetad av Nationella diabetesteamet. Där finns beskrivet hur ett diabetesteam bör vara sammansatt.

<http://www.diabetes.se/PageFiles/29904/Bl%C3%A5bok%20Sidor%202014.pdf> punkt 5.



- Sjuksköterska/distriktssköterska med minst 15 högskolepoäng inom diabetesvård/certifierad hälsovalsenhet
- Medicinskt ansvarig läkare med intresse för diabetes/certifierad hälsovalsenhet
- Minst 100 listade personer med diabetes/certifierad hälsovalsenhet
- Maximalt 400 personer med diabetes/ 100 % diabetessjuksköterska arbetande med diabetes
- Minst 90 % av de personer som behandlas för diabetes på hälsovalsenheten ska vara med i kvalitetsregistret Nationella diabetesregistret(NDR)
- Hela diabetesteamet ska årligen delta i heldagsutbildning inom diabetesområdet – arrangerad av uppdragsgivaren
- Kallelsesystem för personer med diabetes ska finnas
- Diabetesårskontroll bör ha genomförts av 85 % av personerna med diabetes inom en 15 månaders period
- Uppföljning att certifieringskraven uppfylls sker årligen av diabetessamordnarna
- Certifieringskraven uppdateras årligen via expertgruppen för diabetes

*Agneta Lindberg  
Ordförande i expertgrupp  
diabetes i Region Skåne  
Ledamot i SFSD:s styrelse*

*Nyhetsinfo 29 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Insulin pumps give kids better control of type 1 diabetes. Diabetologia

(Reuters Health) - As insulin pump use has increased, so has blood sugar control for kids and teens with type 1 diabetes, according to data from Europe and the U.S. But pumps were less common in England and Wales than in Germany or the U.S.

"We've known that variations in pump use exist (...) but I was surprised that pump therapy wasn't used more often than what we saw," said lead author Dr. Jennifer Sherr of the Children's Diabetes Program at the Yale School of Medicine in New Haven.

Insulin pumps, which are mounted on the skin and deliver continuous levels of insulin via a catheter, mimic the body's normal release of insulin, according to the American Diabetes Association.

Users still have to monitor their blood sugar levels, but they avoid daily insulin injections. Most insurers cover insulin pumps, according to the ADA.

In 2007, pediatric diabetes specialists released a recommendation that children and adolescents with poor blood sugar control or who struggle with daily injections should consider using a pump.

The researchers compared patients registered between 2010 and 2012 in three pediatric type 1 diabetes registries, one covering Germany and Austria, one in England and Wales, and one in the U.S. Each included more than 10,000 children or teens.

In England and Wales, where only 14 percent of those in the registry used an insulin pump, blood sugar control was notably poorer than in Germany and Austria or the U.S., where 41 and 47 percent of kids used a pump, respectively.

In all three regions, ethnic minorities were less likely to use a pump: 22 percent of minorities

used a pump compared to 34 percent of non-minorities.

"That speaks to, are we not investigating this as practitioners, should patients advocate on their own behalf," Sherr said.

Younger children were also less likely to use pumps than older children, but data indicate that pumps can be effective for young children, she said.

"I think there is a perception out there, people are concerned about being attached to something," she said. "Will a daycare provider, school nurse or teacher understand the technology I'm handing them?"

When patients try a pump, they often realize it is much easier than daily injections, Sherr said.

Pumps may be less common in England and Wales due to the U.K.'s National Institute for Health and Care Excellence restrictions on their use for children, the authors wrote in the journal *Diabetologia*.

"We're on this path toward finding a mechanical solution in the form of an artificial pancreas," but half of children now are not afforded the opportunity to have an insulin pump, which already exists, Sherr said.

"We need to get that to our kids," she said.

Noting pump use by region and comparing them is an important step, said Henry Anhalt, the chief medical officer at T1D Exchange, the U.S. registry used in the study.

"Such comparisons allow researchers and clinicians worldwide to identify issues facing the patient community; what patients need most; and where to deploy resources to improve standards of care in diabetes treatment and management," Anhalt said.

*Nyhetsinfo 10 november 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Use SGLT-2 Inhibitors. Statement from ACE

American diabetes experts conclude diabetes treatment should continue with no changes in current recommendations.

The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and the American College of Endocrinology (ACE) organized a gathering of U.S. and international diabetes physicians, scientists, and other experts to conduct a rigorous examination of potential issues surrounding SGLT2i (sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors), a class of prescription medicines used to lower blood sugar in adults with diabetes, and its possible relationship to diabetic ketoacidosis (DKA).

The distinguished group of experts met in Dallas, Texas October 24 – 25, to conduct an intensive review of the available scientific and clinical data about the Association of SGLT2 Inhibitors and DKA.”

Upon review of the available material, together with a thorough discussion of the impact of SGLT2i on human metabolism, the experts concluded that the prevalence of DKA is infrequent and the risk-benefit ratio overwhelmingly favors continued use of SGLT-2 inhibitors with no changes in current recommendations.

The conference was convened in response to published reports of DKA occurring in type 1 and type 2 diabetes patients being treated with SGLT2i, prompting the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) to issue a warning advising caution when prescribing this agent until evidence is gathered and examined. DKA is an acute, potentially life-threatening complication of diabetes. A full media toolkit is available here.

The prominent U.S. and inter-

national medical dignitaries included: Henning Beck-Nielsen, MD, DMSc, head of the Danish Diabetes Academy and chairman of the Board of the Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes – DD2; Ele Ferrannini, MD, Associate of the Metabolism Unit at Italy’s National Research Council Institute of Clinical Physiology; John Nolan, FRCPI, FRCP (ED), CEO, Director of the Steno Diabetes Center in Denmark; Ralph DeFronzo, MD, BMS, MS, BS, Deputy Director, Texas Diabetes Institute; Sam Dagogo-Jack, MD, MBBS, FRCP, FACE, President, Medicine and Science, American Diabetes Association; and Arthur Vinik, MD, PhD, Professor of Medicine, Pathology and Anatomy, Eastern Virginia Medical School.

AACE and ACE call upon pharmaceutical companies to continue to investigate the mechanisms behind the metabolic effect of SGLT2i, and make note that the diagnosis of DKA is often missed or delayed due to atypical presentation involving lower-than-anticipated glucose levels or other misleading laboratory values. In addition, AACE and ACE encourages all associated stakeholders including medical societies, insurance companies, the pharmaceutical industry, hospitals, patient associations, and other interested parties to initiate educational activities to teach physicians and other related healthcare professionals who manage diabetes, on the proper ways to identify and treat DKA.

“With the input of the noteworthy expertise assembled during the conference, we achieved our objective of performing a thorough, objective and balanced evaluation of the data in order to issue recommendations for this important issue,” said Yehuda Handels-

man, MD, FACP, FACE, FNLA, Committee Program Chair and Medical Director of the Metabolic Institute of America in California.

“The wealth of scientific and clinical data presented at this symposium has been ideal to enhance our understanding of the relationship between SGLT2 inhibitors and DKA,” said Robert Henry, MD, FACE, Program Chair and Chief, Section of Diabetes, Endocrinology & Metabolism and the Center for Metabolic Research at the San Diego VA Medical Center. “I am confident this data will enable AACE to provide recommendations to minimize the occurrence of this complication in patients with diabetes.”

“This successful conference was yet another example of what AACE does best to enhance the ability of its members to deliver optimal care to their patients,” said AACE President George Grunberger, MD, FACP, FACE. “When important clinical issues arise to which we do not have definite answers, we assemble the best minds nationally and globally to examine the available evidence and provide practical guidance to health care professionals and patients as well as to the scientific community to guide future research. We have done this recently for prediabetes, diabetes and cancer, obesity, glucose monitoring and now for the question of the relationship of use of SGLT2 inhibitors and DKA.”

A summary of the conference conclusions can be found here. A complete white paper with clinical recommendations will be published in a future issue of the AACE scientific journal. *Endocrine Practice* Online Oct 27, 2015.

From [www.diabetesincontrol.com](http://www.diabetesincontrol.com)

*Nyhetsinfo 31 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Excess Mortality 92% among Persons with Type 2 Diabetes Younger Than 55 Years - could and should be reduced. Swedish Study, NDR. N Engl J Med

Högre överdödlighet hos unga med typ 2-diabetes

Personer med typ 2-diabetes som är yngre än 55 år har högre dödlighet jämfört med friska i samma ålder, enligt en svensk studie med fler än 400 000 diabetespatienter. Dessa personer måste behandlas mer intensivt, enligt professor Annika Rosengren, i en intervju på [www.dagensmedicin.se](http://www.dagensmedicin.se) signerad Amina Manzoor.

Överdödligheten hos personer med typ 2-diabetes är generellt sett låg enligt en ny svensk studie publicerad i tidskriften New England Journal of Medicine. Men överdödligheten varierar stort mellan olika grupper.

– Det finns både grupper som har en hög överrisk och grupper som har en väldigt liten överrisk. Till exempel har de som är 75 år eller äldre en väldigt liten överrisk att dö i hjärt-kärlsjukdom jämfört med dem utan diabetes. Eftersom de flesta som har typ 2-diabetes är äldre är den generella överrisken låg, och lägre än man tidigare trott. Men tittar man på undergrupper, till exempel hos de som är under 55 år, så finns en kraftig ökning av risken, säger Annika Rosengren, professor i medicin vid Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet och medförfattare till studien.

Personer med typ 2-diabetes som var yngre än 55 år hade en två till tre gånger högre överdödlighet jämfört med

friska personer i samma åldersgrupp. En ökad risk fanns även hos



personer med välkontrollerade blodsockernivåer.

Men Annika Rosengren påpekar att dödligheten ändå är låg i absoluta tal för personer under 55 år.

– Det handlar om sex till sju dödsfall per tusen personår hos personer med diabetes, jämfört med tre per tusen personår hos friska. Och för kardiovaskulär död är det två per tusen personår, jämfört med 0,7 hos friska, säger hon. Annika Rosengren menar att överdödligheten pekar på att den åldersgruppen kanske inte behandlas tillräckligt intensivt.

– Framförallt när det gäller kardiovaskulär död är det förebyggbart och behandlingsbart, där kanske vi inte har nått tillräckligt långt. Vi vet från andra studier att vi inte är tillräckligt bra på att använda de välbeprövade läkemedel som finns för att behandla höga blodfetter och högt blodtryck.

Andra riskfaktorer för överdödlighet vid typ 2-diabetes var svårkontrollerat blodsocker och njursjukdom.

– Vi vet från tidigare studier att prognosen försämras när man börjar få tecken på njursjukdom. Där måste vi intensifiera kontrollerna av de andra riskfaktorerna som blodsocker, blodtryck och blodfett, säger Annika Rosengren.

Forskarna inkluderade 435 369 personer med typ 2-diabetes utifrån Nationella diabetesregistret. De jämfördes med en kontrollgrupp på 2 117 483 personer från befolkningen. Under uppföljningstiden avled 17,7 procent av patienterna i diabetesgruppen, som i snitt var 66 år gamla, jämfört med 14,5 procent av de jämnåriga patienterna i kontrollgruppen. Den vanligaste dödsorsaken var hjärt-kärlsjukdom.

Despite Advances, Type 2 Diabetics Still Face Elevated Death Risk: Study

That's why it's imperative to eat right, control blood pressure and cholesterol, quit smoking, as well as a better HbA1c, and also prevention against diabetic kidney failure, doctors say glucose test

WEDNESDAY, Oct. 28, 2015 (HealthDay News) -- Medical science has made tremendous progress in prolonging the lives of people with type 2 diabetes. But, the prognosis still remains poor for patients who don't keep their blood sugar levels under control, according to results from a large-scale Swedish study.

People with type 2 diabetes carry a 15 percent increased risk of premature death compared to healthy people, the researchers reported in the Oct. 29 issue of the New England Journal of Medicine.

Those odds aren't great, but they're much better than they were as recently as 15 years ago, said senior author Dr. Marcus Lind, a physician at the University of Gothenburg in Sweden.

"Up to the year 2000, the excess risk of mortality in individuals with type 2 diabetes was generally considered to be doubled compared to the general population, implying a doubled risk to die during the following years," Lind said.

Now, the overall death rate for diabetics has "dropped to historical low levels," he added.

However, the risk of death is much higher in people younger than 65, those who poorly control their blood sugar levels, and those who've suffered kidney damage from type 2 diabetes, the researchers found.

The upshot is this -- type 2

diabetics have to do their part in managing their condition if they want the benefits that medical advances have wrought, said Dr. Robert Ratner, chief scientific and medical officer for the American Diabetes Association.

"If you develop diabetes, there is good evidence that attention to glucose [blood sugar] control and other cardiovascular risk factors from the onset can reduce any individual's risk of death," Ratner said.

The new study used data from the Swedish National Diabetes Register to compare the death rate among just over 435,000 people with type 2 diabetes with that of a healthy control group of 2.1 million people.

Type 2 diabetics younger than 65 have a death risk substantially greater than that of older diabetics, according to the study findings.

Excess risk of death was two to three times higher among those younger than 55, compared to between 30 percent and 40 percent higher for diabetics aged 65 to 75.

"What you begin to see is the increased risk of mortality in diabetes is highest the younger you are," Ratner said. "The significant impact is really in those individuals under the age of 75, and it gets progressively greater as you go younger."

The study authors speculated that the higher death rates seen among younger diabetics might owe, in part, to some gap in the care offered to these people.

Poor control of blood sugar levels can make that bad situation even worse for younger diabetics, the researchers found.

Anyone who didn't manage their diabetes through lifestyle changes, insulin or medication faced a greatly increased risk of death, said study co-author Dr. Mikhail Kosiborod. He is a cardiologist at Saint Luke's Mid America Heart Institute and a professor of

medicine at the University of Missouri-Kansas City.

"If you look at the data, regardless of the age we look at, regardless of everything else, the worse the glycemic control the higher the mortality," Kosiborod said.

But diabetics under 55 with poorly controlled blood sugar had a more than fourfold increased risk of early death, compared to healthy people. That risk was 55 percent higher for diabetics 75 and older who didn't bother to manage their diabetes, the findings showed.

Finally, a patient's death risk skyrockets if poorly controlled diabetes results in damage to their kidneys, the researchers said.

Diabetics younger than 55 who've entered end-stage kidney disease are 14 times more likely to die than a healthy person, according to the study.

End-stage kidney disease also multiplies the death risk sevenfold for diabetics 55 to 64, and sixfold for diabetics 65 to 74, the investigators found.

"Renal [kidney] disease and worsened kidney function are huge risk factors for overall mortality, regardless of age group," Kosiborod said.

Kosiborod concluded that "the strong message from our data is that if you are a young patient, there's a lot you can do to protect your health."

These steps include eating right, quitting smoking, and controlling blood pressure and cholesterol levels, he said.

But the best thing a person can do is try to avoid getting type 2 diabetes in the first place, Kosiborod added.

Type 2 diabetes prevention is possible, he said. "Clinical trials have shown that aggressive and intensive lifestyle interventions can prevent diabetes. You should do everything you possibly can to prevent this condition from occurring," Kosiborod said.

From <http://consumer.healthday.com>

N Engl J Med 2015;373:1720-1732. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. Mauro Tancredi, M.D., Annika Rosengren, M.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D., Mikhail Kosiborod, M.D., Aldina Pivodic, M.Sc., Soffia Gudbj.rnsdottir, M.D., Ph.D., Hans Wedel, Ph.D., Mark Clements, M.D., Ph.D., Sofia Dahlqvist, and Marcus Lind, M.D., Ph.D.

## ABSTRACT, BACKGROUND

The excess risks of death from any cause and death from cardiovascular causes among persons with type 2 diabetes and various levels of glycemic control and renal complications are unknown. In this registry-based study, we assessed these risks according to glycemic control and renal complications among persons with type 2 diabetes.

## METHODS

We included patients with type 2 diabetes who were registered in the Swedish National Diabetes Register on or after January 1, 1998. For each patient, five controls were randomly selected from the general population and matched according to age, sex, and county. All the participants were followed until December 31, 2011, in the Swedish Registry for Cause-Specific Mortality.

## RESULTS

The mean follow-up was 4.6 years in the diabetes group and 4.8 years in the control group. Overall, 77,117 of 435,369 patients with diabetes (17.7%) died, as compared with 306,097 of 2,117,483 controls (14.5%) (adjusted hazard ratio, 1.15; 95% confidence interval [CI], 1.14 to 1.16). The rate of cardiovascular death was 7.9% among patients versus 6.1% ▶

among controls (adjusted hazard ratio, 1.14; 95% CI, 1.13 to 1.15). The excess risks of death from any cause and cardiovascular death increased with younger age, worse glycemic control, and greater severity of renal complications. As compared with controls, the hazard ratio for death from any cause among patients younger than 55 years of age who had a glycated hemoglobin level of 6.9% or less ( $\leq 52$  mmol per mole of nonglycated hemoglobin) was 1.92 (95% CI, 1.75 to 2.11); the correspon-

ding hazard ratio among patients 75 years of age or older was 0.95 (95% CI, 0.94 to 0.96). Among patients with normoalbuminuria, the hazard ratio for death among those younger than 55 years of age with a glycated hemoglobin level of 6.9% or less, as compared with controls, was 1.60 (95% CI, 1.40 to 1.82); the corresponding hazard ratio among patients 75 years of age or older was 0.76 (95% CI, 0.75 to 0.78), and patients 65 to 74 years of age also had a significantly lower risk of death (hazard ratio,

0.87; 95% CI, 0.84 to 0.91).

## CONCLUSIONS

Mortality among persons with type 2 diabetes, as compared with that in the general population, varied greatly, from substantial excess risks in large patient groups to lower risks of death depending on age, glycemic control, and renal complications. (Funded by the Swedish government and others.)

*Nyhetsinfo 29 oktober 2015*

*www.red.DiabetologNytt*

## Svenskarna rör sig för lite, bara 7%. Diabetes. SCAPIS.

Bara 7 procent av svenskarna i åldern 50–64 år rör på sig 30 minuter om dagen. Det visar en pilotstudie som ingår i forskningsstudien SCAPIS. Regelbunden fysisk aktivitet minskar risken att drabbas av till exempel hjärt-kärlsjukdomar. I Sverige är 1,8 miljoner personer drabbade av hjärt-kärlsjukdom.

