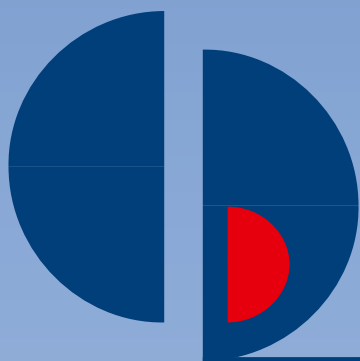




# DIABETOLOG NYTT

År 2019 Årgång 32 Nr 5-6



## Vårdiabetes Mötet 11-13/3 Uppsala

*Se sidan 270*



SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI  
SWEDISH SOCIETY FOR DIABETOLOGY

# DIABETOLOGNYTT

Medlemstidning för Svensk Förening för Diabetologi

År 2019 Årgång 31 Nr 5-6 Höstnumret

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| Ordföranden har ordet                            | 190 |
| Redaktörspalten                                  | 192 |
| NDR-nytt                                         | 193 |
| Medicinsk diabetes kommentar                     | 194 |
| Internationellt möte diabetesfot komplikation    | 196 |
| Diabetesporträtt Bo Ahren                        | 200 |
| Långtidseffekt Libre 3,5 år T1DM                 | 204 |
| Internationellt möte diabetesgraviditet          | 214 |
| Sett & Hört                                      | 218 |
| Rapport från amerikanska diabetesmötet ADA       | 238 |
| Rapport internationellt kost- och nutritionsmöte | 261 |
| Insändare kritik BMJ artikel HbA1c barn-unga     | 266 |
| Kvalitetsmått HbA1c - "Sverige är bäst"          | 268 |
| Program Vårdiabetesmötet 11-13/3 Uppsala         | 270 |
| Res med SFD                                      | 273 |
| Kongresskalender 2019-2020                       | 276 |

Bild på omslag: Uppsala, Fyrisån. Foto: Anders Tukler / Uppsala Marknadsföring

## Redaktör

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

## Ansvarig utgivare

David Nathanson,  
överläkare, med dr  
Diabetes och Metabolism,  
Patientområde Endokrinologi och  
Njurmedicin, Tema Inflammation och  
Infektion,  
Adress: C2:94 Karolinska  
universitetssjukhuset Huddinge  
141 86 Stockholm

## Adress till redaktionen

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

## Annonsansvarig

annons.dn@gmail.com

## Internet

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

## Medlemsavgift

200,- per år  
Bankgiro: 5662-5577  
Swishkonto: 123 084 9125

## Nästa nummer av DiabetologNytt

Planerad utgivning 200215  
Deadline för bidrag 200115

## Tryck & layout

Danagård LITHO

 Miljömärkt Trycksak 3041 0196

ISSN 1401-2618

# Ordföranden har ordet

Efter en lagom varm sommar med lagom mycket regn så startar vardagen upp igen. SFDs styrelse har trots semestertider varit högst aktiv. I juli så arrangerade SFD och det nationella diabetesteamet 3 seminarier under Almedalsveckan. I det första seminariet diskuterade biträdande regionsborgarrådet Daniel Forslund, Nasim Farrokhina, kvalitets- och forskningsdirektör dr Kry, David Nathanson samt riksdagsledamot Johan Hultberg huruvida nätläkare i primärvården är ett hot eller möjlighet för patienter med kroniska sjukdomar.

Vi kunde enas om att digitala besök för patienter med diabetes är ett bra komplement till vanliga fysiska besök och troligen mer informativa än vanliga telefonkontakter men gällande frågan huruvida privata nätläkarbolag med aktuell kompetens i diabeteskunskap (i synnerhet typ 1 diabetes) är lämpliga vårdgivare rådde delade meningar.

Vi (SFD) kan tänka oss en regional nätläkartjänst som erbjuder support och vård till patienter med diabetes om tjänsten kan dela information med patientens ordinarie vårdgivare och att rätt

kompetens gällande sjukdomen finns på plats.

Vi anser inte att så är fallet i nuläget. I de övriga seminarierna diskuterades äldre med diabetes och samordning mellan kommunala och regionala sjukvårdsinsatser, se sid 237, samt barn med diabetes som placerats HVB hem. I detta seminarium framkom det att det finns ett behov av att samordna insatser och information mellan HVB hemmen och vårdgivarna.