Enligt nationella rekommendationer bör vi röra på oss 30 minuter per dag, fem dagar i veckan, minst tio minuter åt gången. Resultat från en pilotstudie som ingår i forskningsstudien SCAPIS tyder på att bara 7 procent av svenskarna i åldern 50–64 år rör på sig tillräckligt mycket. I Sverige är runt 1,7 miljoner personer i den åldern.

### Trappan istället för hissen

– Det krävs inte några svettiga och hårda gympass för att skydda hjärtat. Att dammsuga, jobba i trädgården eller välja trappan framför hissen gör stor skillnad. En promenad på 30 minuter om dagen är bättre än ingenting, säger Kristina Sparreljung, generalsekreterare för Hjärt-Lungfonden.

I den nationella folkhälsoenkäten 2014 uppgav 66 procent av befolkningen att de ägnade 30 minuter om dagen åt fysisk aktivitet. Men resultatet från forskningsstudien SCAPIS där Hjärt-Lung-

fonden är huvudfinansiär tyder alltså på att vi rör på oss betydligt mindre.

### En mer objektiv bild

I studien utrustades nära 1 000 deltagare med en så kallad accelerometer. Den fungerar som en avancerad stegmätare och mäter om bäraren ägnar sig åt träning eller sitter stilla.

– Tidigare studier om fysisk aktivitet har ofta byggt på att deltagarna själva har rapporterat sin aktivitet. Den här studien ger en mer objektiv bild av hur lite vi faktiskt rör på oss, säger Jan Nilsson, ordförande i Hjärt-Lungfondens Forskningsråd.

Studien presenteras i Hjärt-Lungfondens Hjärtrapport som ger en helhetsbild över forskningsframsteg och hjärthälsa i Sverige och ges ut för nionde året i rad. Med Hjärtrapporten vill Hjärt-Lungfonden öka kunskaperna om forskning och behandling av hjärt-kärlsjukdomar så att fler ställer sig bakom kampen mot vår tids stora folksjukdomar. Hjärtrapporten innehåller statistik och nyheter om hjärtsjukdom, förebyggande arbete, vård och forskning.

SCAPIS står för Swedish CardioPulmonary bioImage Study och är ett världsunikt forsk-

ningsprojekt som ska förhindra hjärt-lungsjukdom. Studien leds av en nationell forskargrupp och drivs av universitetssjukhusen i Sverige med Hjärt-Lungfonden som huvudfinansiär.

*Källa: Pressmeddelande från Hjärt-Lungfonden*

Se hela Rapporten

<http://www.hjart-lungfonden.se/hjartrapporten>

Läs speciellt om diabetes på sid 35 i den 39-sidiga rapporten.

## Diabetes kopplas starkt till hjärtsjukdom

### Definition och symptom

Diabetes mellitus är flera olika tillstånd med olika orsaker. Gemensamt för samtliga former av diabetes är att sockerhalten i blodet är för hög. De två huvudsakliga typerna av diabetes är typ 1- och typ 2-diabetes.

Insulin är det hormon som hjälper kroppens celler att öppna sig och ta emot energi, det vill säga socker. Vid typ 1-diabetes har kroppens egen produktion av insulin upphört helt eller nästan helt. Detta eftersom kroppens eget immunförsvar angripit och förstört de insulinproducerande cellerna i bukspottskörteln.

Typ 1-diabetes drabbar i första hand barn och ungdomar och utgör omkring 10 procent av alla diabetesfall.

Vid typ 2-diabetes är känsligheten för insulin nedsatt hos kroppens celler, vilket innebär att de inte kan ta upp energi. Kroppen försöker kompensera genom att öka produktionen av insulin och inledningsvis stiger därför både halterna av socker och insulin i blodet. Så småningom orkar bukspottskörteln inte producera mer insulin och blodsockerhalterna blir förhöjda. Typ 2-diabetes kallades tidigare åldersdiabetes och drabbar vanligen personer över 40 år.

Det finns en stark koppling mellan diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Personer med diabetes löper två till tre gånger högre risk att insjukna och avlida i hjärt-kärlsjukdom än befolkningen i övrigt. Risken för hjärtinfarkt och stroke är två till fyra gånger högre.

Personer med diabetes och som drabbas av plötsligt hjärtstopp har dessutom sämre chanser att överleva än hjärtstoppspatienter utan diabetes.

I Sverige har omkring 400 000 personer diabetes. Behandlingen

består av insulin i form av tabletter eller injektioner, men det är också viktigt att äta rätt och motionera regelbundet. Oavsett typ av diabetes är det främsta målet för behandlingen att hålla blodsockret på så normal nivå som möjligt. Blodsockrets genomsnittliga nivåer de senaste sex till åtta veckorna kan mätas med ett prov som kallas HbA1c. Symptomen på diabetes är ökad törst, stora urinmängder och onormal trötthet.

**Utvecklingen inom diabetesvården: Lägre blodtryck skulle rädda fler**  
**I samband med att Socialstyrelsen publicerade årets uppdaterade riktlinjer för behandling av diabetes, konstaterades att nästan en tiondel av diabetespatienterna, cirka 35 000, skulle behöva ytterligare blodtrycksbehandling för att undvika stroke, hjärtinfarkt och njurskador.**

I Socialstyrelsens uppdaterade riktlinjer har behandling av högt blodtryck högsta prioritet vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes. Socialstyrelsens mål är att minst 65 procent av patienterna med typ 2-diabetes och minst 90 procent

av patienterna med typ 1-diabetes ska ha ett normalt blodtryck. Riksgenomsnittet för 2013 låg på 55 respektive 77 procent. Variationerna mellan landstingen var stora, vilket tyder på att behandlingen av högt blodtryck hos personer med diabetes inte är jämlik över landet.

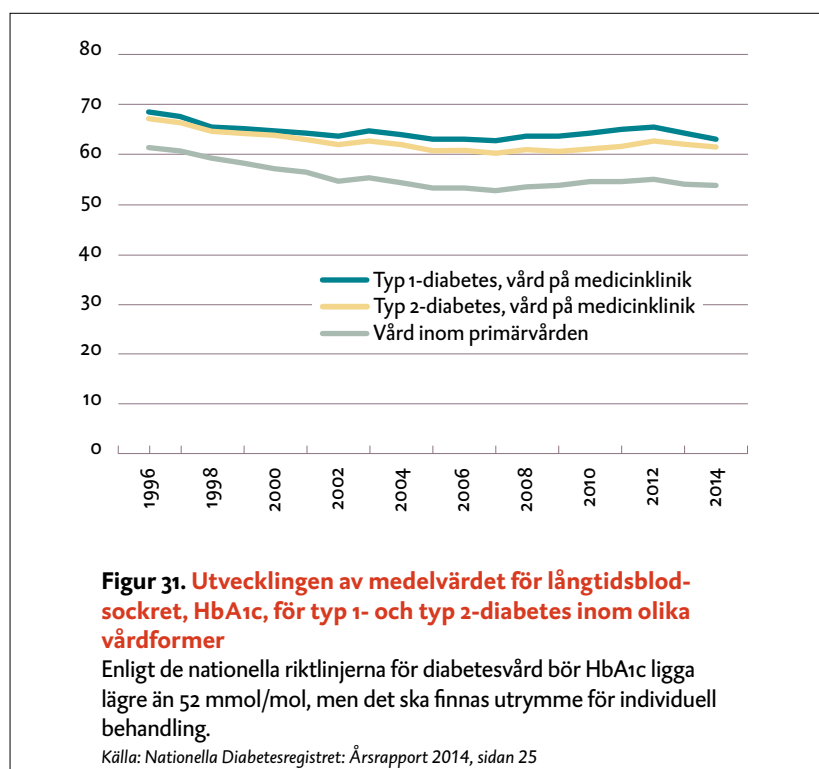
Ett normalt blodtryck definieras som under 140/85 mmHg, även om det alltid ska ske en individuell anpassning av behandlingsmålet.

För att minska risken för allvarliga komplikationer och för tidig död bör hälso- och sjukvården enligt Socialstyrelsen öka sina insatser med syftet att sänka blodtrycket hos personer med diabetes.

### Diabetessjuka lever längre

Medellivslängden för personer med typ 1-diabetes ökade under femårsperioden 2005–2010. Enligt Nationella diabetesregistret, NDR, kan orsakerna till den ökade medellivslängden vara förbättrad behandling av riskfaktorer, särskilt riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom och njursjukdom liksom blodtryck och blodfetter.

*HJÄRTRAPPORTEN 2015, sid 35.*



**DIABETES** Det kan också handla om förbättrad behandling av långtidsblodsockret, HbA1c, med injektioner eller insulinpump. Även förbättrad livsstil kan ha bidragit till den ökade livslängden.

När det gäller långtidsblodsockret HbA1c låg medelvärdet för personer med typ 1-diabetes på 63,1 mmol/mol år 2014, vilket är en sänkning från 65,3 2012. Även för personer med typ 2-diabetes noterades en liten sänkning av HbA1c sedan 2012. Sett över tid ligger HbA1c för båda grupperna betydligt lägre i dag än för 15 år sedan, men högre än 2007 då de lägsta värdena noterades.

*Nyhetsinfo 28 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Hur göra med biosimilar insulin? SFDs uppfattning

Biosimilar glargin Abasaglar® finns nu i apoteken sedan någon månad tillbaka.

Priset är f.n. 12% lägre än för originals substansen Lantus® från Sanofi.

En annan glargin biosimilar är på gång från MSD - kanske kommer den i kvartal 2-3 2016. Priser på biosimilar glargin i Europa ligger som lägst 20-30% under priset på originals substansens insulin.

Svensk Förening för Diabetologi (SFD) har i en artikel i DiabetologNytt för ett år framfört en uppfattning, en uppfattning som också finns i England och där stöds av patientorganisation och profession.

SFDs bedömning stöder också det företag, Lilly, som marknadsför biosimilar glargine.

1. Biosimilar insulin kan forskrivas till patienter som har nyupptäckt typ 1 diabetes eller patienter med typ 2 diabetes med svikt på NPH-insulin och där biosimilar glargin nyinsätts.
2. Patienter som redan använder Lantus® fortsätter med detta
3. Biosimilar har fått liksom andra nya läkemedel en symbol i form av en varningstriangel med texten "Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning". Det finns behov av en ökad uppmärksamhet på

eventuella biverkningar eller annorlunda insulin-effekt av biosimilar insulin.

I senaste numret av Information från Läkemedelsverket diskuteras också biosimilar läkemedel mer generellt. Nedan är ett utdrag.

Från INFORMATION FRÅN LÄKEMEDELVERKET 5:2015

"En biosimilar är ett biologiskt läkemedel som innehåller den aktiva substans som finns i ett redan godkänt biologiskt originalläkemedel (så kallad referensprodukt). För att biologiska läkemedel ska godkännas som "biosimilära" fordras en omfattande karakterisering av biofarmaceutisk och biologisk likhet med referensprodukten.

Om likhet i dessa avseenden övertygande visats kan kunskapen om den kliniska effekt- och säkerhetsprofilen för referensprodukten i stor utsträckning extrapoleras till det nya läkemedlet, och därmed minskar behovet av klinisk dokumentation för ett regulatoriskt godkännande.

Denna artikel beskriver de grundläggande principerna för den regulatoriska värderingen av biosimilarer."

INFORMATION FRÅN LÄKEMEDELVERKET 5:2015 fortsätter en bit ner i texten "För analys av eventuella säkerhetsproblem är

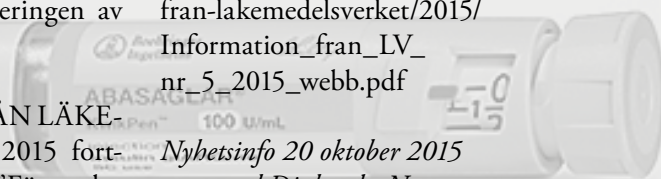
spårbarheten av produkten viktig. Den underlättas av att biosimilära läkemedel har ett annat kommersiellt namn än referensprodukten.

Det finns legala krav på att det ska vara möjligt att spåra distributionen av en enskild tillverkningsbatch av en biologisk produkt ner på patientnivå. Dessa krav ska tillgodoses på nationell nivå och formerna för detta ingår alltså inte i det EU-centrala godkännandet. Någon generell teknisk lösning för att säkra spårbarhet ner till patientnivå finns ännu inte i Sverige, utan tills vidare ska batchnummer dokumenteras i patientjournal och/eller på annat sätt, exempelvis i befintliga patientregister. För produkter där patienten själv administrerar läkemedlet måste särskilda lösningar skapas."

INFORMATION FRÅN LÄKEMEDELVERKET 5:2015 fortsätter allra sist: Utbytbarhet "Läkemedelsverkets inställning är hittills att utbytbarhet på apotek inte accepteras"

Från [https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2015/Information\\_fran\\_LV\\_nr\\_5\\_2015\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2015/Information_fran_LV_nr_5_2015_webb.pdf)

Nyhetsinfo 20 oktober 2015  
[www.red.DiabetologNytt](http://www.red.DiabetologNytt)



## Antipsykotiska läkemedel och akuta diabeteskomplikationer. Läkemedelsverket

Det är väl känt att antipsykotiska läkemedel kan öka risken för typ 2-diabetes. Läkemedelsverket vill nu även uppmärksamma att det förekommer akuta diabeteskomplikationer.

I vår svenska biverkningsdatabas finns 87 rapporter om antipsykotiska läkemedel där den rapporterade reaktionen varit hyperglykemi/dia-

betes. De flesta rapporter berör ett potentiellt samband mellan behandling med antipsykotiska läkemedel och utveckling av typ 2-diabetes,

alternativt ett försämrat blodsockerläge vid känd diabetes. Det finns också ett fåtal rapporter som beskriver situationer med akuta metabola störningar såsom hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom eller diabetisk ketoacidosis. Ett par sådana rapporter presenteras nedan.

## Ökad risk för diabetes vid schizofreni.

Risken för att utveckla diabetes är tre till fyra gånger förhöjd hos personer med schizofreni. En del av diabetesrisken sammanhänger med övervikt, vilken i sin tur kan vara betingad av exempelvis inaktiv livsstil, ohälsosamma kostvanor och/eller läkemedelsbehandling.

En känd biverkning vid behandling med de flesta antipsykotiska läkemedel är viktökning. Den är särskilt uttalad för olanzapin, klopazin och quetiapin och ses i mindre grad med risperidon och första generationens antipsykotika.

Viktökningen ses som regel tidigt i behandlingen (inom de första sex veckorna) för att sedan plana ut. Totalt kan den uppgå till 20–25 kg. Viktuppgång är därför en tidig parameter som kan indikera en senare utveckling av metabolt syndrom, som i sin tur ökar risken för typ 2-diabetes och hjärt-kärlkomplikationer (1).

Det är även känt att behandling med antipsykotika kan öka risken för diabetes utan relation till viktuppgång (1). Risken är förhöjd framför allt för olanzapin och i något lägre grad för klopazin. Patologiskt fastglukos är vanligen ett sent tecken på metabol påverkan. För flera antipsykotiska preparat finns dock enstaka fall beskrivna med en hastigt utvecklad diabetes tidigt efter insättande av antipsykotisk behandling (2).

## Akuta komplikationer

Grav metabol störning i samband med typ 2-diabetes kan antingen resultera i diabetisk ketoacidosis eller ett hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom (HHS, benämns även hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom [HNKS]).

Den kliniska bilden vid de båda tillstånden liknar varandra och laboratediagnostik krävs för att skilja dem åt. Utlösande faktorer är ofta infektioner eller andra aku-

ta sjukdomar såsom hjärtinfarkt, stroke eller trauma. Avgörande för om en inkompenenserad diabetes utvecklas till diabetisk ketoacidosis eller HHS anses framför allt vara ”Diabetesrisken är tre till fyra gånger förhöjd hos personer med schizofreni” balansen mellan insulin och insulin-antagonistiska hormoner. Insulinbrist samt höga nivåer av katekolaminer och glukagon leder till ökad ketonkroppproduktion och främjar utvecklingen av diabetisk ketoacidosis. Vid HHS kan istället insulinresistens vara det dominerande problemet och svår hyperglykemi kan uppstå utan samtidig ketoacidosis. Vid HHS är den cirkulerande mängden insulin låg men tillräcklig för att förebygga lipolys, vilket är orsaken till att ketoacidosis inte utvecklas (3).

## Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom

Hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom är en sällsynt komplikation som oftast drabbar äldre patienter (60–75 år) med känd eller nydebuterad typ 2-diabetes. Mortaliteten är hög (30–60%) (3). Den svåra dehydrering som uppstår till följd av hyperglykemi och osmotisk diures är ofta huvudproblemet. I laboratoriestatus saknas ketoacidosis. Vanligen är B-glukos >33 mmol/l (referensvärde [ref] för icke fastande <10) och S-osmolalitet >320 mosmol/kg (ref 280–300). S-osmolalitet kan uppskattas med formeln:  $2 \times \text{S-Na} + \text{B-glukos} + \text{S-urea}$  (3).

## Diabetisk ketoacidosis

Diabetisk ketoacidosis är en akut komplikation som vanligen förknippas med typ 1-diabetes, men ketoacidosis förekommer även vid typ-2 diabetes.

Hos patienter med typ 2-diabetes och ketoacidosis är B-glukos vanligen >20 mmol/l (ref för icke fastande <10), pH <7,30 (ref 7,35–7,45) och/eller standardbikarbonat

<17 mmol/l (ref 22–27). Dessutom är ketoner i blod klart förhöjda (4).

## Fall 1

Kvinna i 70-årsåldern med paranoid schizofreni och upprepade aspirationspneumonier. Hon behandlas med klopazin 300 mg till natten, övrig medicineringsbestår av levomepromazin 25 mg vid behov, levotyroxin, alprazolam, zopiklon, alimemazin, esomeprazol, paracetamol, och terbutalin. P-glukos cirka 10 mmol/l två månader före insjuknandet, men helt normalt ytterligare två månader tillbaka i tiden. Från gruppboendet rapporteras feber sedan ett dygn tillbaka och glukosticka med ”high-high”. I ambulansen är patienten medvetandesänkt (R LS 3), blodtryck 70/40 mmHg och temperatur 38,8 grader. Behandling med intravenös vätska påbörjas omgående. Vid ankomst till sjukhus har blodtrycket stigit till 90/50 mmHg. Patienten är fortsatt medvetandesänkt, men ej nackstel. Babinskis tecken saknas. P-glukos 86,7 mmol/l (senare värden sjunkande: 67, 59 etc.), S-Na 161 mmol/l (ref 137–145), S-Kalium 4,0 mmol/l (ref 3,6–4,6), S-kreatinin 209 µmol/l (ref 50–90), S-osmolalitet 457 mosmol/kg (ref 280–300), pH 7,27 (ref 7,35–7,45). Datortomografi av thorax visar litet infiltrat.

Fortsatt behandling med vätska, insulin, antibiotika etc. utan att situationen stabiliseras och patienten avlider påföljande dag.

## Fall 2

Drygt 80-årig kvinna med mångårig psykosjukdom som vårdas på ett äldreboende. Medicinerar med risperidon 3 mg/dag (sedan sex månader tillbaka), samt litium, karbamazepin, diazepam, oxazepam, zopiklon, simvastatin, furosemid och hydroxyzin. Hon hittas okontaktbar i sängen och ambulans tillkallas. Vid ankomst till sjukhus är p-glukos 80,7

mmol/l, S-Na 139 mmol/l (ref 137–145), S-kreatinin 341 µmol/l (ref 45–90), S-urea 22,6 mmol/l (ref 3–10). Blodgas med pH 7,05 (ref 7,35–7,45) och BE -25 mmol/l (ref -3 till 3). (Uppgift om S-osmolalitet saknas, men kan skattas till 380 mosmol/kg; ref 280–300). Datortomografi av hjärnan visar inte något anmärkningsvärt. Hon behandlas på IVA. All tidigare medicinering seponeras. Under de första dagarna är hon ej kontaktbar, men vaknar successivt till. Inom fyra dygn har blodproverna, förutom blodsocker, i stort normaliserats. Fortsätter med insulin en till två månader som därefter kan seponeras och patienten klarar sig med enbart kostbehandling. Liti-um återinsätts.

### Fall 3

En knappt 50 år gammal man med bipolär sjukdom, hypertoni och obesitas (vikt 110 kg). HbA1c fyra månader före insjuknandet på 5,5 % (ref < 5,0%). Behandling med olanzapin 20 mg/dag

påbörjas på grund av maniskt skov. Därutöver sedan tidigare medicinering med levomepromazin, klorpromazin, zuklopetixol, valproinsyra, zopiklon och metoprolol. Sex dagar efter behandlingsstart med olanzapin blir patienten medvetandesänkt och inkommer till sjukhus med P-glukos 84 mmol/l, S-Na 151 mmol/l (ref 137–145), S-K 4,8 mmol/l (ref 3,6–4,6), S-kreatinin 332 µmol/l (ref 60–105), S-osmolalitet 475 mosmol/kg (ref 280–300), pH 7,17 (ref 7,35–7,45). HbA1c 16 % (ref < 5,0%). Datortomografi av buken visar lätt till måttlig pankreatit. Amylas 7,7–13 µkat/l (ref 0,4–2,0). Patienten vårdas på IVA och tillfrisknar.

### Sammanfattning

Sammanfattningsvis ökar antipsykotiska läkemedel risken för att insjukna i typ 2-diabetes. Det är känt att man även kan insjukna relativt hastigt i en akut komplikation, till exempel hyperglykemiskt hyperosmolärt syndrom, som har

en mycket allvarlig prognos.

Läkemedelsverket framhåller vikten av en adekvat upp följning vid behandling med antipsykotiska läkemedel.

### Referenser

1. Läkemedelsbehandling vid schizofreni – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2013;24(5):15–27.
2. Gothefors D. Kiniska riktlinjer att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom. 2010. [www.svenskpsykiatri.se](http://www.svenskpsykiatri.se)
3. Attvall S. Hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom (HNKS). Internetmedicin 2015-02-05. [www.internetmedicin.se](http://www.internetmedicin.se)
4. Elvanides H, Eriksson JW. Ketoacidosis förekommer även vid typ 2-diabetes. Läkartidningen 1999;96(34):3529–34.

Från INFORMATION FRÅN LÄKEMEDELSVERKET 5:2015

[https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2015/Information\\_fran\\_LV\\_nr\\_5\\_2015\\_webb.pdf](https://lakemedelsverket.se/upload/om-lakemedelsverket/publikationer/information-fran-lakemedelsverket/2015/Information_fran_LV_nr_5_2015_webb.pdf)

*Nyhetsinfo 20 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Preoperative high HbA1c 33% higher mortality after bypass. Int J of Cardiol. NDR, Swedeheart

Relationship between preoperative hemoglobin A1c levels and long-term mortality after coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus.

### Abstract

#### Background:

Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have an increased risk of coronary heart disease and death. We aimed to investigate the association between preoperative hemoglobin A1c (HbA1c) levels and long-term mortality after coronary artery bypass grafting (CABG) among patients with T2DM.

#### Methods:

All patients with T2DM who underwent CABG in Sweden from 2003 to 2013 were included from

the SWEDHEART register. Information about diabetes was retrieved from the Swedish National Diabetes Register. We used Cox regression to calculate hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI) for all-cause mortality and also a combination of death or a major cardiovascular event (MACE).

#### Results:

In total, 6313 patients were included. During a mean follow-up time of 5.5 (±3.8) years, (34,482 person-years), 1630 (26%)

patients died. After multivariable adjustment, HbA1c was associated with an increased risk of death in patients with HbA1c levels 9.1–10%, and >10% (HR (95% CI): 1.26 (1.04–1.53), and 1.33 (1.05–1.69), respectively). There was an increased risk for death or MACE at HbA1c levels 8.1–9%, 9.1–10%, and >10% (HR (95% CI): 1.17 (1.04–1.33), 1.44 (1.22–1.70), and 1.50 (1.22–1.84), respectively). In patients with insulin-treatment there was no association between HbA1c levels and death.

#### Conclusions:

In patients with T2DM who underwent CABG we found an increased risk of death at HbA1c

levels above 9.0%, and also for the combination of death or MACE at HbA1c levels above 8.1%. There was no association between HbA1c levels and death in T2DM patients who were insulin-treated.

*Nyhetsinfo 4 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Cardiac Abnormalities Associated with Sulfonylureas. Int J Cardiol.

Study adds further evidence to the proposed causal relationship between sulfonylureas and adverse cardiovascular events.

Studies with animal models have shown that sulfonylureas increase the size of myocardial infarction, but there is insufficient data to relate this finding to humans. Therefore, a study was performed to evaluate the association between sulfonylureas use and infarct size in diabetes patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

In this study, consecutive STEMI patients admitted between 2006 and 2011 were enrolled. Patients with T2DM were identified from this group and the maximum-recorded troponin 1 within the first 48 hours of chest pain onset was used as the primary endpoint to measure infarct size. Multivariable linear regression was used to assess the relationship between preadmission sulfonylurea use and maximum-recorded troponin 1. This was adjusted for patient demographics, CV risk factors, clinical data on admission, ischemia time, reperfusion therapy and preadmission drugs.

Researchers found that there were 560 STEMI patients with

T2DM; average age of 63 years (standard deviation of 12.8 years), 395 males (70.5%), 216 received primary PCI (38.6%), and 211 received thrombolysis (37.7%). Furthermore, the maximum-recorded troponin 1 was higher in 146 sulfonylurea users compared to 414 non-sulfonylurea users (49.8 ng/mL vs. 39.9 ng/mL, respectively).

The authors claim that this study adds further evidence to the projected causal relationship between sulfonylureas and adverse cardiovascular events by discerning a significant difference in infarct size among type-2 diabetes patients presenting with ST-elevation myocardial infarction. Therefore, researchers believe that clinicians should consider this correlation when prescribing sulfonylureas to manage patients with T2DM.

### Practice Pearls:

- The use of sulfonylureas among T2DM with STEMI may increase the size of myocardial infarct.
- Clinicians should consider the cardiovascular risks associated with sulfonylurea use among T2DM patients when prescribing any antidiabetics within this class
- Further studies need to be performed to identify which sulfonylurea has the greatest cardiovascular risk among T2DM patients with STEMI

Abdelmoneum AS, et. Al. "Sulfonylurea use is associated with larger infarct size in patients with diabetes and ST-elevation myocardial infarction." Int J Cardiol. 2015 Sep 1;202: 126-130.

From Diabetesincontrol.com

*Nyhetsinfo 4 oktober 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Heart Failure in Type 1 Diabetes: Frequent, Forgotten. Swedish Study. Good HbA1c 1/10 risk, Good kidney 1/18 risk. The Lancet

People with type 1 diabetes have a substantially increased risk of heart failure, according to a Swedish study published online September 18 in Lancet Diabetes & Endocrinology. The research also found that poor glycemic control and impaired renal function increase the risk of heart failure in this form of diabetes.

Heart-failure experts have been warning for the past few years that diabetics have an increased risk of heart failure, but most prior work has not distinguished between type 1 and type 2 diabetes.

This new study is the first to look specifically at the likelihood of heart failure in people with type 1 diabetes, compared with the general population, say the authors.

"Our chief finding was that, even if still uncommon, people with type 1 diabetes had four times the risk of heart failure over an average of 8 years, compared with persons without type 1 diabetes from the general population," commented lead author Annika Rosengren, MD, PhD, professor of medicine at Sahlgrenska University, in Göteborg, Sweden.

And "in the presence of poorly controlled diabetes, risk was more than 10 times that of controls, whereas heavy leakage of protein into the urine [macroalbuminuria, which indicates impaired renal function] was associated with more than 15-fold increase in risk," she pointed out.

Diabetes represents an inde- ►

pendent risk factor for heart failure. Although rare in youth, the implications of heart failure are "serious" when it does develop, according to Dr Rosengren.

"Because heart failure usually occurs at an advanced age, when type 2 diabetes is by far the predominant type, the role of type 1 diabetes — the type that afflicts children, adolescents, and young adults and that is not related to obesity or lifestyle — has never been investigated," she explained.

Doctors should therefore be aware of this increased risk and carry out appropriate investigations when confronted with symptoms suggestive of heart failure in people with type 1, she added.

In an accompanying editorial, Robert Gilbert, MD, PhD, head of the division of endocrinology at St Michael's Hospital in Toronto, Ontario, agrees, pointing out that people who have diabetes, whether type 1 or type 2, experience "accelerated aging."

"Consistent with heart failure as a disease of elderly people and the premature aging effect of diabetes, the relative risk conferred by type 1 diabetes is magnified in this comparatively young age group [in this study]," he writes, adding that heart failure in type 1 diabetes is "fatal, forgotten, and frequent."

### **Women With Type 1 at Higher Risk of Heart Failure Than Men**

The prospective, case-control study included all individuals with type 1 diabetes logged in the Swedish National Diabetes Registry between January 1998 and December 2011, which includes almost all people with type 1 diabetes in that country.

Researchers identified hospital admissions for heart failure using ICD 10 codes and matched these by age, sex, and county to controls from the Swedish general population.

The analysis included 33,402 type 1 diabetics, with a mean age of 35 years, mean diabetes duration of 20.1 years, and mean baseline HbA1c of 8.2%. Controls numbered 166,228.

Over an average of 8 years, 3% (n = 1062) of type 1 diabetics had hospital admissions for heart failure, compared with 1% (n = 1325) of those in the general population. After adjustment for age, sex, diabetes duration, birth in Sweden, educational level, and baseline comorbidities, those with type 1 diabetes had over a four-times-greater risk of heart failure compared with controls (adjusted hazard ratio [HR], 4.69). Women with type 1 diabetes had higher risk of heart failure than men with type 1 diabetes (adjusted HR, 6.36 and 4.07, respectively, compared with controls).

The risk of heart failure was over 10 times greater in type 1 diabetics with poor glycemic control and up to 18 times greater in those with albuminuria, compared with controls. This risk increased as glycemic control and renal function worsened.

Even type 1 diabetics with well-controlled diabetes and normal renal function had an increased risk of heart failure.

Compared with the general population, the risk was still more than double with well-controlled diabetes (adjusted HR, 2.16) and three times greater with normal renal function (adjusted HR, 3.38).

### **Doctors Must Be Aware of Heart Failure Risk, Talk to Each Other**

"Diabetologists and other health professionals involved in the care of individuals with diabetes type 1 need to be aware of the increased risk [for heart failure] in these patients," Dr Rosengren advised.

"Appropriate investigations, like echocardiography and lab

tests, should be carried out if there are symptoms such as breathlessness on exertion or unexplained tiredness.

"Heart failure in the young is frequently misdiagnosed as asthma, with delay of appropriate treatment. The knowledge that persons with type 1 diabetes are particularly vulnerable to heart failure should ensure that this does not happen," she emphasized.

"The combination of these two chronic conditions has dire prognostic implications," she and her colleagues stress.

In his editorial, Dr Gilbert notes that the study raises several questions for practicing clinicians. For example, should patients with lower exercise tolerance be considered out of shape, or could it be a sign of heart failure?

Should such patients have echocardiograms and detailed reports of diastolic and systolic function? And how should clinicians act on this information, especially given no evidence-based treatment for diastolic dysfunction?

"A good first step might be for diabetologists and cardiologists to meet up and discuss the current state of affairs, with a renewed interest in the effect of the various antihyperglycemic drugs at our disposal," he proposes.

"This discussion could be followed by the planning of collaborative research endeavors...as well as investigations into new approaches to prevent the development of overt heart failure among patients at highest risk and in those with subclinical echocardiographic evidence of cardiac dysfunction." The risk of heart failure was over 10 times greater in type 1 diabetics with poor glycemic control and up to 18 times greater in those with albuminuria, compared with controls. This risk increased as glycemic control and renal function worsened.

Even type 1 diabetics with

well-controlled diabetes and normal renal function had an increased risk of heart failure.

Compared with the general population, the risk was still more than double with well-controlled diabetes (adjusted HR, 2.16) and three times greater with normal renal function (adjusted HR, 3.38).

Doctors Must Be Aware of Heart Failure Risk, Talk to Each Other

"Diabetologists and other health professionals involved in the care of individuals with diabetes type 1 need to be aware of the increased risk [for heart failure] in these patients," Dr Rosengren advised.

"Appropriate investigations, like echocardiography and lab tests, should be carried out if there are symptoms such as breathlessness on exertion or unexplained tiredness.

"Heart failure in the young is frequently misdiagnosed as asthma, with delay of appropriate treatment. The knowledge that persons with type 1 diabetes are particularly vulnerable to heart failure should ensure that this does not happen," she emphasized.

"The combination of these two chronic conditions has dire prognostic implications," she and her colleagues stress.

In his editorial, Dr Gilbert notes that the study raises several questions for practicing clinicians. For example, should patients with lower exercise tolerance be considered out of shape, or could it be a sign of heart failure?

Should such patients have echocardiograms and detailed reports of diastolic and systolic function? And how should clinicians act on this information, especially given no evidence-based treatment for

diastolic dysfunction?

"A good first step might be for diabetologists and cardiologists to meet up and discuss the current state of affairs, with a renewed interest in the effect of the various antihyperglycemic drugs at our disposal," he proposes.

"This discussion could be followed by the planning of collaborative research endeavors... as well as investigations into new approaches to prevent the development of overt heart failure among patients at highest risk and in those with subclinical echocardiographic evidence of cardiac dysfunction."

Lancet Diabetes Endocrinol. Published online September 18, 2015.

<http://www.medscape.com>

*Nyhetsinfo 30 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## New Staging Approach Developed for T1DM. ADA and JDRF. Diabetes. Diab Care

A new classification approach for the preclinical staging of type 1 diabetes has been developed by the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) and the American Diabetes Association (ADA).

The model, based on the concept that there is a progressive process leading up to symptomatic type 1 diabetes, "will aid the development of therapies and the design of clinical trials to prevent symptomatic disease and promote precision medicine," according to a joint JDRF/ADA statement published in the October issue of Diabetes Care.

While JDRF and ADA are not advising clinical use of the model for screening at this time, "the staging approach will provide a framework to help inform benefit/risk evaluation in the regulatory, reimbursement, and clinical-care settings," JDRF chief scientific

officer Richard A Insel, MD, and colleagues write in the paper.

**The three stages are:**

**Stage 1:** Autoimmunity/normoglycemia/presymptomatic type 1 diabetes. Individuals in this stage have two or more type 1 diabetes-associated islet autoantibodies but are still normoglycemic. In one study of children who reached this stage, the risks for developing symptomatic disease were 44% at 5 years and 70% at 10 years, with a lifetime risk of nearly 100%.

**Stage 2:** Autoimmunity/dysglycemia/presymptomatic type 1 diabetes. These individuals have two or more islet autoantibodies and have lost enough beta cells to become glucose intolerant. The 5-year risk for frank type 1 diabetes at this stage is approximately 75% at 5 years and nearly 100% thereafter.

**Stage 3:** Symptomatic type 1 di-

abetes. The individual demonstrates typical clinical symptoms and signs of diabetes, including polyuria, polydipsia, weight loss, fatigue, and diabetic ketoacidosis (DKA).

In natural-history studies, short-term benefits from the use of such staging have included reductions in DKA and hospitalization at symptomatic-disease onset and improved glycemic control with a greater chance of experiencing a "honeymoon" period in which the requirement for exogenous insulin is temporarily blunted.

Dr Insel and colleagues write, "Risk screening and staging as outlined here are not recommended at this time for clinical practice in the absence of cost-effective screening, staging, and effective interventions that delay progression to symptomatic type 1 diabetes."

However, they add, "This clas- ►

sification system, which will be continuously refined with the development of novel stage-specific biomarkers, provides a new taxonomy of type 1 diabetes and a framework for clinical trial design, benefit/risk decisions around interventions, and, ultimately, the practice of precision medicine to prevent symptomatic type 1 diabetes.”

The staging approach has been endorsed by The American Association of Clinical Endocrinologists, the Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, and the Leona M and Harry B Helmsley Charitable Trust.

Diabetes Care. 38:1964-1974. Abstract. From [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

*Nyhetsinfo 25 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Skandinaviskt Diabetesmöte Reykjavik 22-24/4 2016

Scandinavian Society for the Study of Diabetes (SSSD) har 2-dagars årliga möten i de olika nordiska länderna. Nästa år är mötet förlagt till Island, Reykjavik, den 22-24 april. Närmare information finns på [www.sssd2016.is](http://www.sssd2016.is). Observera att det ges generösa travel grants (upp till 6000 kronor) till yngre deltagare (upp till 40 år) som presenterar föredrag.