Hela arrangemanget, som var ett samarrangemang, var välbesökt och ett flertal spänniga diskussioner följde på varje seminarium. Innehållet i samtliga seminarier har mejslats fram under våren av respektive delföring i det nationella diabetesteamet (SFD, SFSD, dietisternas riksförbund barnläkarföreningens delförening för endokrinologi och diabetesförbundet).

I augusti så träffades SFDs styrelse för det årliga internatet som detta år förlades till Göteborg. Styrelsen diskuterade där under två dagar ett antal frågor som vi tycker har särskild bäring för vårt





arbete. Två huvudfrågor som diskuterats under en längre tid är SFDs medlemskap i International Diabetes Federation (IDF) och fullvärdigt medlemskap i Sveriges Läkarsällskap (SLS).

Gällande IDF så kan vi rapportera om en långvarig och infekterad strid mellan den nuvarande ordföranden och ett flertal andra medlemsorganisationer.

Då vi (SFD) upplever att det demokratiska federativa arbetet under en längre tid (trots skriftlig kritik från SFD) varit eftersatt samt det faktum att ett flertal Europeiska länder av denna anledning det senaste året lämnat IDF (blå England och Danmark) så har SFDs styrelse tagit beslutet att åtminstone tillfälligt begära utträde ur federationen. Vi har tagit detta beslut efter en längre diskussion och votering.

Gällande fullvärdigt medlemskap i SLS så har detta diskuterats under flera år, bland annat i samband med 2018 och 2019 års årsmöten.

Det senaste årsmötet gav styrelsen mandat att ta beslut i frågan, även om en majoritet var för att kvarstå som sektion. Efter årsmötet har det framkommit att den avgift som en fullvärdig medlemsförening kommer att betala till SLS blir lägre än vad som tidigare angivits.

I gällande förslag från SLS skall en fullvärdig medlemsförening endast betala 140 kr per medlem som är medlem i en förening. För medlemmar som samtidigt är med i flera föreningar betalar SFD endast 70 kr. Då SFDs styrelse kommit fram till att SFDs medlemsavgift inte behöver höjas trots denna avgift från SLS så kommer ett fullvärdigt medlemskap att gynna våra medlemmar.

Dessutom har SFD medlemmar möjlighet att söka SLS stipendier utöver andra förmåner som ges delföreningen. Vi anser även att SLS är en viktig röst för Sveriges läkarkår när det gäller arbetet med vidareutbildning, forskning och etikfrågor. SFDs styrelse har därför med kvalificerad majoritet i votering beslutat om att begära fullvärdigt medlemskap.

Detta kommer att innebära en viss förändring av SFDs stadgar för att harmoniera med GDPR och SLS stadgar. Med anledning av detta utlyses denna kommande stadgeändring redan nu. Förslag om stadgeändring beslutas därför i samband med årsmötet 2020 och det specifika stadgeförslaget klubbas på årsmötet 2020.

Vi ser nu fram emot höstens aktiviteter där världsdiabetesdagen spelar en viktig roll. Mer information om den kommer inom kort på vår hemsida. Programmet finns redan nu på sid 270 i denna tidning.

David Nathanson  
Stockholm september 2019





# Redaktörspalten

Höstnumret är fyllt av nyheter inom klinik och forskning!

I mer än 60 år har metformin varit förstahandsmedel vid T2DM. Mycket har hänt kring SGLT2-hämmare och GLP-1-analoger med nya kliniska forskningsdata, som än mer befäster deras roll i behandlingen. En hel del kring detta tas upp i DiabetologNytt.

Internationella rapporter diskuterar i numret diabetes-fotkomplikationer, diabetes-graviditet och kost-nutrition. Nyheter finns också från det amerikanska diabetesmötet ADA i juni.

Gunnar Nordin vid Equalis har varit uthållig, då det gäller insatser för förbättrad nationell kvalitet kring HbA1c. På sid 268 tar Gunnar upp att 2018 var ett märkesår. Precision på patientnära analyser på mottagningar ligger på samma precisionsnivå som svar via laboratorie-analys.

Under hört och sett finns senaste nytt. Uppdatering sker dagligen på [www.dagensdiabetes.se](http://www.dagensdiabetes.se). Hälften av dessa förs in i DiabetologNytt.

Det är viktigt med fortbildning. Sikta därför in på att delta i diabetesvårmet 11–13/3 i Uppsala med ett omfattande program, både på djupet och

bredden. Programmet finns på sid 270. Uppdaterat program liksom anmälan till möte och hotel finns på [www.sfdmten.se](http://www.sfdmten.se).

Sedan 20 år har vi haft en egen svensk lärobok i diabetes. Den har under åren givits ut via Libers förlag i totalt 4 olika upplagor. Nu har Svensk förening för Diabetologi kontakt med Studentlitteratur, som tar över det hela. Chefredaktör för nya boken är prof Mona Landin-Olsson, Lund. 50-tal kollegor är författare och av dem är många nya författare. I början av 2020 trycks den. Istället för en enda tjock bok blir det mer tre olika delar som trycks samtidigt. Priset blir också fördelaktigt.

Har du något du vill sprida vidare? En kollega som publicerat artikel? Eller något du läst eller hört? Maila då redaktionen, så lägger vi ut det på [www](http://www) och i många fall också i nästa nr av DiabetologNytt.

*En riktigt fin höst!*

[stig.attvall@medicine.gu.se](mailto:stig.attvall@medicine.gu.se)  
Redaktör DiabetologNytt

# NDR-nytt

Välkomna tillbaka efter välbehövliga semestrar! Nu märks det på NDR-kontoret att diabetesmottagningarna ute i landet kommit igång igen att jobba med NDR-data.

Vi ansluter upp till 20 nya aktiva användare varje dag och mer än 2000 unika användare är inne på [www.ndr.nu](http://www.ndr.nu) varje vecka. Det är inte så många patienter som loggar in med Mobilt Bank-ID och tittar på sina egna data, trots att det har varit möjligt att göra sedan två år tillbaka. Det är mellan 15-25 patienter per dag som tittar på "Min diabetesprofil". Berätta gärna för era patienter att denna möjlighet finns. Vi ser fram emot en aktiv höst där NDR används flitigt både inom vården och forskningen och att även fler patienter hittar till vår hemsida.

## FORSKNING PÅ NDR

Under sommaren har det publicerats flera studier baserade på NDR-data, både vad gäller personer med typ 1- och typ 2-diabetes. Göteborgs universitet rapporterar om en studie som publicerats i BMJ i augusti i år där kopplingen mellan blodsockernivå och risker för påverkan på olika organ vid typ 1 diabetes beskrivs. Forskarna har genom NDR-data följt personer med typ 1-diabetes under åtta till tjugio års tid och resultaten ger enligt forskarna en klarare bild av hur blodsockernivån påverkar riskerna. Enligt forskarna ökar risken för milda förändringar på ögon och njurar vid HbA1c över 52 mmol/mol. HbA1c-värden under 52 minskar risken för organpåverkan, men studien visar inte någon ytterligare riskminskning vid HbA1c under 48 mmol/mol<sup>1</sup>.

I en annan studie bidrar NDR som ett av flera register i en stor skandinavisk registerstudie ledd av Karolinska institutet (KI) som har studerat den blodsockersänkande läkemedelsgruppen SGLT2-hämmare och dess effekter på hjärtsvikt. Studien var ett samarbetsprojekt mellan KI, NDR, Danmark och Norge. Resultatet visar lägre risk för hjärtsvikt med SGLT2-hämmare hos patienter med typ 2 diabetes<sup>2</sup>. Läs gärna mer om denna studie på Karolinska institutets hemsida.

Ett helt annat forskningsområde som är aktuellt på NDR är ett pågående doktorandarbete angående Diabetesenkäten som NDR har rapporterat om tidigare. Utvärderingen av Diabetesenkätens mättegenskaper fortsätter. Nya resultat visar att Diabetesenkäten tillför ny diabetespecifik information som varken SF-36 (en icke sjukdomsspecifik enkät) eller traditionella kliniska NDR-variabler mäter. Detta arbete kommer Maria Svedbo-Engström att presentera på EASD i Barcelona och hon försvarar sin avhandling 29 november 2019<sup>3</sup>.

## NY VARIABEL

Från och med nu finns möjlighet att rapportera in värdet på U-albumin/kreatinin-kvot. Detta har sedan tidigare registrerats för alla under 18 år men nu öppnar vi även för inrapportering för personer över 18 år. NDR har informerat huvudmännens IT-avdelningar om förändringen så att nödvändig anpassning görs i överföringssystemen. För er som registrerar via vårt rapportformulär på hemsidan så finns frågan öppen att besvara redan nu och för er som använder överföringssystem så kommer data på denna variabel föras över så snart anpassningen är gjord.