*Valdemar Grill  
Ordförande SSSD*

*Nyhetsinfo 28 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## Unga 35 år med diabetes typ 1 har nytta av bra HbA1c och att njurfunk- tion bibehålls för att förhindra kraftigt förhöjd risk att drabbas av hjärtsvikt. The Lancet

Pressmeddelande från Sahlgrenska akademien vid Göteborgs universitet, 21 september 2015

Unga med diabetes typ 1 har kraftigt förhöjd risk att drabbas av hjärtsvikt

Yngre personer med typ 1 diabetes löper kraftigt förhöjd risk att drabbas av hjärtsvikt. Det visar en ny studie av professor Annika Rosengren vid Sahlgrenska akademien, som publiceras i Lancet Diabetes & Endocrinology.

Hjärtsvikt är ett allvarligt tillstånd som innebär att hjärtats funktion är störd på ett sätt som ofta kräver sjukhusvård. Det drabbar nästan bara äldre personer – 95 procent av de drabbade är över 55 år – men förekommer i alla åldrar. Flera tusen svenskar under 55 år lever i dag med en hjärtsviktsdiagnos och har vårdats på sjukhus för detta.

Det är väl känt att diabetes ökar risken för hjärtsvikt men i princip har enbart personer med typ 2 diabetes studerats i relation till detta. Ofta har dessa personer redan andra riskfaktorer för hjärtsvikt, som fetma, ökat midjemått och högt blodtryck. Personer med diabetes typ 1 är däremot oftast normalviktiga och har normalt blodtryck. Inga studier har tidigare jämfört risken för hjärtsvikt vid typ 1 diabetes jämfört med risken för personer som inte har diabetes.

I en stor studie som utgår från Nationella Diabetesregistret och Sahlgrenska akademien har 33 402 individer med typ 1 diabetes och

en genomsnittlig ålder av 35 år jämförts med 166 228 svenskar som inte hade diabetes typ 1.

Under uppföljningen på 8 år drabbades 1 062 av dem med diabetes (3,2 procent) av hjärtsvikt, jämfört med 1 325 kontrollpersoner (0,8 procent).

– Studien visade att typ 1 diabetes innebär en fyrfaldig ökning av risken att drabbas av hjärtsvikt, även om risken i absoluta tal fortfarande var låg bland dessa unga individer, säger Annika Rosengren, professor och forskare vid Sahlgrenska akademien.

Risken var lägst bland dem som hade välkontrollerad diabetes och bland dem som hade normal njurfunktion, men även bland dessa grupper var risken dubbelt så hög som för kontrollpersonerna. Risken ökade med sämre diabeteskontroll och sämre njurfunktion.

Studien, som enligt forskarna är den första i sitt slag i världen, bygger på data från Nationella Diabetesregistret samt uppgifter från Patientregistret.

Artikeln Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study publicerades i Lancet Diabetes & Endocrinology online den 18 september.

Länk till artikeln: [http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(15\)00292-2/abstract](http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(15)00292-2/abstract)

*Nyhetsinfo 21 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

# Taking Blood Pressure Drugs at Night May Help Prevent up to 61% Type 2 Diabetes. 2000 patients. Diabetologia

Study finds taking medication at night cut risk of blood sugar disorder in half. Taking Blood Pressure Drugs at Night May Help Prevent Type 2 Diabetes

- In surprising new research, experts report that the timing of taking your blood pressure medicine could have a big impact on whether or not you develop type 2 diabetes.

Specifically, the Spanish researchers found that taking blood pressure medications at bedtime rather than waiting until morning may cut the risk of developing type 2 diabetes by more than half.

People with high blood pressure tend to suffer from a phenomenon called "non-dipping," in which their blood pressure does not substantially decrease during sleep as it does in healthy people, the researchers said in background information.

In an initial study, the investigators found that "non-dippers" tended to have an increased risk of developing type 2 diabetes, compared with people whose blood pressure decreased normally during sleep.

A follow-up clinical trial by the same research group revealed that taking high blood pressure medications right before bed helped lower a person's sleeping blood pressure, and the risk of type 2 diabetes.

For every 14-point decrease in a person's average sleeping systolic blood pressure, they experienced a 30 percent reduction in their risk of developing type 2 diabetes, said lead author Dr. Ramon Hermida. Systolic pressure is the top number in a blood pressure reading.

"The results from our prospective study indicate lowering asleep blood pressure could indeed be a significant method for reducing the risk of developing [type 2] diabetes," said Hermida, who's a

professor of medicine at the University of Vigo in Spain.

So, how are these two very different diseases connected? Hormones such as adrenaline and angiotensin play a role in the development of both high blood pressure and type 2 diabetes, explained Dr. Zachary Bloomgarden, a clinical professor of medicine at the Mount Sinai Icahn School of Medicine in New York City.

A number of blood pressure medications specifically target angiotensin, a hormone that causes blood vessels to constrict and blood pressure to rise, Bloomgarden said. Angiotensin also contributes to increased glucose (sugar) release from the liver and decreased insulin sensitivity. These factors can lead to type 2 diabetes, he said.

Drugs that target angiotensin include angiotensin receptor blockers (ARBs), ACE inhibitors and beta blockers. All three classes of medication were associated with a reduced risk of type 2 diabetes when taken at bedtime, the researchers found.

"This could be a very important study, which would influence how we treat high blood pressure in people with diabetes and people at risk for diabetes," Bloomgarden said. "These are some really interesting observations you can fit together into this idea that something's particularly going on at night."

After showing that reduced blood pressure during sleep was associated with lower risk of type 2 diabetes, the researchers decided to see whether taking an entire daily dose of one or more blood pressure medications at bedtime could

drive a person's type 2 diabetes risk down even more.

The clinical trial involved more than 2,000 people who had high blood pressure but not diabetes. They were randomly assigned to take all their blood pressure medications either first thing in the morning or right before bed. During an average six-year follow up, 171 of the participants developed type 2 diabetes, the study said.

Study volunteers in the bedtime-treatment group experienced a significant reduction in their sleeping blood pressure, with "non-dipping" occurring in only 32 percent of their group, compared with 52 percent of the patients who took their medication in the morning, according to the study results.

The study found the risk of developing type 2 diabetes was 57 percent lower in the bedtime-treated group than the morning group after researchers adjusted for other complicating factors.

Specifically, the odds of type 2 diabetes dropped 61 percent for people taking angiotensin receptor blockers at bedtime compared to morning. For those on ACE inhibitors at night, the odds went down 69 percent. People on beta blockers reduced their odds of the blood sugar disease by 65 percent when they took their medicine at night, the researchers reported.

"Ingesting hypertension medications at bedtime, instead of upon awakening in the morning, improved asleep blood pressure control and markedly reduced the risk of [type 2] diabetes," Hermida said.

Earlier studies have failed to show any type 2 diabetes preven-

tion benefit from blood pressure medications, but they may have been flawed because people were asked to take the drugs in the morning, Bloomgarden said.

"Typically we give medicines in the morning and not at night," he said. "Maybe the ideal time for blood pressure treatment is at night."

Findings from the new research were published online Sept. 23 in the journal *Diabetologia*.

#### More information

For more information on blood pressure medications, visit the American Heart Association.

SOURCES: Ramon Hermida, Ph.D., professor of medicine, Uni-

versity of Vigo, Spain; Zachary Bloomgarden, M.D., clinical professor of medicine, Mount Sinai Icahn School of Medicine, New York City; Sept. 23, 2015, *Diabetologia*, online

*Nyhetsinfo 24 september 2015*  
*www.red.DiabetologNytt*

## Weight-loss surgery decrease health costs for type 2 diabetics. 4030 patients. 15 years. Swedish study. The Lancet

(Reuters Health) - Weight loss surgery may be a cost-effective way of lowering blood sugar for many diabetics, not just those who are severely obese, a Swedish study suggests.

Researchers found that for people with diabetes, total healthcare costs did not rise in the years following weight-loss surgery, largely because of overall savings from less use of healthcare and medications.

For people with normal or merely elevated blood sugar below the cut-off for diabetes, the surgery was linked to higher costs afterward.

Though previous research has found that weight loss procedures, known as bariatric surgery, can lower blood sugar so much that diabetes essentially disappears, operations are still typically re-

commended only for extremely obese patients.

"Greater weight should be given to preoperative blood sugar status to help identify the patients who have the most benefit from bariatric surgery," study co-author Martin Neovius of the Karolinska Institute in Stockholm said by email. "We have shown previously that this makes sense from a health outcomes perspective, and now we show that it makes sense also from an economic perspective." Globally, 1.9 billion adults are overweight or obese, according to the World Health Organization (WHO). Obesity increases the risk of heart disease, diabetes, joint disorders and certain cancers. Roughly one in nine adults have diabetes, according to the WHO. Most of these people have Type 2 diabetes, which happens when the body can't properly use or make enough of the hormone insulin to convert blood sugar into energy.

Left untreated, diabetes can lead to nerve damage, amputations, blindness, heart disease and strokes.

A growing number of extremely obese patients have turned to surgery after failing to achieve significant weight loss through diet, exercise or medication – strategies that can also manage diabetes. Like all surgery, it isn't risk free, and bariatric operations in parti-

cular carry a risk of malnutrition.

Clinical guidelines used in many parts of the world only recommend bariatric surgery for patients who are extremely obese, based on a measure of weight relative to height known as body mass index (BMI).

An obese adult who is 5 feet 9 inches tall would weigh at least 203 pounds and have a BMI of 30 or more, for example. Only adults with a BMI greater than 40 should get bariatric surgery, according to widely followed recommendations from the U.S. National Institutes of Health, although some patients with serious health problems, including diabetes, may be candidates with a BMI over 35.

For the current study, Neovius and colleagues followed 4,030 patients for about 15 years. Roughly half of them received bariatric surgery, while the rest did not.

Within each group at the start of the study, many patients didn't have diabetes, while some had elevated blood sugar that suggested they might be at risk for developing the disease and others already had full-blown diabetes.

When people without full-blown diabetes got bariatric surgery, their treatment costs including the operations and follow-up care were higher than similar patients who didn't have the procedures.

But for diabetics, the costs for



*Carolyn Dawson, bariatric surgery patient looks at a diagram of her procedure at her surgeon Dr. Michael Snyder's office in Denver five days before her operation August 25, 2010. REUTERS/Rick Wilking*

the surgery group and the nonsurgical group were roughly the same after 15 years. The cost of surgery was largely offset by less use of healthcare and lower prescription drug costs, the study found.

One limitation of the study is that it relied in part on self-reported drug costs, and lacked data on costs related to nonprescription drugs, nursing homes, medical equipment and certain services like dieticians and psychologists, the authors acknowledge in The Lancet Diabetes and Endocrinology. The findings suggest that bariatric surgery should be considered for diabetics who don't succeed at controlling their blood sugar with drugs and lifestyle changes,

regardless of their BMI, argues Ricardo Cohen, of the Center for Obesity and Diabetes at the Hospital Oswaldo Cruz in Sao Paulo, Brazil, in an accompanying editorial.

Bariatric surgery guidelines should be "unchained from BMI alone," Cohen told Reuters Health in an email. "Patients should not have any barrier to the surgical treatment of diabetes when there are several studies that show when diabetes is not under control with medication, surgery offers good clinical and economical outcomes."

Nyhetsinfo

Nyhetsinfo 24 september 2015  
www red DiabetologNytt

## Besök [www.diabeteshandboken.se](http://www.diabeteshandboken.se) - nu i uppgraderad version inför 2016



Antalet användare av [www.diabeteshandboken.se](http://www.diabeteshandboken.se) ökar varje månad. Nu mer än 1000 besökare per dag. Målgruppen är diabetesarbetande personal på mottagning på sjukhus och vårdcentral

Diabeteshandboken.se uppdateras ständigt. Den följer nationella riktlinjer och konsensus.

Nu finns dessutom alla kapitel som utskrivbara filer. I tryckt form kan man skaffa en pärm med ett register med 37 flikar.

Under året har bland annat tillkommit behandlings PM rörande

kortison, nya läkemedel vid typ 2, nya insuliner. Nya riktlinjer finns också för blodfettshandlingar och blodtryck.

Mest besökta kapitlet är "Vad är ett bra HbA1c", följt av "Akut högt blodsocker". På tredje plats kommer "Kost och alkohol". Sedan följer kapitlet "Grundkurs för behandling av typ 1".

Här finns också på översiktssidan flera värdefulla www, Blankett för anmälan till Läkemedelsverket, uträkning av kreatinin-clearance,

[www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se) stöder [www.diabeteshandboken.se](http://www.diabeteshandboken.se) - och länkar till denna och vice versa.

DIABETESHANDBOKEN är en problemorienterad uppslagsbok för patienter och alla inom sjukvården som kommer i kontakt med diabetespatienter. Gör Du också ett besök på [www.diabeteshandboken.se](http://www.diabeteshandboken.se)

Nyhetsinfo 17 december 2015  
www red DiabetologNytt

## Monolog om monogen diabetes

På tisdagseftermiddagen höll årets Albert Renold-pristagare Andrew Hattersley, en välbesökt föreläsning om monogen diabetes och insikter i betacellsfunktion. Skriver Katrin Trysell på [www.dagensmedicin.se](http://www.dagensmedicin.se)

Andrew Hattersley är professor vid universitetet i Exeter, Storbritannien och fick priset för sin banbrytande forskning om monogen diabetes. Till exempel neonatal diabetes och MODY (maturity onset diabetes of the young), som ofta misstolkas som typ 1- eller typ 2-diabetes och därmed också felbehandlas.

Andrew Hattersley inledde med att tacka för priset.

– Jag har alltid sett mig själv som en kliniker som sysslar lite med genetik. Därför är det en otrolig ära att få ett pris avsett för en riktig vetenskapsman, sa han.

Därefter tog han med åhörarna på en resa genom sin karriär och vägen till bättre kunskap om monogen diabetes.

Se föreläsningen:

<http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/insights-into-the-beta-cell-from-patients-with-monogenic-diabetes>



Ett stort tack till Dagens Medicin som möjliggör denna video-lecture

Nyhetsinfo 24 september 2015  
www red DiabetologNytt

## EASD. All NDR asbtracts. T2DM, HbA1c and dementia. T1DM CV 1996-2014 38169 patients. Statins and T1DM. T2DM death and socio-economy.

### TISDAG

10:45 - 12:15 Heding Hall. OP 02 Sledge hammers to crack nuts: cutting-edge cardiometabolic epidemiology.

Glycaemic control and incidence of dementia in 363,573 patients with type 2 diabetes: an observational study. Author Block A. Rawshani, A. Rawshani, A.-M. Svensson, S. Gudbjörnsdottir; Clinical and Molecular Medicine, Inst of Medicine, Gothenburg, Sweden.

**Abstract:** Background and aims: A growing body of evidence indicates that diabetes increases the risk of cognitive impairment. This has prompted interest in delineating predictors of cognitive decline and dementia in diabetes. Cohort studies relating glycated haemoglobin (HbA1c) to risk of dementia are lacking. We evaluated extensive clinical data to explore the association between HbA1c and the risk of hospitalization for dementia among persons with type 2 diabetes.

**Materials and methods:** We identified all patients with type 2 diabetes and no known hospitalization for dementia who were registered in the Swedish National Diabetes Registry between January, 2004, and December, 2012. These patients were followed up until hospital admission for dementia, death, or end of follow-up on Dec 31, 2012. We used Cox regression to assess the association between patients' characteristics, including HbA1c, and dementia. All covariates were modelled as time-dependent predictors.

**Results:** In a cohort of 395,173 patients (contributing 2,981,247 registrations) with mean age of 64.6 years (SD 12.5) at baseline, 9,175 patients (2.3%) were admit-

ted to hospital with a primary or secondary diagnosis of dementia during a mean (SD) follow-up of 4.6 (2.5) years. In a Cox regression analysis - with adjustment for age, sex, duration of diabetes, marital status, income, education, smoking status, systolic blood pressure, body mass index, estimated glomerular filtration rate, statins, albuminuria, type of glucose lowering treatment, atrial fibrillation, stroke and antihypertensive medications - the hazard ratio for hospitalization for dementia was 2.36 (95% CI 2.00-2.78) in patients with HbA1c of 10.5% or higher, compared with a reference group of patients with HbA1c of less than 6.5%. Statins and antihypertensive medications appeared to be protective from hospitalization for dementia. Stroke was associated with a hazard ratio of 7.69 (95% CI 7.22-8.18) for developing dementia. Albuminuria was also associated with increased risk of dementia. Refer to Figure 1.

**Conclusion:** The positive association between HbA1c and risk of dementia in fairly young patients with type 2 diabetes indicates a potential for prevention of dementia with improved glycaemic control.

Poster Event A, Tuesday, 12:30 - 13:30. PS 001 Cardiovascular complications in type 2 diabetes

271 Glycaemic control and excess mortality in patients with type 2 diabetes M. Tancredi, A. Rosengren, A.-M. Svensson, M. Kosiborod, A. Pivodic, S. Gudbjörnsdottir, S. Dahlqvist, H. Wedel, M. Lind, Sweden, USA

Poster Event B, Tuesday, 13:45 - 14:45 PS 002 Complications in

type 1 diabetes 275

Long-term trends in cardiovascular risk factors in type 1 diabetes: nationwide monitoring of 38,169 patients from 1996 to 2014 Author Block A. Rawshani1, A.-M. Svensson1, A. Rosengren1, S. Franzén2, B. Eliasson1, S. Gudbjörnsdottir1; 1Clinical and Molecular Medicine, Inst of Medicine, Gothenburg, Sweden, 2Västra Götalandsregionen, Centre of Registers, Gothenburg, Sweden.

**Abstract:** Background and aims: The last decades have witnessed remarkable advances in the management of type 1 diabetes. The risk of complications has presumably been reduced by intensive insulin therapy, improved insulin delivery and glucose monitoring, blood pressure control and lipid lowering therapy. Yet long-term trends in risk factor control has not been examined. We aimed to examine trends in six cardiovascular risk factors from 1996 to 2014, in the overall cohort and in relation to socioeconomic categories.

**Materials and methods:** We included all patients with type 1 diabetes entered in the Swedish National Diabetes Register from 1996 to 2014 (n=38,169 contributing 457,577 appointments). We calculated adjusted estimates of glycated haemoglobin (HbA1c), systolic blood pressure (SBP), LDL cholesterol (LDL-C), body mass index (BMI), physical activity and smoking.