Tack för allt viktigt arbete som läggs ner på registrering och andra insatser för NDR. Vi önskar alla en härlig höst!

NDR-teamet



*Se också sid 266. Insändare synpunkter på BMJ artikeln om HbA1c barn-unga Red DiabetologNytt*

## Referenser

1. Lind M et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study.
2. Pasternak B et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study.
3. EASD 55th Annual Meeting 2019 Session 45 - OP 45 Integrating psychology into diabetes care.

# Medicinsk kommentar till REWIND och PIONEER-6, GLP-1 hos T2DM riskpatienter

Nya studier REWIND och PIONEER-6 visar klinisk nytta med GLP-1 receptor agonist behandling hos riskpatienter med typ 2 diabetes

Intresset för inkretinbaserad behandling vid typ 2 diabetes ökar alltmera, liksom för SGLT-2 hämmare. Flera nya studier har kommit under senare år, och nu på ADA i juni 2019 ytterligare två, vilka båda samtidigt publicerats i ansedda tidskrifter.

Det handlar om studierna REWIND i the Lancet [1,2] och PIONEER-6 i New England Journal of Medicine [3], båda baserade på GLP-1 receptor agonist behandling, antingen i långverkande form som injektionsbehandling (REWIND) eller som daglig per oral tablettbehandling (PIONEER-6). Här följer en kort översikt av de båda studierna som säkert kommer att genomgå omfattande analyser och diskussioner, eftersom resultaten är något blandade.

I den randomiserade studien REWIND jämförde man GLP-1 receptor agonisten (GLP-1 RA) dulaglutid (1.5 mg injektion en gång i veckan) mot placebo hos 9901 patienter med typ 2 diabetes under en medianuppföljningstid på 5.4 år. Av patienterna hade cirka 1/3 en tidigare kardiovaskulär händelse, medan övriga hade förhöjda riskfaktorer och även en omfattande bakgrundsbehandling.

Studien var designad för att visa överlägsenhet med givet läkemedel ("superiority"), vilket skiljer den från likande studier som tidigare publicerats (LEADER, SUSTAIN-6).

Huvudresultatet visade en relativ risk reduktion av komposit kardiovaskulär utfallsvariabel (MARD) på 12% med hazard ratio (HR) 0.88 (95% konfidensintervall 0.79-0.99;  $p = 0.026$ ).

Ingen skillnad noterades för mortalitet eller icke-fatal hjärtinfarkt, men en signifikant sänkning av icke-fatal stroke, HR 0.76 (95% KI: 0.62-0.94;  $p = 0.010$ ). I en explorativ analys noterades även en njurskyddande effekt på 15%, motsvarande HR 0.85 (95% KI: 0.77-0.93;  $p < 0.001$ ). Det var dock endast cirka 73% som stod på aktivt läkemedel vid studieperiodens slut och detta kan ha influerats av en hög grad av gastrointestinala biverkningar i dulaglutid-armen med 47.7% jämfört med 34.1% i placebo-gruppen ( $p < 0.001$ ).

Sammanfattningsvis får man anse att REWIND var en framgångsrik studie med påvisande av såväl kardiovaskulär som renal protektion hos en bredare patientgrupp än i tidigare liknande studier. Det är anmärkningsvärt att notera en signifikant stroke-reduktion av en injektion i veckan av en GLP-1 RA, på ett liknande sätt som i SUSTAIN-6. Eftersom strokerisk modifieras i hög grad av blodtryck och central hemodynamik så bör vidare studier syfta till att kartlägga sådana mekanismer, inklusive blodtrycksreglering [4]. Både den höga förekomsten av gastrointestinala biverkningar och det relativt höga priset för behandling får diskuteras och ställas i relation till den kliniska nyttan.

Tillverkaren av dulaglutid (Eli Lilly) gav ekonomiskt stöd till studien, som dock leddes av en oberoende forskargrupp vid Population Research Institute, Hamilton, Kanada.

I den andra nya studien, PIONEER-6, undersöktes med non-inferiority design effekter av ett dagligt intag av peroral semaglutid (måldos 14 mg) eller placebo hos sammanlagt 3183 patienter med antingen ålder 50 år eller äldre med tidigare kardiovaskulär händelse, eller 60 år eller äldre med ansamling av riskfaktorer. Studien varade 15.9 månader.