**Results:** HbA1c declined from 68.1 mmol/mol to 64.0 mmol/mol from 1996 to 2007 and then reversed to 66.8 in 2012, declining slightly in the remaining two years. By the end of the study period there was no improvement in HbA1c since the turn of the millenni-

um (Figure 1). Individuals with a college/university degree had 4 mmol/mol lower HbA1c than individuals with 9 years or less education and there was no trend towards reduced differences. Overall LDL-C declined from 2.85 in 2002 to 2.59 in 2014, which was, however, not significantly lower than LDL-C in 2006. Higher education, but not higher income, was associated with lower LDL-C. BMI increased linearly, from 24.7 kg/m<sup>2</sup> to 26.1 kg/m<sup>2</sup> from 1996 to 2014. SBP decreased from 131.2 mmHg in 1996 to 125.9 mmHg in 2014. Odds ratio for being a smoker in 2014, compared with 1999, was 0.75 (95% CI 0.69 to 0.82); there were staggering differences in relation socioeconomic status, with no tendencies towards reduced gaps. Smoking rates declined more in the background population than among persons with type 1 diabetes. Physical activity doubled between 2004 and 2007 and then remained unchanged for the remaining seven years. Odds ratio for being physically active in 2014, compared with 2001, was 5.25 (95% CI 5.05 to 5.45).

**Conclusion:** Blood pressure control has been successful. Smoking rates have declined but smoking cessation has been less successful among persons with type 1 diabetes, as compared with persons without diabetes. Promotion of physical activity has been successful. Less stable improvements are noted for HbA1c and LDL-C. BMI is increasing steadily. Socioeconomic differences are pronounced.

276 Gender aspects in type 1 diabetes patients undergoing angiography: a registry report

C. Hero, V. Ritsinger, A.-M. Svensson, N. Saleh, B. Lagerqvist, A. Norhammar, K. Eeg-Olofsson, Sweden

277 What makes a survivor? Description of patients with very long duration of type 1 diabetes

with and without a history of micro- or macrovascular complications B. Eliasson, S. Adamsson Eryd, A.-M. Svensson, S. Franzén, P.M. Nilsson, S. Gudbjörnsdottir, Sweden.

278 Determinants of HbA1c in patients with type 1 diabetes in seven Swedish county councils

M. Lilja, B. Julin, G. Andersson, I.-L. Andersson, M. Axelsen, M. Ek, R. Kristiansson, J. Lekell, A. Lindberg, P. Lindgren, F. Löndahl, K. Looström Muth, A.-M. Svensson, T. Dahlström, Sweden

279 HbA1c and incidence of micro- and macrovascular disease in patients with very long duration of type 1 diabetes

S. Adamsson Eryd, A. Rawshani, A.-M. Svensson, S. Franzén, B. Eliasson, P.M. Nilsson, S. Gudbjörnsdottir, Sweden

Poster Event B, Tuesday, 13:45 - 14:45

PS 122 Cardiovascular complications in type 1 diabetes

1201 Mortality by affected coronary artery vessels in 2776 patients with type 1 diabetes undergoing coronary angiography

K. Eeg-Olofsson, V. Ritsinger, C. Hero, N. Saleh, B. Lagerqvist, A.-M. Svensson, A. Norhammar, Sweden

Poster Event B, Tuesday, 13:45 - 14:45. PS 116 Getting to the heart of the matter: cardiovascular complications in diabetes

1156 HbA1c and risk of stroke in 33,414 type 1 diabetes patients compared to 166,097 controls from the general population. A. Rosengren, C.H. Stahl, S. Gudbjörnsdottir, A.-M. Svensson, M. Kosiborod, M. Clements, M. Lind, Sweden, USA

Poster Event B, Tuesday, 13:45 - 14:45. PS 116 Getting to the heart of the matter: cardiovascular complications in diabetes

1157 Blood pressure and stroke

risk in 408,076 type 2 diabetes patients compared to 1,913,507 controls from the general population. C.H. Stahl, M. Lind, S. Gudbjörnsdottir, A.-M. Svensson, M. Kosiborod, M. Clements, A. Rosengren, Sweden, USA

Poster Event B, Tuesday, 13:45 - 14:45

PS 122 Cardiovascular complications in type 1 diabetes Chair: G. Jermendy, Hungary

1195 Type 1 diabetes as a coronary disease equivalent: an analysis of 33,886 individuals with type 1 diabetes and 169,223 controls from the Swedish National Diabetes Registry V. Matuleviciene, A. Rosengren, S. Gudbjörnsdottir, A.-M. Svensson, A. Mårtensson, H. Wedel, S. Dahlqvist, M. Kosiborod, M. Lind, Sweden, USA

1196 Decreased eGFR as a risk factor for heart failure in 13,781 patients with type 1 diabetes. D. Vestberg, A. Rosengren, M. Olsson, S. Gudbjörnsdottir, B. Haraldsson, A.-M. Svensson, M. Lind, Sweden

1197 Incidence of atrial fibrillation in 33,442 individuals with type 1 diabetes from the National Diabetes Registry compared to 167,930 matched controls in Sweden from 2001-2011

S. Dahlqvist, A. Rosengren, S. Gudbjörnsdottir, A.-M. Svensson, A. Mårtensson, H. Wedel, M. Kosiborod, M. Lind, Sweden, USA

1198 Features of coronary artery disease in 2776 type 1 diabetes patients undergoing coronary angiography

B. Lagerqvist, V. Ritsinger, C. Hero, N. Saleh, K. Eeg-Olofsson, A.-M. Svensson, A. Norhammar, Sweden

1200 Use of statins and risk of cardiovascular disease and death in type 1 diabetes: a report from Swedish NDR

S. Gudbjörnsdottir, C. Hero, A. Rawshani, A.-M. Svensson, S. Franzén, B. Eliasson, K.

Eeg-Olofsson, Sweden

**Background and aims:** The effect of statins in primary prevention among persons with type 1 diabetes (T1D) without previous cardiovascular disease (CVD) is unknown. We examined the effect of statins on major cardiovascular events and death in T1D.

**Materials and methods:** We used the Swedish National Diabetes Register to perform a propensity score based study. A total of 24,230 individuals (included during 2006-2008) with T1D without history of CVD were followed until 31/12/2012; 18,843 were un-treated and 5387 treated with statins. Mean follow-up was 6.0 years. A propensity score (PS) for treatment with statins was estimated using 32 baseline variables. The PS was used to estimate the effect of statins in the overall cohort (by stratification on PS) and in a matched cohort.

**Results:** The PS allowed for balancing of all 32 covariates; there were no differences between treated and untreated after accounting for the PS. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals for statin treated vs. un-treated in the overall cohort was as follows: for cardiovascular death, 0.60 (0.50–0.72), for all-cause death, 0.56 (0.48–0.64), for fatal/nonfatal stroke 0.56 (0.46–0.70), for fatal/nonfatal acute myocardial infarction 0.78 (0.66–0.92), for fatal/nonfatal coronary heart disease 0.85 (0.74–0.97). In the matched cohort statin users had a significantly reduced risk of all-cause mortality whereas remaining outcomes did not differ between the groups.

**Conclusion:** Primary prevention with statins halves the risk of cardiovascular disease and death among persons with T1D without history of cardiovascular disease.

1201 Mortality by affected coronary artery vessels in 2776 patients with type 1 diabetes under-

going coronary angiography

K. Eeg-Olofsson, V. Ritsinger, C. Hero, N. Saleh, B. Lagerqvist, A.-M. Svensson, A. Norhammar, Sweden

## ONSDAG

Onsdag: Poster Event D, Wednesday, 13:45 - 14:45

PS 076 Insulin therapy: determinants of response

846 Identification of key success factors in type 2 diabetes care in Sweden. S. Ekeblad Lien, L. Odevall, T. Holm, M. Bojestig, S. Gudbjörnsdottir, C.-G. Östenson, Sweden

## TORSDAG

Poster Event E, Thursday, 13:00 - 14:00. PS 083 Health care delivery in diabetes

899 Impact of socioeconomic status and ethnicity on risk of stroke, hospitalisation for heart failure and death in 371,092 individuals with type 2 diabetes

Author Block B. Zethelius<sup>1</sup>, A. Rawshani<sup>2</sup>, A.-M. Svensson<sup>3</sup>, B. Eliasson<sup>4</sup>, A. Rosengren<sup>4</sup>, S. Gudbjörnsdottir<sup>4</sup>; <sup>1</sup>Dept of Public Health and Caring Sciences/Geriatrics, Institute of Clinical Sciences, Uppsala, Sweden, <sup>2</sup>Inst of Medicine, Gothenburg, Sweden, <sup>3</sup>Dept of Molecular and Clinical Medicine, Inst of Medicine, Gothenburg, Sweden, <sup>4</sup>Clinical and Molecular Medicine, Inst of Medicine, Gothenburg, Sweden.

**Abstract:Background and aims:** Socioeconomic status (SES) and ethnicity are powerful predictors of coronary heart disease in diabetes, but whether this association extends to heart failure and stroke is unknown. We examined the impact of SES and ethnicity on the risk of stroke, hospitalization for heart failure (HF) and overall mortality in type 2 diabetes.

**Materials and methods:** We included 371,092 patients (contributing 2,766,349 appointments) with type 2 diabetes in the

Swedish National Diabetes Register (NDR) during 2004-2012. Clinical data from the NDR was linked to national registers, whereby information on income, education, marital status, country of birth, comorbidities and events was obtained. Swedish natives were used as the reference group for ethnicity. Patients were followed until a first incident event (hospitalization for heart failure and fatal/nonfatal stroke), death or end of follow-up. The association between socioeconomic variables and the outcomes was modeled using Cox regression. Two models were computed for each outcome. The first model was adjusted for demographic and diabetes-related covariates. The second model was additionally adjusted for outcome specific covariates.

**Results:** Mean (SD) follow-up was 4.7 (2.5) years. HF occurred in 26,448 (7.1%) persons. Fatal/nonfatal stroke occurred in 38,480 (10.1%) persons and 49,829 died (13.4%). Immigrants from Nordic countries had 9% and 14% elevated risk of HF (Figure 1). Immigrants from the Middle East and North Africa had 22% to 50% lower risk of all outcomes. Immigrants from the Mediterranean Basin had 23% lower risk of stroke. Latin Americans had 50% lower risk of HF and 40% lower risk of overall mortality. East Asians had 60% lower risk of HF and 50% lower risk of overall death. As compared with having 9 years or less education, having a college/university degree was associated with 20% lower risk of both HF and overall mortality. Those with 10 to 12 years of education had 10% lower risk of both death and HF, compared with having 9 years or less education. Income was inversely associated with the outcomes. As compared with the highest income quintile, those in the two lowest quintiles had 50% higher risk of all outcomes. As

compared with being single, being married was associated with 12% lower risk of HF. Individuals who were widowed had 10% higher risk of HF.

Conclusion: There are marked socioeconomic disparities in

the risk of HF, stroke and overall mortality despite equitable access to universal health care. We find indications of a healthy immigrant phenomenon, as non-Western immigrants frequently had lower risk than native Swedes. Socioeconomic

status and ethnicity are independent predictors of stroke, HF and death in type 2 diabetes.

*Nyhetsinfo 22 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## EASD. 2,6 Times CV Risk Greater for Diabetic Women than Men

Two large studies show a marked difference in cardiovascular outcomes

- Action Points
- Note that this study was published as an abstract and presented at a conference. These data and conclusions should be considered to be preliminary until published in a peer-reviewed journal.
- Women with diabetes have significantly greater risk of cardiovascular events than do men with diabetes.
- The gender-driven "risk window" opens in the perimenopausal age for acute myocardial infarction, and in the postmenopausal age for ischemic stroke and heart failure.

STOCKHOLM EASD -- Two separate studies presented here found that compared with men women with diabetes face far higher risks of cardiovascular events beginning in middle age.

The first study -- presented during a poster session at this year's annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes by Giuseppe Seghieri, MD, of Agenzia Regionale Sanità, in Italy -- included an analysis of more than three million Tuscany residents over the age of 16 (47% males).

Researchers found that overall, diabetic women had a higher diabetes-related excess risk of hospitalization for acute myocardial

infarction (MI) than did men (hazard ratio 2.629, 95% CI 2.484-2.781 versus HR 1.963, 95% CI 1.877-2.053;  $P<0.05$ ), but not for ischemic stroke (IS) or congestive heart failure (CHF).

The other study -- also presented during a poster session here -- was led by Xue Dong, at the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, in Nanjing, China. He and his colleagues examined the relative risk of acute coronary syndrome in men and women with diabetes by analyzing data from nine case-control and 10 cohort studies comprising data for nearly 11 million people.

Dong and colleagues found that the pooled risk ratio of acute coronary syndrome associated with diabetes was 2.46 (95% CI 1.92-3.17) in women and 1.68 (95% CI 1.39-2.04) in men. And among patients with diabetes, women had a significantly greater risk of acute coronary syndrome than did men (pooled ratio of RR 1.38, 95% CI 1.25-1.52;  $P<0.001$ ).

In Seghieri's study the risk for women compared with men varied by age groups, but the greatest disparity between women and men hospitalized for MI occurred from ages 45-54 (HR 5.827, 95% CI 4.299-7.720 versus HR 2.879, 95% CI 2.493-3.304;  $P<0.05$ ). And from ages 55-64, women had an excess risk higher than did men for hospitalization for ischemic stroke (HR 4.139, 95% CI 3.594-4.745 versus HR 3.044,

95% CI 2.769-3.339;  $P<0.05$ ) and for congestive heart failure (HR 6.828, 95% CI 5.683-8.156 versus HR 4.109, 95% CI 3.611-4.663;  $P<0.05$ ).

"With respect to MI, diabetic women are more disadvantaged, compared to diabetic men, with a gender driven 'risk window' which mostly opens in the perimenopausal age," wrote the authors. "All this prompts attention to a timely, gender oriented, prevention of cardiovascular events in people with diabetes."

The retrospective study used data from 2005 to 2012, according to the authors, who mined and linked three datasets in Italy to form their cohort. Diabetes was determined based on ICD-9 codes or by presence in a regional diabetes registry. Previous research has documented the higher risk that diabetic women face, but the authors noted that little research has been done on if and how that risk changes with age.

In an interview with MedPage Today, Seghieri said that the next step is to examine why this sex-specific risk remains and to look for other factors responsible that weren't included in the study. He added that there are several theories as to why women would have a higher risk than men.

"It's possible that they are undertreated," he said. And it may be that women come to treatment later in life, he said, or that healthcare professionals may have fo-

cused on men with diabetes first. "But there is no clear reason yet," he said.

### Acute Coronary Syndrome

In the second analysis by Dong, there were nearly 107,000 fatal and nonfatal acute coronary syndrome events. Five of the studies were conducted in North America, seven in Europe, and six in Asia. Authors searched databases for relevant studies from 1966 to 2014, and to be included, studies had to report sex-specific estimates of the relative risk, hazard ratio, or odds ratio associated with diabetes and acute coronary syndrome.

In a press release, the authors said that there should be a focus on treating diabetes in female patients. "We should avoid sexual prejudice in cardiovascular disease, take all necessary steps to diagnose it early, and control risk factors comprehensively to guarantee the most suitable treatments and best possible outcomes in female patients," they wrote.

### Primary Source

European Association for the Study of Diabetes

Source Reference: Seghieri, G et al "Gender difference in diabetes related excess risk of cardiovas-

cular events: When does the 'risk window' open?" EASD 2015; Poster #265.

### Secondary Source

European Association for the Study of Diabetes

Source Reference: Dong X. et al "Diabetes as a risk factor for acute coronary syndrome in women compared with men: a systematic review and meta-analysis" EASD 2015; Poster #269.

From [www.medpagetoday.com](http://www.medpagetoday.com)

*Nyhetsinfo 19 september 2015*

*[www.red.diabetolognytt.se](http://www.red.diabetolognytt.se)*

## EASD. Glucagon Nasal Powder Provides Fast, Easy Hypoglycemia Rescue, Children and Adults.

Nasal powder may be simpler option than injection, especially for teachers, para-medicals and relatives

STOCKHOLM EASD -- Adult volunteers and caregivers were more successful at using glucagon nasal powder devices than traditional injections to treat a patient with severe hypoglycemia in a simulated situation, researchers said here.

The devices are single-use and are designed to shoot a dry powder up the nose in rescue situations. In the study, 16 caregivers were paired with a diabetes patient, who taught the caregivers how to use either a needle with glucagon and powder or glucagon nasal powder.

One week later, caregivers were asked to treat a manikin. Fifteen of the 16 caregivers successfully administered a full dose with the nasal device, compared to only eight of 16 with injection rescues, said author Jean-François Yale, MD, at McGill University in Canada, who presented the findings during a poster session here at the

51st annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes.

Video Conference Reporter: See all our exclusive videos from EASD 2015

A separate group tested 15 volunteers, who were not associated with anybody who had diabetes and were not trained, but were shown the devices prior to the simulation. Only three of the participants in the volunteer group injected any glucagon with the needle, and none gave a full dose. In comparison, 14 of 15 volunteers injected a full dose with the glucagon nasal powder device.

Joel Zonszein, MD, of the Albert Einstein College of Medicine in New York who was not associated with this study, said that in the study, even with training, many still failed to inject glucagon, "which is what we see in clinical practice."

He added that the nasal powder seems easier to administer. "There were no clinical outcomes, however," he said. "But we certainly need better, easier, and less

expensive devices to better treat hypoglycemia."

Previous research -- reported at the American Diabetes Association's annual meeting earlier this year -- showed that the device was safe and effective in children and teens. A spokesperson for Locemia Solutions, which makes the device, said these new results follow data from a phase III trial earlier this year, that showed that the powder was as effective as reversing hypoglycemia in adults as injected glucagon.

"We know hypoglycemia is a very problematic aspect of diabetes care -- it's very stressful for diabetics," said Yale in an interview with MedPage Today. "The results from the injections were frightening. In only 50% of cases were they able to give any glucagon with injection, and in only 12% did they give the full dose."

Two caregivers and one volunteer in the study injected insulin after getting confused by the similar forms of the glucagon rescue kit and the insulin vial and needle. The simulation included sound ef-

fects and distraction in an attempt to mimic the sense of emergency that can accompany episodes of severe hypoglycemia. The manikin had a backpack on, and participants were told to find the rescue kit -- with either the needle or the nasal device -- and to administer as quickly as possible. The backpack also contained a diabetes

supply pouch with a glucometer and strips, alcohol swabs, lancing device, insulin syringe, and a vial of insulin.