En samlad komposit kardiovaskulär utfallsvariabel (MACE) uppträdde hos 3.8% hos patienter i den aktiva gruppen och hos 4.8% i placebo-gruppen med HR 0.79 (95% KI: 0.57-1.11;  $p < 0.001$  för non-inferiority). Således var aktiv behandling säker och inte sämre än placebo.

Inga signifikanta skyddseffekter sågs för icke-fatal hjärtinfarkt eller stroke, men det som förvånade var en signifikant skyddseffekt med aktiv behandling avseende total mortalitet, HR 0.51 (95%KI: 0.31-0.84) samt kardiovaskulär mortalitet, HR 0.49 (95% KI: 0.27-0.92). Sidoeffekterna dominerades av gastrointestinala besvär, vilket är vanligt förekommande vid behandling med GLP-1 RA.



Sammanfattningsvis får anges att PIONEER-6 framgångsrikt uppnådde sitt syfte med att kunna påvisa säkerhet ("non-inferiority") mot placebo med en första peroral beredning av en GLP-1 RA. Det som kan förbrylla är den reducerade mortaliteten som främst drivs av lägre kardiovaskulär död i den aktiva armen. En spekulation skulle kunna vara att semaglutid i denna studie kan tänkas verka neuroprotektivt och arytmi-förebyggande eftersom kardiovaskulär död ofta har samband med akuta fatala arytmier, antingen som "plötslig hjärtdöd" eller som konsekvenser av en omfattande myokardskada i samband med infarkt. I en mindre studie med DPP-4 hämmaren sitagliptin, ett annat inkretinläkemedel, kunde en sådan arytmi-skyddande effekt påvisas hos försöksdjur [5], och möjligen kan här finnas ett intressant spår för vidare mekanistiska studier. Intressant nog har man kunnat påvisa GLP-1 receptor nära den sino-atriala knutan [6], och då skulle effekter kunna ses vid inverkan av GLP-1 RA, åtminstone i teorin.

Tilläggs kan att PIONEER-6 studien sponsrades av NOVO Nordisk som redan tidigare genom SUSTAIN-6 studien fått dokumentation för semaglutid som långtidsinjektionsbehandling med kardiovaskulära vinster [7]. Även detta läkemedel är dyrare än äldre diabetesläkemedel.

Avslutningsvis bör man inse att den råder en stark kommersiell tävlan om andelar av den växande amerikanska marknaden för GLP-1 RA läkemedel, där inte minst Eli Lilly och NOVO Nordisk tävlar på basen av sina studiers data. Det förstnämnda bolaget kan räkna hem en vinst genom att dess produkt dulaglutid visade överlägsenhet mot placebo för kardiovaskulär och renal prevention (REWIND), medan det andra bolaget nu kunnat visa att en lättanvänd peroral beredning av semaglutid är säker mot placebo (PIONEER-6), och faktiskt även reducerar mortalitet (sekundär utfallsvariabel). Det verkar stå 1-1 i denna



pågående match, men på flanken springer SGLT-2 hämmarna in och vill rycka åt sig bollen.

Med tiden blir dock alla nya och dyra preparat billigare och då kan en ökad användning vid typ 2 diabetes verkligen få fart framåt. Det är mycket glädjande, att det inom loppet av några få år nu kommit så pass mycket ny evidens för kardiovaskulär prevention vid typ 2 diabetes baserat på nya diabetesläkemedel, vilka dels kan tänkas kombineras med varandra och dels med metformin. Flera bolag lanserar nu trippelkombinationer av olika diabetesläkemedel.

Även om effekterna är dokumenterade så saknas en djupare förståelse av protektiva mekanismer varför även mer grundforskning och klinisk forskning avseende metabola, kardiovaskulära och renala mekanismer behövs inom detta område. Även effekter på kronisk inflammation, lokalt i vävnader och generellt, bör studeras, eftersom nya monoklonala antikroppsterapier kan kontrollera inflammation, även hos patienter med diabetes. Kan det finnas en synergistisk skyddseffekt med GLP-1 RA eller SGLT-2 läkemedel?