The two participants who did not succeed in administering a full dose of glucagon with the nasal device failed to fully depress the plunger. Both of them also failed to inject a full dose. Failures of the

acquaintances to inject a full dose included a bent needle and injection of diluent only. One participant refused to inject and another injected with an empty syringe.

From [www.medpagetoday.com](http://www.medpagetoday.com)

*Nyhetsinfo 19 september 2015*  
*www.red.DiabetologNytt*

## EASD. HbA1c over 80 mmol/mol in T2DM meant 50% greater risk of dementia. NDR

Poor Glycemic Control Boosts Dementia Risk HbA1c over 10% meant 50% greater risk of dementia

### Action Points

Note that this study was published as an abstract and presented at a conference. These data and conclusions should be considered to be preliminary until published in a peer-reviewed journal.

Note that this large population-based study found an association between higher hemoglobin A1C level and risk of dementia.

STOCKHOLM EASD – A study that reviewed outcomes in more than 350,000 individuals found an association between poor glycemic control and development of dementia, researchers said here.

After adjusted for myriad confounders, people with uncontrolled HbA1c (defined as greater than DCCT 10%) had a 23% greater risk of developing dementia than people with an HbA1c of less than 6%, said Aidin Rawshani, MD, of the National Diabetes Register and Institute of Medicine, Gothenburg, Sweden.

In his presentation at the annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Rawshani reported that his results came from the study of the health records of 353,214 individuals with a mean follow-up of 4.8 years, translating to 1.7 million

person-years.

Of the total cohort, 13,159 were diagnosed with some form of dementia – the most frequent being an unknown diagnosis. About 3,499 patients were diagnosed with Alzheimer's disease; 3,377 had vascular dementia.

"Higher HbA1c levels are associated with an increased risk of dementia among persons with type 2 diabetes," Rawshani said during his talk.

He said that one finding of his study was that a diagnosis of dementia carried with it a poor prognosis. About 60% of the patients who were diagnosed with dementia had died within 10 years, he said. That compared with a mortality of 30% of patients who were not diagnosed with dementia.

The risk of dementia when compared with various HbA1c levels followed a J-shaped curve. With HbA1c of less than DCCT 6% = 52 mmol/mol as the reference, Rawshani reported comparative risks for higher HbA1c categories: HbA1c expressed in DCCT-HbA1c,

6%-7%: 14% reduced dementia risk (P<0.001)

7%-8%: 21% reduced risk (P<0.001)

8%-9%: 10% reduced risk (P=0.002)

9%-10%: 3% reduced risk (P=0.558)

Greater than 10%: 23% increased risk [hazard ratio 1.23, 95% CI 1.11-1.35, P<0.001]

The researchers identified all patients with type 2 diabetes and no known hospitalization for dementia who were registered in the Swedish National Diabetes Registry from 2003 through 2012. These patients were followed up until hospital admission for dementia, death, or end of follow-up on Dec. 31, 2012. Computer modeling was used to calculate the link between HbA1c, and dementia, which also adjusted for variables including age, sex, duration of diabetes, marital status, income, education, smoking status, systolic blood pressure, body mass index, estimated kidney function, statins, levels of urine in protein, type of diabetes medication, atrial fibrillation, stroke, and blood pressure medications.

Previous stroke in these patients made them 40% more likely to develop dementia than those without stroke, Rawshani said.

"The positive association between HbA1c and risk of dementia in fairly young patients with type 2 diabetes indicates a potential for prevention of dementia with improved blood sugar control," he said.

From the podium, Forouhi had asked whether the researchers had assessed alcohol consumption in

their extensive list of confounders, but the research did not include that information. "I think alcohol intake is an important confounder because we know there is an association between alcohol intake and dementia risk."

In the study, Rawshani said that older patients – those about 67 and

68 years old – appeared to have better glycemic control. Those with the highest HbA1c were about 64 years old. About 54%-55% of the patients with good glycemic control were men; about 60% of the patients with poor control were men. Patients at the ends of the HbA1c spectrum had been diag-

nosed the shorted period of time – 4.22 years for the lowest mean HbA1c; 5.5 years for those with the highest mean levels. Patients with levels between 7% and 10% had been diagnosed for 8-9 years.

*Nyhetsinfo 19 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## EASD. Juleen Zierath, Sverige. Ny ordförande i EASD

Nu tar hon snart över EASD Juleen Zierath, tillträdande ordförande i EASD, har bråda tider.

Juleen Zierath, professor i integrativ fysiologi vid Karolinska institutet och tillträdande ordförande för EASD.

Juleen Zierath är professor i integrativ fysiologi vid Karolinska institutet. Men hon har flera andra uppdrag som pockar på uppmärksamhet. Nobelkommittén, som hon leder, jobbar för fullt med att ta fram årets Nobelpristagare i fysiologi eller medicin.

– Det gör att jag just nu springer fram och tillbaka mellan kongressen i Älvsjö och Karolinska institutet, säger hon.

Juleen Zierath, som tar över under hösten, tycker att det känns spännande att få leda Europeiska organisationen för diabetesforskning.

– Det är en fantastisk organisation. Det ser man inte minst under mötet här i Stockholm. Det

är ett privilegium att få interagera med alla de här människorna som antingen arbetar kliniskt, forskar eller utvecklar läkemedel.

Hon har fler tunga uppdrag som tar mycket tid och energi. Ett är redan nämnda arbetet med Nobelkommittén, ett annat som chefredaktör för tidskriften Diabetologia. Men Juleen Zierath konstaterar att det just nu är en riktigt bra tidpunkt att ta sig an ordförandeskapet i EASD.

– Jag kommer att avsluta flera av mina uppdrag den närmaste tiden. Det här är tredje och sista året som jag leder Nobelkommittén. Jag kommer att sitta i styrelsen även nästa år, men leda den får man bara göra i tre år, säger hon och fortsätter:

– Och jag är chefredaktör för Diabetologia fram till årsskiftet men slutar hantera manus under hösten. Jag har verkligen tyckt om att ha de här uppdragen, men nu får jag chans att ta min entusi-

asm och energi någon annanstans. Dessutom tycker jag inte att någon ska ha samma uppdrag för evigt.

Till sist, vilken är den största utmaningen för diabetesforskningen och vården?

– En stor utmaning är att hitta sätt att kliniskt tillämpa den kunskap som vi får från grundforskning. En annan att få beslutsfattare och allmänhet att förstå vilken allvarlig sjukdom diabetes faktiskt är. Vi behöver mer medel till forskning om diabetes.



Från [www.dagensmedicin.se](http://www.dagensmedicin.se)

*Nyhetsinfo 21 september 2015  
www.red.DiabetologNytt*

## EASD. Pesticide Exposure Linked to Type 2 Diabetes Development, up to 4,4 Times More Likely, esp Pregnancy. Meta-analysis 13 studies

In pregnancy, pesticides may be a trigger for gestational diabetes This article is a collaboration between MedPage Today® and: Medpage Today Action Points Note that this study was published as an abstract and presented at a

conference. These data and conclusions should be considered to be preliminary until published in a peer-reviewed journal. A large meta-analysis demonstrates a link between exposure to pesticides and the later development

of diabetes.

Other data suggest that exposure to pesticides during pregnancy may be associated with an increased risk of gestational diabetes.

STOCKHOLM -- New studies, including a meta-analysis,

appear to show that there is a link between exposure to pesticides and the later development of diabetes, researchers reported here.

Among the papers included in the poster presentation was a meta-analysis of 13 studies focusing on just type 2 diabetes which found that people exposed to pesticides such as DDT were 61% more likely to develop type 2 diabetes [OR 1.61 (95% CI 1.37-1.88),  $P < 0.0001$ ], said Fotini Kavvoura, MD, PhD, clinical lecturer in diabetes and endocrinology at Oxford University, England.

Even in a wider look at findings from all 22 papers included in the literature review, which included data from persons with confirmed or presumed type 2 diabetes, the risk of developing type 2 diabetes was still significantly higher by about 58% ( $P < 0.0001$ ), she said at her poster presentation at the annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes.

"The pathophysiological mechanisms underlying this association need to be further assessed experimentally," she said. "Guidelines on the use of pesticides should reflect the current evidence on the risk of diabetes."

The review was an update of the one commissioned by European Food Safety Authority, which was published in 2013. The study presented in the conference included all studies ever published on the topic until May 2015. Kavvoura told MedPage Today that the research included more than 80,000 people in studies that were produced from 2006 through May 2015, and mainly included older adults, the typical population for type 2 diabetes, and who had experienced exposure to pesticides.

"These pesticides are generally banned now in Europe and elsewhere," Kavvoura said, "but they tend to stay in the body in the liver, the pancreas, and in muscles."

"How diabetes develops is considered to be an interplay between genetic and environmental factors," she explained. "Emerging evidence suggests that environmental contaminants -- including pesticides -- may play an important role in the pathogenesis of diabetes."

In another study, researchers suggested that exposure to pesticides during pregnancy may be associated with an increased risk of gestational diabetes.

Leda Chatzi, MD, PhD, assistant professor of epidemiology and nutrition at the University of Crete, Heraklion, Greece, reported that women exposed to pesticides appear to have a four-fold increased risk of gestational diabetes.

In a press release prepared by the EASD staff, the authors said, "These findings suggest that women with high polychlorinated biphenyls (PCBs) levels in early pregnancy had higher risk for gestational diabetes. Further studies are needed to replicate these results and to evaluate potential biological mechanisms underlying the observed associations."

"As countries around the world deal with an increasing prevalence of gestational diabetes, the findings are important from a public health perspective as knowledge of environmental risk factors could help to reverse this trend."

"Our future research in this cohort will examine whether prenatal exposure to pesticides is associated with alterations in glucose metabolism and diabetes development of the offspring in early childhood."

The study was published as an abstract, but the poster was not presented due to a travel-related accident to a co-author.

The research suggests that a 10-fold increased exposure to organic pollutants in early pregnancy is associated with a 4.4 times increased

risk of a pregnant woman developing gestational diabetes, Chatzi reported.

Persistent organic pollutants are a group of diverse substances, including PCBs and organochlorine pesticides that are resistant to biodegradation and present almost everywhere in the environment, she noted. "Exposure to endocrine disrupting chemicals such as persistent organic pollutants have been linked to diabetes and metabolic disturbances in epidemiological and animal studies," the researchers reported.

The researchers accessed the Rhea pregnancy cohort in Crete which prospectively examines a population-based sample of pregnant women and their children. Female residents who became pregnant during a period of one year starting in February 2007 were contacted and asked to participate in the study. The first contact was made at the time of the first comprehensive ultrasound and several contacts followed.

The researchers identified 68 women who developed gestational diabetes and calculated that women with more advanced exposure to the pesticides had a higher risk of gestational diabetes.

In commenting on the findings, Bo Ahren, MD, professor of medicine at the University of Lund in Sweden, told MedPage Today, "There are a number of possible biological mechanism that might be at play in these observations."

"Pesticides may be toxic to T-cells which are important in glycemic control," he said. He also suggested that pesticides might have an impact on insulin resistance.

"These are hypotheses that need to be tested," he said.

From [www.pedpage.com](http://www.pedpage.com)

*Nyhetsinfo 19 september 2015  
www.red.DiabetetologNytt*

# EMPA-Reg Landmark Trial. More international comments

European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2015 Annual Meeting

STOCKHOLM EASD — Patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease receiving the glucose-lowering agent empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim/Lilly), a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, were less likely to die than those taking placebo in the large, much-anticipated EMPA-REG OUTCOME study, hailed here as a landmark trial.

The benefit on survival was seen regardless of the cause of death — empagliflozin prevented one in three cardiovascular deaths, with a significant 38% relative risk reduction in cardiovascular mortality, as well as a significant 32% relative reduction in all-cause mortality.

CV death was one component of the primary composite outcome, which also included nonfatal myocardial infarction (MI) or nonfatal stroke. It was the CV mortality benefit, however, that primarily drove the reduction in this end point.

"Empagliflozin is reducing death, the ultimate outcome," senior author of the study, Silvio Inzucchi, MD, of Yale Diabetes Center, New Haven, Connecticut, told Medscape Medical News. "This is a first in my lifetime — a diabetes drug trial that has shown improved outcomes in high-risk cardiovascular patients."

This is a first in my lifetime — a diabetes drug trial that has shown improved outcomes in high-risk cardiovascular patients.

Dr Inzucchi was given multiple rounds of applause as he presented the findings of EMPA-REG OUTCOME here at the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2015 Meeting. The study was also published simultaneously in the New England Journal of Medicine, by a team led

by Bernard Zinman MD, director, Diabetes Centre, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario.

Dr Inzucchi, who is senior author on the trial, also noted that "the separation of the event curves happened extremely early, within 3 months [of patients taking empagliflozin], and I don't know of any other therapy that does that."

He admitted, however, that the investigators "don't understand our findings," because empagliflozin did not seem to have any significant effect on MI or stroke, so "this may not be an atherosclerotic effect. If it were, we would expect to have seen an effect on MI and stroke."

"Most good trials raise more questions than they answer, but it may be that we have had the treatment of diabetes wrong for 50 years," Dr Inzucchi controversially observed. "We can control the glucose, but [we have been doing that] without controlling the calorie excess," he continued. By causing glucose to be excreted in the urine, empagliflozin may be aiding this, "and we may have to rethink our strategy."

Asked to comment, cardiologist Marc Pfeffer, MD, PhD, of Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, who was not involved in the trial, told Medscape Medical News: "I am very impressed — this is a quality study that addressed all the issues, and it all falls into place. This is a very important trial in an area where they did what we would all like to see — they gave diabetes patients a better prognosis."

Does the way you lower HbA1c also have an impact? This trial says yes, that we have an additional way to help people.

And while Dr Pfeffer agreed that "death was the greatest sig-

nal," he said that he is reassured by the signals across all of the important cardiovascular outcomes. "Everything looks solid. I have nothing but praise."

Regarding the issue of whether doctors have been treating type 2 diabetes correctly, he said, "the focus has been on glucose, and we kind of took our eye off the ball a bit on statins and blood pressure, etc, [at some point in the past], but I think that's now been corrected and we are focused on other risk factors."

"But does the way you lower HbA1c also have an impact? This trial says yes, that we have an additional way to help people," he said.

And the designated discussant at EASD, Hertzell Gerstein, MD, from McMaster University and Hamilton Health Sciences, Ontario, said: "EMPA-REG has identified a treatment, empagliflozin, that could save many lives and reduce much suffering. The results are unexpected and will open up new research."

"This may become first-line therapy for middle-aged people with type 2 diabetes at risk for cardiovascular events," he proposed, adding that this is "probably a class effect [of SGLT-2 inhibitors], but we can never be certain."

And Dr Zinman told meeting attendees: "My colleagues and I are really excited to see how the evidence we've presented today will affect diabetes guidelines" worldwide.

## Empagliflozin Reduces Death Regardless of Cause

The life expectancy of people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk is, on average, reduced by up to 12 years, with approximately half of all deaths in people with type 2 diabetes caused

by heart disease. Addressing the burden of cardiovascular events is therefore viewed as the core of diabetes care, because, until now, no single diabetes medication has been associated with a reduction in mortality.

EMPA-REG OUTCOME is the latest cardiovascular-safety trial of new diabetes drugs designed to comply with the 2008 Food and Drug Administration (FDA) guidance on new glucose-lowering agents and is the first such trial to report with an agent from the SGL-T2-inhibitor class.

Similar trials with diabetes drugs from other classes have demonstrated only neutrality (ie, cardiovascular safety), but not su-

periority, including most recently the TECOS trial with the DPP-4 inhibitor sitagliptin (Januvia, Merck) and the ELIXA study with the injectable glucagonlike receptor (GLP-1) agonist lixisenatide (Lyxumia, Sanofi).

Empagliflozin is on the market in the United States and Europe, and this year, both the FDA and European Medicines Agency approved a product combining it with metformin, to be known as Synjardy.

In EMPA-REG, 7020 patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease (prior MI, coronary artery disease, unstable angina, stroke, or occlusive peripheral arterial disease), body

mass index (BMI) of 45 or less, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) of at least 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> were randomized on a 1:1:1 basis to empagliflozin 10 mg daily or 25 mg daily or to placebo on top of standard care (including glucose-lowering therapy). Patients were treated at 590 sites in 42 countries.

The primary outcome was a composite cardiovascular end point — death from cardiovascular causes, nonfatal MI, or nonfatal stroke — and the trial continued until an adjudicated primary outcome had occurred in at least 691 patients. The median observation time was 3.1 years.

The key secondary composite

### EMPA-REG OUTCOME: Primary and Secondary CV Outcomes

| Outcome                                                                                                 | Placebo, n=2333 (%) | Empagliflozin, n=4687 (%) | HR (95% CI)      | P                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|------------------|---------------------------------------------|
| Death from CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke <sup>a</sup>                                         | 12.1                | 10.6                      | 0.86 (0.74–0.99) | Non-inferiority p<0.001, Superiority p=0.04 |
| Death from CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalization for unstable angina <sup>b</sup> | 14.3                | 12.8                      | 0.89 (0.78–1.01) | Noninferiority p<0.001, Superiority p=0.08  |
| Death from any cause                                                                                    | 8.3                 | 5.7                       | 0.68 (0.57–0.82) | <0.001                                      |
| Death from cardiovascular causes                                                                        | 5.9                 | 3.7                       | 0.62 (0.49–0.77) | <0.001                                      |
| Fatal or nonfatal MI, excluding silent MI                                                               | 5.4                 | 4.8                       | 0.87 (0.70–1.09) | 0.23                                        |
| Nonfatal MI, excluding silent MI                                                                        | 5.2                 | 4.5                       | 0.87 (0.70–1.09) | 0.22                                        |
| Silent MI                                                                                               | 1.2                 | 1.6                       | 1.28 (0.70–2.33) | 0.42                                        |
| Hospitalization for unstable angina                                                                     | 2.8                 | 2.8                       | 0.99 (0.74–1.34) | 0.97                                        |
| Coronary-revascularization procedure                                                                    | 8.0                 | 7.0                       | 0.86 (0.72–1.04) | 0.11                                        |
| Fatal or nonfatal stroke                                                                                | 3.0                 | 3.5                       | 1.18 (0.89–1.56) | 0.26                                        |
| Nonfatal stroke                                                                                         | 2.6                 | 3.2                       | 1.24 (0.92–1.67) | 0.16                                        |
| Transient ischemic attack                                                                               | 1.0                 | 0.8                       | 0.85 (0.51–1.42) | 0.54                                        |
| Hospitalization for heart failure                                                                       | 4.1                 | 2.7                       | 0.65 (0.50–0.85) | 0.002                                       |
| Hospitalization for heart failure or death from CV causes, excluding stroke                             | 8.5                 | 5.7                       | 0.66 (0.55–0.79) | <0.001                                      |

a. Primary end point, b. Key secondary end point

outcome was the primary outcome plus hospitalization for unstable angina.