*Se sid 242 PIONEER och sid 250 REWIND*

För DiabetologNytt  
Peter M Nilsson, professor/överläkare  
Inst. Kliniska vetenskaper  
samt VO Internmedicin, SUS, Malmö

## Referenser

1. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. The Lancet June 9th 2019 (online).
2. Gerstein HC, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. The Lancet June 9th 2019 (online).
3. Husain M, et al; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019 Jun 11. doi:10.1056/NEJMoa1901118. [Epub ahead of print].
4. Goud A, et al. GLP-1 Agonists and Blood Pressure: A Review of the Evidence. Curr Hypertens Rep. 2016; 18(2):16.
5. Lee TM, et al. Sitagliptin decreases ventricular arrhythmias by attenuated glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-dependent resistin signalling in infarcted rats. Biosci Rep. 2016;36(2).
6. Pyke C, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. Endocrinology 2014;155:1280–1290.
7. Marso SP, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016; 375(19):1834-1844.



# Framtidens prevention och vård av fotkomplikation vid diabetes

## *Europeiskt möte Haag*

En vardag med hundratals beslut kring sin diabetes för att må bra och slippa komplikationer. Ja, det är verkligheten för 425 miljoner människor i världen som lever med diabetes (2017). En global ökning, om 48 %, till 629 millioner år 2045<sup>1</sup>, manar världens ledare till krafttag för prevention och vård av sjukdomen och dess komplikationer.

Vinsterna är stora vid framgångsrik prevention: bättre livskvalitet, minskad dödlighet, färre amputationer och sår, minskade kostnader, fler i arbete, minskad antibiotikaanvändning. Sammantaget mindre tryck på våra ändliga resurser<sup>2</sup>.

Vid tre europeiska konferenser med 8000 delegater har metoder och processer för en hållbar vård för fötter vid diabetes diskuterats. Trots att konferenserna betonar att personcentrerad vård bör prioriteras så var det mycket få personer med diabetes som berättade om sina upplevelser av vården. En satsning för ökat samarbete, på riktigt, med dem som sjukdomen berör behövs.

I Haag samlades 1500 delegater på diabetesfotkonferens International Symposium on the Diabetic Foot arrangeras vart fjärde år av International Working Group on The Diabetic Foot (IWGDF). Konferensen inleddes med en intervju med en man med diabetes och återkommande fotsår. Parallella föreläsningar, workshop och posterpresentationer avlöste varandra. Tema som avhandlades var bl.a neuropati, infektion, prevention, digital teknik, avlastning och kirurgi.

Mellan presentationerna fanns utrymme att besöka utställare och tid för möten med andra mötesdeltagare. I en fikapaus träffade vi delegater från Curaçå, Västindien. De berättade att 3 av 10 personer i landet har diabetes. I länder som Sudan och Jordanien är en skrämmande hög andel av befolkningen överviktiga och lever med diabetes. Orsaken är ändrat levnadssätt, med stillasittande

och snabbmat. Nya internationella riktlinjer för framtidens prevention och vård av fotkomplikation gavs, se faktaruta.

Några veckor senare, samlades sextusen personer på European Wound Management Association (EWMA) konferens i Göteborg. Delegaterna var tvärprofessionellt representerade med sjuksköterskor, medicinska fotterapeuter, läkare och ortopedingenjörer. På EWMA talade Jan Apelqvist, världskänd forskare som har visat att prevention och multidisciplinär vård för personer med akuta fotsår ger bättre läkning, bättre livskvalitet och är hälsoekonomiskt försvarbart<sup>3-5</sup>. I sitt föredrag pekade han på att välfungerande fotteam med hög kompetens i en välstrukturerad organisation når



Jan Apelqvist håller föredrag på EWMA om utmaningar och möjligheter i multidisciplinärt omhändertagande av fotkomplikation vid diabetes

### Referenser

1. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF DIABETES ATLAS - 8th edition 2017, 2017.
2. OECD. the diabetes epidemic and its impact on Europe, 2012.
3. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. J Diabetes Complications 2000; 14: 235-41.
4. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Prevention of diabetes-related foot ulcers and amputations: a cost-utility analysis based on Markov model simulations. Diabetologia 2001; 44(11): 2077-87.
5. Ragnarson Tennvall G, Apelqvist J. Health-Economic Consequences of Diabetic Foot Lesions. Clin Infect Dis 2004; 39(S2): 132-9.

resultat. Om det finns brister i processer eller mellan patient – primärvård – och kommunal vård blir vårdtiderna längre med mer komplikationerna. För att säkerställa en hög kompetens vid medicinsk fotvård har nya internationella riktlinjer tagits fram. Dessa presenterades under EWMA av Pauline Wilson, Dublin<sup>6</sup>.