The outcomes for the two empagliflozin groups were pooled, and the results show that the primary outcome occurred less frequently in this pooled empagliflozin group compared with placebo recipients (10.5% vs 12.1%; hazard ratio [HR], 0.86;  $P < .001$  for non-inferiority,  $P = .04$  for superiority).

Empagliflozin did not reduce the rate of nonfatal MI or nonfatal stroke, however, so the difference in the primary end point was mainly driven by the 38% relative risk reduction in cardiovascular death.

However, death from any cause was also reduced in the empagliflozin group, a key observation, Dr Inzucchi noted, because "often we see that a drug reduces cardiovascular death, but there is a compensatory increase in noncardiovascular death, so you see a net neutral effect on overall mortality. But that's not what we see here.

"We saw fewer deaths after MI, fewer deaths in the setting of heart failure, fewer sudden deaths, and fewer deaths of unknown cause," he explained.

Thirty-nine patients would need to be treated with empagliflozin during a 3-year period to prevent one death, he added, noting that the reduction in cardiovascular death was consistent across subgroups of patients in the trial.

"We are focusing on high-risk patients, where study after study has been neutral, but we seem to have gotten it right this time."

With regard to adverse effects, the investigators did not see any increased risk with empagliflozin vs placebo for two important adverse events recently linked to use of SGLT-2 inhibitors — diabetic ketoacidosis and fractures.

However, there was an increased rate of genital infections with empagliflozin compared with pla-

cebo (6.4% of patients affected compared with 1%;  $P < .001$ ), a well-known side effect of SGLT-2 inhibitors.

### What's Happening With Empagliflozin?

Dr Inzucchi said he and his fellow investigators can only speculate as to the mechanism by which empagliflozin is exerting its beneficial effects, but he has some theories.

There was a large and statistically significant 35% relative reduction in the end point of hospitalization for heart failure with empagliflozin, and "my gut tells me this is about osmotic diuresis," he explained to Medscape Medical News.

My gut tells me this is about osmotic diuresis.

There is a growing epidemic of heart failure in patients with diabetes and plenty of people with diastolic dysfunction who may progress to heart failure with preserved ejection fraction.

With empagliflozin, "we are probably treating mild heart failure or preventing it from developing, and therefore we may be preventing these patients from dying suddenly," he suggested.

In addition, SGLT-2 inhibitors have mild blood-pressure-lowering effects, of about 4/2 mm Hg, and produce a small amount of weight loss, of around 2 kg, he noted.

And "this is on top of standard therapy, so it may be that we are treating diabetes with a little weight loss, a little reduction in BP and uric acid, and some effects on the sympathetic nervous system," he hypothesized.

Dr Gerstein also mused on possible explanations for the EMPA-REG findings. They are very unlikely to be glucose related, he said, because the time to onset of the effect "was too rapid for a metabolic intervention," and, in any case, empagliflozin was not being

added here to lower glucose, rather simply to assess its cardiovascular safety; the difference in HbA1c between the empagliflozin and placebo groups was only 0.4%.

It's also unlikely to be due to BP lowering or weight loss alone, both of which are "not huge" with empagliflozin, but "it's possibly due to the diuretic properties of the drug," he agreed, noting that "the large prompt effect size on cardiovascular death and heart failure is similar to results from other heart-failure studies."

There is also a suggestion of an interaction with older age, which may mean empagliflozin having an effect on left ventricular dysfunction, including subclinical occurrence, and propensity to serious arrhythmias.

And it's possible that all of these above effects are "interacting," he added.

Dr Pfeffer, who is an expert in heart failure and was lead author on the ELIXA trial, said he never tries to determine mechanisms from studies such as EMPA-REG but stressed that empagliflozin "is clearly showing benefit."

### High Price of Newer Diabetes Drugs May Restrict Their Use

One issue that may restrict wider use of empagliflozin is cost, however.

Although money is undoubtedly being saved in the form of fewer hospitalizations for heart failure, lost productivity, and other outcomes, a proper cost/benefit analysis is undoubtedly required for EMPA-REG, he said.

N Engl J Med. Published September 17, 2015. Article

From [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

*Nyhetsinfo 20 september 2015  
ww red DiabetologNytt*

# EMPA-studien. Jardiance SGLT2-hämmare. Empagliflozin minskar risken att dö i hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes, jämfört med placebo. 38% mindre dödlighet. N Engl J Med. Rapportering i media

Empa-reg-studien, som presenterades i dag på EASD, beskrivs som ett paradigmskifte.

STOCKHOLM EASD - Empagliflozin (Jardiance) became the first type 2 diabetes drug to show a significant cardiovascular benefit in a safety trial, researchers reported here.

The primary composite outcome of death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke was met by 10.5% of patients on empagliflozin and regular care versus 12.1% of patients in the placebo group (hazard ratio 0.86, 95.02% 0.74-0.99;  $P=0.04$ ), reported co-author Bernard Zinman, MD, of Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute in Toronto, at a session here at the 51st annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes. The trial contained more than 7,000 patients.

Of note, the benefit was driven by significant reduction in cardiovascular mortality, overall mortality, and heart failure hospitalizations as there were no differences between the group on the drug, a once-daily sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor used to treat type 2 diabetes, and the control group in terms of rates of myocardial infarction or stroke over the 3 years of the study.

Zinman said treating 39 patients with empagliflozin for 3 years would prevent one cardiovascular death. "That's pretty good."

In the treatment group, the rate of cardiovascular death was 3.7% versus 5.9% in controls, which was a relative risk reduction of 38%. Hospitalization for heart failure was 2.7% versus 4.1% for a relative risk reduction of 35%, and death from any cause was 5.7% versus 8.3%, which worked out to a rela-

tive risk reduction of 32%.

The results were simultaneously published in the New England Journal of Medicine.

Calling the results dramatic and exciting, Zinman told MedPage Today "We quite clearly met the safety criteria of non-inferiority."

A secondary composite outcome included the primary outcome, plus hospitalization for unstable angina. There, there was no significant difference between groups ( $P=0.08$ ). Those in the treatment group experienced an increased risk of genital infection, but there was no risk increase for other adverse events, reported Zinman and colleagues.

The randomized trial of empagliflozin was a post-marketing requirement by the FDA to ensure that it didn't raise the risk of cardiovascular events, and it follows on the heels of other, similar trials but with an important difference: this time there was a clear cardiovascular benefit.

Earlier this year it was reported that lixisenatide (Lyxumia) and saxagliptin (Januvia) neither increased nor decreased cardiovascular risk. EMPA-REG, as the trial of empagliflozin is known, is the first such trial to show cardiovascular superiority, though it's possible that with a long enough follow-up time, other drugs will show a modest benefit, wrote the authors.

Asked about potential guideline changes, Zinman demurred, but did say that he hopes societies will look at the drug and "use the evidence to make guidelines."

Filip Knop, MD, PhD, at the University of Copenhagen, said

in an interview that it can be frustrating to tell patients, right after they've been diagnosed with diabetes, that they have a condition that increases their risk of cardiovascular disease, only to tell them there are no drugs that can really help decrease the risk.

"This will definitely lift the bar for all glucose-lowering drugs," said Knop.

Patients were treated with either 10 mg or 25 mg of empagliflozin ( $n=4,687$ ) or with placebo ( $n=2,333$ ). The primary outcome was calculated by pooling the two groups on different doses of the drug together. Eligible patients in the trial were adults aged 18 or older and had type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the trial took place at 590 sites in 42 countries. The trial was designed to continue until the primary event occurred in at least 691 patients.

The patients received no glucose-lowering agents for at least 12 weeks before randomization and had a glycated hemoglobin level of at least 7.0% but no more than 10.0% or were maintained in a range of 7.0% to 10.0% on another agent. All but eight (3%) of the patients were included in the primary analysis, but nearly a quarter of patients on empagliflozin discontinued medication prematurely. The median duration of observation was 3.1 years, and the median duration of treatment was 2.6 years.

The hazard ratios for the primary outcomes were 0.85 (95% CI 0.72-1.01;  $P=0.07$ ) in the 10 mg group and 0.86 (95% CI 0.73-1.02;  $P=0.09$ ) for the 25 mg

group. "In clinical practice, the choice of the empagliflozin dose will probably depend primarily on the achievement of metabolic targets and the occurrence of adverse events," since the cardiovascular benefits don't seem to differ significantly between the groups, wrote the authors.

During the oral session, researchers speculated that the CV benefit was probably a class effect, and added that the cardioprotective effects "require explanatory studies."

For 12 weeks -- during which doctors were told not to change

glucose-lowering therapy -- the adjusted mean difference in the glycated hemoglobin level between patients receiving empagliflozin and patients receiving placebo was -0.54 percentage points for the 10 mg group (95% CI -0.58 to -0.49) and -0.60 percentage points for the 25 mg group (95% CI -0.64 to -0.55).

"Over the course of the study, empagliflozin, as compared with placebo, was associated with small reductions in weight, waist circumference, uric acid level, and systolic and diastolic blood pressure with no increase in heart rate

and small increases in both LDL and HDL cholesterol," wrote the authors.

A higher percentage of patients in the placebo group received additional glucose-lowering medication, anti-hypertensive medication, and anticoagulants during the trial.

The benefits of the drug occurred early in the trial and continued throughout its duration the authors wrote.

*Nyhetsinfo 20 september 2015  
ww red DiabetologNytt*

## EASD, 3 dagar efter EMPA-REG-studien. Kommentar och värdering Peter Nilsson

Man får konstatera att detta är en stor och välgjord RCT av stor betydelse för diabetesforskningen och dess kliniska tillämpningar.

Signifikanta effekter nåddes på primär utfallsvariabel, men det som imponerar är även effekt på den totala liksom den kardiovaskulära mortaliteten.

Man bör betänka att detta var patienter med långvarig diabetes och med en hel del ko-morbiditet, således en patientgrupp som i t.ex. ACCORD studien tyvärr fick en ökad mortalitet vid intensifierad behandling - där nya analyser visade att detta kan ha berott på inflytandet av försämrad njurfunktion.

Fortfarande vet vi inte säkert vilken mekanism som kan förklara de omfattande fynden i EMPA-REG men min egen uppfattning är att det kan handla om gynnsamma effekter på artärvägg med minskad artärstyvhet till följd, vilket tidigare studier med empagliflozin även antytt.

Om artärstyvheten minskar så minskar belastning på vänsterhjärtat via arterial-ventricular coupling mekanismer och detta skulle kunna bidra till minskad hjärtsvikt samt kardiovaskulär mortalitet.

Att den totala mortaliteten minskar är anmärkningsvärt med numbers needed to treat (NNT) 39 under 3 års behandling och har inte ofta kunnat visas i liknande interventionsstudier på hyperglykemi eller hypertoni, med några undantag (UKPDS, ASCOT, JUPITER, HYVET).

Detta utgör ett exempel på "Patient Oriented Endpoints that Matter" (POEM) och kan sannolikt komma att påverka internationella och nationella riktlinjer. En logisk kombination skulle kunna vara att kombinera metformin och en SGLT2-hämmare.

Naturligtvis bör andra studier med denna klass av läkemedel avväktas för att sedan rätt kunna utvärdera behandlingsprincipen.

Intresset för inkretin-aktiva läkemedel har vuxit under senare år och fler studier är att vänta. Vi kommer därför att få en tilltagande mängd studiedata för dessa nya läkemedel. Även hälsoekonomiska studier för kostnadseffektivitet bör genomföras.

*Peter M Nilsson, prof, SUS, Malmö*

**Nyhetsinfo**

Skillnad i total mortalitet mot

placebo är anmärkningsvärd och antyder effekter av något slag vid sidan av de traditionella kardiovaskulära. Detta har endast kunnat visas en enda gång tidigare i en diabetes studie, i UKPDS för metformin (Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):854-65), se citat:

"Median glycated haemoglobin (HbA1c) was 7.4% (DCCT-HbA1c) in the metformin group compared with 8.0% in the conventional group. Patients allocated metformin, compared with the conventional group, had risk reductions of 32% (95% CI 13-47,  $p=0.002$ ) for any diabetes-related endpoint, 42% for diabetes-related death (9-63,  $p=0.017$ ), and 36% for all-cause mortality (9-55,  $p=0.011$ ). Skillnader i total mortalitet är det viktigaste beviset för ett läkemedels effektivitet. Väl att betänka så fanns det i EMPA-REG en hel del högriskdiabetespatienter med samsjuklighet och lång sjukdomsduration samt mycket bakgrundsbehandling till skillnad från de nyupptäckta diabetespatienterna i UKPDS.

*Nyhetsinfo 20 september 2015  
ww red DiabetologNytt*

## Årets Diabetesteam 2015

Svensk Förening för Diabetologi utlyser med stöd av Eli Lilly Sweden AB ett stipendium om 40 000 Kr för att uppmärksamma ett förtjänstfullt diabetesteam, och med stöd av detta stipendium vidareutveckla diabetesvården i den region det vinnande teamet kommer ifrån. Stipendiemedlen är tänkt att användas för utbildning med syfte att förbättra diabetesvården. Stipendiet kan inte användas för deltagande i symposier eller kongresser i enlighet med LIF:s etiska regelverk

### Vinnare av stipendiet offentliggörs vid SFDs vårmöte 2016

Årets diabetesteam utses av en kommitté bestående av representanter från Svensk Förening för Diabetologi, Svensk Förening för Sjuksköterskor inom Diabetesvård samt Svenska Diabetesförbundet.

En fritt formulerad ansökan om max 2 A4-sidor bör framhålla aktuella förbättringar av signifikant betydelse för diabetesvården som åstadkommits genom teamarbete. Ansökan kan utformas av alla personalkategorier inom diabetesteam vid såväl primärvårdsenheter, eller motsvarande, som sjukhus.

Det är möjligt och välkomnas för utomstående att nominera tänkbara mottagare till detta stipendium. Nomineringar bör innehålla uppgifter i enlighet med ovan. Ansökan eller nominering insändes i tre kompletta exemplar, med poststämpel **senast 31 mars 2016** (poststämpel) till vetenskaplige sekreteraren under adressen:

Överläkare och biträdande professor Johan Jendle, Endokrin- och diabetescentrum, Centralsjukhuset, 651 85 Karlstad

Vid frågor kontakta via e-post: [Johan.Jendle@liv.se](mailto:Johan.Jendle@liv.se)



## Stipendium för kvalitetsarbete inom diabetesvården

SFD har erhållit ett obundet ekonomiskt stöd på 30 000 kr från Boehringer Ingelheim AB. Detta stöd ges i syfte att främja kvalitets- och förnyelsearbete inom typ 2-diabetes genom ett stipendium.

Stipendiet är avsett för kompetensutveckling inom diabetesområdet för kliniskt verksamt diabetesteam, som arbetar med diabetesvård och som är medlem av SFD. Ämnen kan vara kvalitets- eller förnyelsearbete, som formulerats i en ansökan om max två A4-sidor.

Stipendiekommittén består av Johan Jendle, vetenskaplig sekreterare SFD och Soffia Gudbjörnsdottir, registerhållare NDR samt styrelseledamot SFD. Det är möjligt och välkomnas för utomstående att nominera tänkbara kandidater.

Ansökan eller nominering insändes i tre exemplar med poststämpel **senast 31 mars 2016** till:

Bitr Professor Johan Jendle  
Överläkare Endokrin och Diabetes Centrum  
651 85 Karlstad

Vid frågor kontakta via e-post: [joan.jendle@liv.se](mailto:joan.jendle@liv.se)



# VÄLKOMMEN ATT SÖKA FORSKNINGSSTIPENDIER

INOM OMRÅDET TYP 2-DIABETES

**OBS!**

**SISTA  
ANSÖKNINGSDAG  
26 MARS 2016**

**AstraZeneca och Svensk Förening för Diabetologi välkomnar både äldre etablerade och yngre lovande forskare från hela Sverige att ansöka om forskningsstipendier.**

Två stipendier utlyses för att stimulera forskning inom området typ 2-diabetes. De av AstraZeneca instiftade stipendiesummorna motsvarar 50 000 kr vardera.

Stipendierna är tillgängliga för alla läkare som forskar inom området. Etikansökan ska vara inskickad eller planerad. Stipendiater förväntas presentera en vetenskaplig rapport och en ekonomisk redovisning senast sex månader efter det att projektet har avslutats.

Vänligen skicka din ansökan till [lovisa.friberg@astrazeneca.com](mailto:lovisa.friberg@astrazeneca.com) **senast den 26 mars 2016**. Stipendierna delas ut i samband med SFDs vårmöte, 7 maj.

Bedömning av ansökningar sker av en oberoende kommitté utsedd av Svensk Förening för Diabetologi.

Kontaktperson AstraZeneca: Lovisa Friberg, Medical Advisor.  
Tel: 070-853 92 03 eller [lovisa.friberg@astrazeneca.com](mailto:lovisa.friberg@astrazeneca.com)

Lycka till med din ansökan!

## Bifoga följande:

- CV.
- Resursintyg.
- Projektplan som beskriver bakgrund, målsättning, syfte, metod, vetenskapligt värde i förhållande till befintliga data, tidsplan och hur projektet kommer att utvärderas, max fem A4 sidor.
- Kostnads kalkyl.
- Uppgifter om andra anslag och ansökningar som berör projektet.

# Sätt lyckospår i hjärnan, koppla om dina synapser

Skänk en tacksam tanke till hjärnans förmåga att fokusera på det negativa. Att vi i första hand fokuserar på hot och faror har räddat livet på oss genom årtusenden.

Den amerikanska neuropsykologen Rick Hanson har myntat uttrycket ”hjärnan är som kardborrband för negativa upplevelser och som teflon för positiva” för att beskriva den här evolutionärt utvecklade prioriteringen av negativ input. Men när det inte längre finns några hungriga lejon i vår vardagsmiljö är vi betydligt mer betjänta av att uppmärksamma det goda som sker och förlänga effekten av dessa positiva upplevelser i stället.

Därför har Rick Hanson utvecklat en modell för att lära hjärnan ett nytt sätt att ta in det goda och på så sätt öka vårt välmående. Han kallar modellen för HEAL – en akronym på engelska för Have a positive experience, Enrich it, Absorb it and Link it.

I hjärnan signalerar 80–100 miljarder nervceller till varandra och skapar en halv biljard kopplingar, synapser, i olika nätverk. Dessa aktiviteter gör att hjärnan hela tiden förändras, byggs om, lär sig nytt.

Alla tankar, upplevelser, känslor och processer, både medvetna och omedvetna, uppstår nämligen i dessa hjärnaktiviteter. Vissa kopplingar sker bara en gång och lämnar därför inga spår i hjärnan. Andra upprepas gång på gång, är intensiva eller förlängs över tid. De stabiliseras och bildar förstärkta banor som signalerna snabbt färdas längs. Långvariga mentala aktiviteter bygger neurala strukturer.

”Dina sinnestillstånd blir till

spår i hjärnan. Dag efter dag, bygger ditt sinne din hjärna”, skriver Rick Hanson i sin bok *Hardwiring happiness* (2013). Han liknar vår uppmärksamhet vid en strålkastare och en dammsugare. ”Den lägger fokus på det som ljuset landar på och suger sedan upp det i hjärnan – på gott och ont.”

Genom att medvetet rikta om strålkastarljuset och i större mån än tidigare medvetandegöra positiva erfarenheter och upplevelser, menar Rick Hanson att vi kan bygga inre styrka och resurser som hjälper oss att må bättre och känna oss mer tillfreds i vår vardag. Att medvetet ta in det goda är ett sätt att omvandla stunder av hedonisk njutning till en mer pågående känsla av tillfredsställelse och mening.

Här är hans fyra steg:

## 1. Ha en positiv upplevelse.

I det första steget ska du aktivera en positiv upplevelse. Det gör du genom att uppmärksamma en upplevelse du redan bär på. Den kan vara helt uppenbar för dig eller så kan du behöva leta en stund i ditt medvetande. Det kan vara en rent fysisk upplevelse av välbegagnad njutning, en känsla av målmedvetenhet och driv eller en förnimmelse av att känna sig nära en annan person.

Du kan också välja att skapa en positiv upplevelse genom att tänka på saker som du känner dig tacksam över eller en uppgift du kän-

ner dig nöjd och tillfreds med att ha klarat av. Rick Hanson förklarar att det inte handlar om att hitta på, utan om att dra fördel av saker som vi redan känner, men som vi inte stannat upp tillräckligt länge för att riktigt uppfatta och därmed kunna dra fördel av. Det kan vara att någon var vänlig mot oss häromdagen eller att en katt just kröp upp i knät. Viktigt är dock att upplevelsen präglas av autenticitet och innerlighet, för annars är det bara positivt tänkande vi ägnar oss åt.

## 2. Förstärk

Att lära sig något handlar om att förändra neurala strukturer och funktioner i hjärnan och det sker på två nivåer: från korttidsminnet till långtidsminnet och från ett sinnestillstånd till något som kan bli mer av ett karaktärsdrag. I det andra steget går vi från att aktivera upplevelsen till att installera den, det vill säga göra så att den verkligen påverkar och omformar hjärnan. Rick Hanson hävdar att det krävs längre tid för positiva känslor att lagras i vårt långtidsminne än för de negativa som lagras in direkt. Det finns dock inte några studier om detta. Hans tes är att hjärnan är bra på att lära sig av negativa erfarenheter men dålig på att lära sig av de bra upplevelserna. Och genom att vända på detta och i stället lära sig även av de positiva upplevelserna skapar vi resurser för välmående.

För att förstärka den positiva upplevelsen bör du hålla kvar den i ditt medvetande i fem till tio sekunder, gärna längre. Känn upplevelsen med hela din kropp och för-

stärk den genom att aktivera alla dina sinnen. Skruva upp volymen, gör upplevelsen mer intensiv. Undersök den och försök hitta något nytt med den. Tänk igenom på vilket sätt upplevelsen är relevant för just dig, på vilket sätt den skulle kunna förändra saker i ditt liv, hur den kan stimulera eller hjälpa dig. Alla dessa fem faktorer – varaktighet, intensitet, variation, nyhetsvärde och personlig relevans – förstärker upplevelsen.

### 3. Absorbera

När du förstärker upplevelsen gör du den mer kraftfull. Att absorbera överlappar till viss del det förra steget. Det handlar om att avsiktligt låta upplevelsen sjunka in. Se om det är möjligt att öppna dig inför det som händer. Omfamna upplevelsen, vila i den och låta den bli en del av dig i stället för att bara stanna i huvudet som tankarna. Känn efter hur det känns i magen, i bröstet, i ansiktet. Kanske sprids en värme genom kroppen, kanske börjar du andas lugnare.

Rick Hanson åskådliggör skillnaden som en droppe olja i ett vattenglas som stannar kvar på ytan och en droppe färg som löser upp sig och färgar hela vattnet. Låt dig färgas av den positiva upplevelsen och bemöt dig själv med vänlighet och tillit.

### 4. Länka positivt till negativt

Det fjärde steget i Rick Hansons metod kan man lägga till om man vill. Det är att ta upplevelsen ett steg längre genom att låta den positiva upplevelsen färga av sig på en negativ. Det kräver delad uppmärksamhet, så att man inte blir kidnappad av den negativa känslan, vilket är lätt hänt. Om det sker släpper man det negativa och fokuserar enbart på det positiva i stället. Känslan ska vara att den positiva upplevelsen finns i förgrunden och den negativa i bakgrunden.

När du till exempel känner

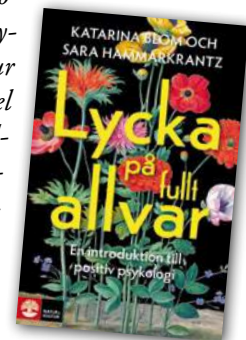
dig inkluderad och uppskattad av människor omkring dig kan du låta en känsla av ensamhet och tomhet från förr finnas med på ett hörn. När helst du vill återgår du och vilar i enbart den positiva känslan, för att sedan lite i taget gå in i den negativa upplevelsen – men enbart genom att fokusera

på neutrala saker som blivit förknippade med det negativa. Det kan till exempel vara din bostad, som kommit att bli en symbol för din ensamhet.

Sakta men säkert kan du neutralisera den negativa upplevelsen och ditt hem kan börja kännas varmt och välkomnande igen i stället för ensamt och ödsligt.

Sara Hammarkrantz

Sara Hammarkrantz är journalist och medförfattare till boken *Lycka på fullt allvar: En introduktion till positiv psykologi* (Natur & Kultur 2014). Denna artikel har tidigare varit publicerad i tidningen *Modern Psykologi*. Publiceras med tillstånd av förf och tidskrift Fotograf Peter Knutson



Nyhetsinfo 26 oktober 2015  
[www.red.DiabetologNytt](http://www.red.DiabetologNytt)  
För DiabetologNytt



# Res med SFD på Diabetes Konferens 2016

## - Enkelt, smidigt, tryggt, bra pris

Under konferensen planeras för den som vill och kan en genomgång för deltagarna på kvällen under ledning av SFDs vetenskaplige sekr eller annan SFD-kollega - och därefter en bit mat tillsammans

- Bokning av hotell med bra läge och standard.
- Bokning av reguljärflyg och tåg.
- Bästa möjliga pris – valuta för pengarna!
- Ju fler som åker ju bättre pris får vi.
- Ju tidigare fler anmäler sig ju bättre pris. Boka Dig i god tid före bästa konferenspris-datum.
- Betalning sker mot faktura i anknytning till resan eller tidigare när Du vill ha fakturan.
- Angivna flygtider är förslag, utrese- och hemdatum kan diskuteras. Anslutningsflyg från hemorten ordnas.
- Du åker tryggt tillsammans – bra om det är första gången Du ska presentera ett vetenskapligt arbete eller delta i ett vetenskapligt möte. För rutinerade deltagare enkelt att bara anmäla sig. Allt är bokat och färdigt.
- Hjälp med kongressregistrering – slipp alla krångliga registreringssidor och osäkra inbetalningar!
- Möjlighet att fritt förlänga Din vistelse i samband med kongressen.

- Vi hjälper Dig med bokning av medföljande resenär t ex. sambo/make/maka/livskamrat till bästa pris.
  - Vi skräddarsyr Din resa utefter just Dina behov.
- Alla kostnader samlade på en och samma faktura eller uppdelade efter Din och Din arbetsgivares önskan eller krav. En del till arbetsgivaren och en del privat - om så önskas.
- Vi erbjuder avbeställningsförsäkring samt reseförsäkring genom Europeiska ERV eller Gouda.
- Vid frågor eller bokning har SFD en speciell kontaktperson på resebyrån, Camilla Stattin. Första kontakt sker med fördel per mail [camilla.stattin@linnetravel.se](mailto:camilla.stattin@linnetravel.se)

Linné Travel har arbetat med medicinska konferensresor under drygt 20 år med tiotal deltagare eller flera hundra. Flera kolleger i SFD har säkert rest med företaget och känner igen namnet. Detta borgar för ett professionellt omhändertagande av Dig som planerar att resa.

SFDs roll är enbart att förmedla resan med Linné Travel utan något extra arvode. Syftet är att fler kolleger i SFD ska kunna vetenskapligt fortbilda sig på ett enkelt, prisvärt och tryggt sätt 2016.





## ADA i New Orleans 9-14 juni 2016

**Anmäl dig till ADA senast den 25 februari för att få Early Bird-registrering!**

### Exempel på flygtider:

|         |                       |             |
|---------|-----------------------|-------------|
| 9 juni  | Stockholm - Newark    | 10.25-12.55 |
| 9 juni  | Newark - New Orleans  | 16.00-18.09 |
| 14 juni | New Orleans - Chicago | 17.17-19.42 |
| 14 juni | Chicago - Stockholm   | 21.05-12.30 |

Prisexempel från 8800:- inkl. skatter och bränsletillägg

**Hotellförslag:** Omni Riverside. Det tar 5 minuter att promenera till kongresscentret.

Pris 2540:-/enkelrum/natt ex. frukost.

Vi håller inga rum i dagsläget. OBS! det är hög beläggning på hotellen under kongressen så vi råder Dig att vara ute i god tid!

### Kongressregistrering:

**Före den 25 februari 2016**

ca 6900:-

Före den 28 april 2016

Före den 13 maj 2016

Före den 03 juni 2016

Arvode kongressregistrering

350:-



## EASD i München 11-16 september 2016

**Hotellförslag:** Four Points By Sheraton Munich Central. Det tar ca 40 minuter men kommunal transport till kongresscentret.

Pris 2420:-/enkelrum/natt inkl. frukost.

Vi håller inga rum i dagsläget. OBS! det är hög beläggning på hotellen under kongressen så vi råder Dig att vara ute i god tid!



## ISPAD i Valencia 25-29 oktober 2016

**Hotellförslag:** Hospes Palau de la Mar  
Det tar ca 30 minuter men kommunal transport till kongresscentret.

Pris 1880:-/enkelrum/natt inkl. frukost.

Vi håller inga rum i dagsläget. OBS! det är hög beläggning på hotellen under kongressen så vi råder Dig att vara ute i god tid!

# SFDs vårmöte 19–20/5 2016 Östersund

## Bästa Diabetes-Kollega!

SFD har 19-20/5 sitt vårmöte 2016 i Östersund, på Frösön, med hänförande utsikt över Storsjön och fjäl-  
len.

Det känns roligt att bjuda in till vårmöte med ett blandat program. Torsdagen ägnas på olika sätt åt systematiskt kvalitets- och förbättringsarbete samt åt strävan efter jämlik vård. Patientens egen uppfattning av bra vårdresultat, kulturanpassad diabetesutbildning, CGM och jämlik vård, särskilda ungdomsmottagningar samt diabetes i skolan finns på programmet. Dessutom får vi en spännande högtidsföreläsning av Leif Groop vars diabetesarbete spänner från patientutbildning till epigenetik.

Under fredagen får vi bl.a. höra om fysisk aktivitet och epigenetik, körkort och diabetes. Under 2015 presenterades flera viktiga behandlingsstudier rörande typ 2 diabetes. Därför gläder vi oss extra åt att kunna få en uppdatering och state of the art föreläsning just i detta ämne.

Programmet är valt för att stimulera alla som arbetar med diabetes såväl inom primär- som slutenvård, även barn-ungdomsdiabetes. Alla deltagare har möjlighet att bo samlat i ett lugnt område, i direkt anslutning till konferenslokalerna vid Åre/Östersunds flygplats. Vi är säkra på att detta bidrar till givande diskussioner och trevlig samvaro under mötesdagarna.

Kostnad för mötet är endast 1495 SEK för SFD-medlem. Anmälan kan ske från 15 januari på [www.sfdmoten.se](http://www.sfdmoten.se)

*Varmt välkommen till SFDs vårmöte i Östersund 19-20 maj 2016!*

*Mikael Lilja, adjungerad lektor, allmänmedicin, Umeå Universitet / Region Jämtland Härjedalen,*

*Anna-Lena Fureman, överläkare, barnmedicin, Östersunds sjukhus*

*Håkan Fureman, överläkare, medicinkliniken, Östersunds sjukhus*

*Lena Lilja, distriktsläkare, ST-studierektor, Region Jämtland Härjedalen*

## SFD Vårmöte 2016, 19–20 maj

Vill Du ha hjälp med bokning av resa, för Dig själv, eller i grupp, eller för att få resan bokad med en faktura? Tag då kontakt med SFDs Resebyrå, Linné Travel AB [camilla.stattin@linnetravel.se](mailto:camilla.stattin@linnetravel.se)

Välkomen att presentera Din vetenskap som poster! Skicka in ditt abstrakt till SFDs vetenskaplige sekreterare Johan Jendle [johan.jendle@liv.se](mailto:johan.jendle@liv.se) senast 29/2 2016. Posterpresentationen kommer att vara elektronisk.

### Plats

Vårmötet kommer att hållas på Quality Hotel Frösö Park i Östersund

### Föranmälan

Anmälan till konferensen, det sociala programmet och hotellreservationer kommer att finnas tillgängliga på mötets hemsida från 160115.

Observera ny [www.sfdmoten.se](http://www.sfdmoten.se)

### Avgifter

Medlem i SFD 1 495 sek

Icke medlem i SFD 1 995 sek

Vill Du bli medlem maila namn, adress och yrke till [samuelsson@mac.com](mailto:samuelsson@mac.com)

2016 kostar det 0 SEK, sedan från 2017 kostnad 200 kr per år.

### Frågor och information om mötet

Kontakta gärna Anna Ekberg,

MeaConsulting AB

Telefon: 072-565 5568

e-post: [sfd@meaconsulting.se](mailto:sfd@meaconsulting.se)

[www.sfdmoten.se](http://www.sfdmoten.se)



# Program

## Torsdag 19 maj

8.45- *Registrering och tid för*  
10.00 *besök i utställningen*

10.00- *Kvalitet och jämlikhet i vården*

12.15 NDR - en betydelsefull 25-åring, snart även med patientens perspektiv på vården.  
Soffia Gudbjörnsdottir

"Hissen" - en modell för att lyfta mottagningen.  
Bo Berger

CGM - jämlik eller ojämlik vård i Sverige?  
Johan Jendle

Kulturanpassad diabetesutbildning.  
Nouha Saleh Stattin

Vårdens utmaningar för att ge jämlik vård.  
Fredrik Löndahl

12.15- *Lunch och tid för besök i utställningen*  
13.15

13.15- *Barn och unga*

14.30 Diabetes i skolan  
- vad har hänt sedan förra undersökningen.  
Stefan Särnblad

Ungdomsmottagning - modell för övergången från barn- till vuxenmottagning.  
Gun Forsander

14.30- *Högtidsföreläsning*

15.15 Leif Groop

15.15- *Kaffe och tid för besök i utställningen*  
15.45

15.45- *Posterutställning*  
16.30

16.30 *Årsmöte*

18.30 *Konferensmiddag*

## Fredag 20 maj

8.15- *Hyper- och hypoglykemi*

09.45 Hyperglykemi o kognition på kort o lång sikt.  
Olov Rolandsson

Körkort och diabetes - vad gäller och vad är på gång?  
Lars Englund

09.45- *Kaffe och möjlighet att besöka*  
10.15 *utställningarna*

12.15- *Lunch och tid för besök i utställningen*  
13.15

10.15- *Typ 2 diabetes*

12.00 Effekter av motion vid typ 2-diabetes: prevention, livslängd, riskfaktorer och epigenetik.  
Tomas Fritz, Megan Osler

Behandling 2016 av typ 2 diabetes  
- state of the art.  
Björn Eliasson

11.55 *Sammanfattning av dagarna*  
Mona Landin-Olsson

12.00- *Grab and go lunch*

12.00- *Satellitmöten med lunch*  
15.00

**Mer info 15/1 på [www.sfdmoten.se](http://www.sfdmoten.se)**

# Kongress- och möteskalender

## 2016

- 7-8/4 SFSD Årsmöte konferens Norra Latin Stockholm
- 22-24/4 Skandinaviskt Diabetesmöte i Reykjavik, Island [www.sssd2016.se](http://www.sssd2016.se)
- 19-20/5 SFDs vårmöte i Östersund, ansvarig för mötet Mikael Lilja, mer info på [www.sfdmoten.se](http://www.sfdmoten.se)
- 10-14/6 76th Scientific Sessions ADA, New Orleans, USA.
- 12-16/9 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes EASD, Munchen, Tyskland.
- 13-14/10 SFDs höstmöte i Göteborg, NDR 20 år, tema barn-vuxendiabetes, ansvariga för mötet Soffia Gudbjörnsdottir och Gun Forsander.
- 26-29/10 ISPAD, Valencia, Spain.

## 2017

- 27-28/4 Diabetesforum, Waterfront Stockholm.
- 9-13/6 ADA San Diego, California, USA
- 11-15/9 EASD, Lissabon, Portugal

### REKRYTERA NY MEDLEM TILL SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI

Medlemsavgift 200 kr per år. 2016 ingen kostnad.  
Sänd namn, yrke och adress per e-post till: [samuelsson@mac.com](mailto:samuelsson@mac.com)