Axel Wolf, Centrum för Personcentrerad Vård vid Göteborgs universitet (GPCC) gav exempel på framgångar med personcentrerad vård. Personcentrerad vård innebär ett partnerskap mellan patienter/närstående och hälsoprofessionen. Baserat på lyssnande på patientens berättelse) och övriga undersökningar görs en gemensam hälsoplan. Den innehåller mål och strategier för genomförande och uppföljning. Studier visar att samhällets resurser används mer effektivt, eftersom vårdtidens längd på sjukhus blir kortare, patienter känner sig tryggare och komplikationerna minskar. I ett kommande stort OECD-projekt kommer människors behov av vård vid kroniska sjukdomar att kartläggas enligt personcentrerad vård. Anledningen är att trots att 9 % av BNP läggs på vården i OECD länderna så vet beslutsfattare mycket lite om vilken vård människor egentligen behöver<sup>7</sup>.

Balancing high tech and high touch in health care: challenges and chances of digitalization for dialog var temat för konferensen arrangerat av Health Promoting Hospital (HPH) i Warszawa. Vid 600 presentationer samlades 500 delegater och diskuterades möjligheter och utmaningar med digitala vårdtjänster vid kroniska sjukdomar t.ex diabetes. Flera exempel på digitaliserad vård med telemonitorering, digitala tolktjänster och videomöten mellan patienter och läkare kom från Taiwan. Att den Taiwanesiska delegationen var i majoritet förklaras av landets satsning på hälsofrämjande åtgärder.

Vid sessionen "sustainable health care", knöts hälsofrämjande åtgärder och prevention av fotkomplikation till de 17 globala hållbarhetsmålen. Klimatfrågan Hur reser du till konferensen? engagerade delegaterna. Framtidslösningar var att använda webinar och digitala möten eller att anordna konferenser interkontinentalt för att främja tagresande och minska flygresor. Författaren valde en 24 timmars tagresa vid hemfärden från

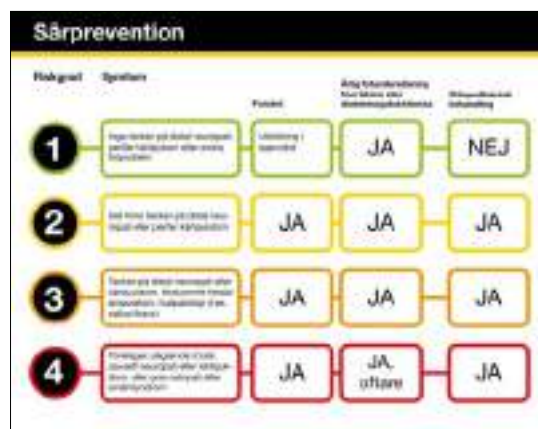
Warszawa. Efter sju byten, utan nattåg och förseningar med inställda tåg nådde en mycket trött resenär Jonsered.

## NYA INTERNATIONELLA RIKTLINJER FÖR PREVENTION OCH VÅRD AV FOTKOMPLIKATION VID DIABETES.

Riktlinjerna är ett stöd för nationer att bygga organisation och struktur för bättre fothälsa. Årlig fotundersökning, identifiering av riskfaktorer och riskgradering ska erbjudas alla personer med diabetes. Riskfaktorer är: nedsatt nervfunktion och eller cirkulation, förekomst av hudpatologier, fotdeformiter, nedsatt ledrlöslighet, historia av tidigare sår/amputation, akuta sår, smärtsam nervskada samt Charcotförändring. Vill du läsa mer ingående, se <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/>.

## PREVENTION, PERSONER MED DIABETES OCH RISKFOT BÖR:

- Erbjudas utbildning för att förhindra uppkomsten av fotsår.
- Erbjudas information att: inspektera och tvätta, torka och smörja fötterna dagligen, inte gå barfota, gå i strumplästen varken inom – eller utomhus; inte använda metallfilor eller kemiska preparat för att ta bort förhårdnader.



Schematisk bild av sårprevention rekommenderad i Västragötalands regionala vårdprogram/RIKTLINJER Diabetesfoten, 2008. Tolkad av Ulla Hellstrand Tang. Bilden ingår i undersökningsrutinen D-Foot. Illustration: Pontus Andersson.

## Referenser

6. Van Acker K, Garoufalos M, Wilson P. POINT: podiatry for international diabetic foot teams. J Wound Care 2018; 27(Sup11): 1-32.
7. OECD. PaRIS - Patient-Reported Indicators Surveys, 2019.
8. Sveriges Kommuner och Landsting. Fotundersökning vid diabetes - Nationellt vårdprogram för prevention av fotkomplikationer vid diabetes, 2018.
9. Nationella Diabetes Registret. Årsrapport 2017. 2018.

- Uppmuntras att göra dagliga kontroller av förändring av temperatur i fötterna för att tidigt upptäcka inflammation.
- Erbjudas fotvård för att avlägsna förhårdnader, behandla nageltrång, nagel – och/eller fotsvamp.
- Få hjälp med tå-ortoser, fotortoser vid förekomst av förhårdnader. Syftet är att minska trycket.

### PERSONER MED LÄKT FOTSÅR SKA FÅ INFORMATION OM ATT

- Använda anpassade skor med inlägg. Plantar tryckmätning rekommenderas för att visa att hjälpmedlen minskar plantara trycket till acceptabla nivåer.

### ORTOPEDTEKNISK BEHANDLING

- För behandling av plantara framfotsfotsår rekommenderas en ”låsbar” ankel-fotortos med inlägg eller gipsbehandling. Om personen har ischemi och infektion eller av annan anledning inte kan använda ortos/gips 24 timmar/dygn, rekommenderas avtagbar ankel-fotortos med inlägg.
- Personer som inte kan använda ovanstående förslag, överväg att använda en ankel-hög ortos med inlägg användas.
- Instruera personer med plantara sår att inte använda skor.
- För fotsår som finns på andra ställen än fotulan, rekommenderas avtagbar ankel-fotortos med inlägg, anpassade skodon, inlägg eller andra tåortoser.
- För behandling av hälsår rekommenderas en ankel-fotortos som effektivt minskar trycket över såret.

### ORTOPEDISK BEHANDLING

När konservativ behandling inte varit framgångsrik:

- Vid neuropatiska fotsår lokaliserat till metatarsalhuvuden, överväg förlängning av Akillesen, resektion av metatarsalhuvuden, artroplastik
- Vid sår på hammartår, överväg tåflexor tenotomi.

De internationella riktlinjerna avspeglas i de svenska rekommendationerna från Sveriges Kommuner och Landsting när det gäller basal årlig fotundersökning och efterföljande insatser med fotvård, lämpliga skor/inlägg samt utbildning i egenvård för alla med diabetes samt till vårdpersonal. <https://webbutik.skl.se/sv/artiklar/fotundersokning-vid-diabetes.html><sup>8</sup>.

### SVENSKA BIDRAG

I Haag fick Gustav Jarl, Region Örebro, och forskarteamet pris för fotforskning kring ortopedtekniska hjälpmedel. Från samma team presenterade John Alnemo, Sahlgrenska, resultat från en enkätstudie, vilken visade att män i högre grad än kvinnor är tillfredsställda med de skor som de använder för sårprevention.

Under EWMA ställdes frågan om metoden att plombera en sko på patientens fot är effektivt vid sårsläkning? Svaret är JA enligt Roy Tranberg som presenterade positiva resultat från en pilotstudie om sårsläkning utförd i Örebro och Sahlgrenska. Patienterna använde anpassade inlägg i en sko som förseglas och användes 24 timmar/dygn. En RCT multicenterstudie planeras som jämför sårsläkning med plomberad sko alternativt med gips.



Roy Tranberg, Ortopedens Forskningsenhet, Sahlgrenska vidade på EWMA positiva resultat för läkning av plantara framfotsår. En sko med avlastande inlägg plomberas med ett plastband för dygnet-runt användning. Median tid för läkning var 56 dagar, pilottestat på sju patienter med diabetes.

Fotograf: Ulla Hellstrand Tang

Ulla Hellstrand Tang berättade på HPH i Warszawa att det ekologiska och ekonomiska fotavtrycket kan minskas genom att förse personer med diabetes med prefabricerade inlägg vid ett vårdtillfälle i stället för att förse personen med individuella inlägg, vilket kräver två vårdbesök. Genom att frigöra vårdtid kan antalet behandlade ökas med 85%, bild 7. Dessutom presenterade en tillförlitlig och objektiv digital metod för fotundersökning och riskgradering, D-Footmetoden. En metod som under 2019 implementeras på Ortopedteknik i Västra Götalandsregionen och är framtagna tillsammans med patientorganisationerna.





Ulla Hellstrand Tang, Ortopedteknik, Sahlgrenska länkar samman god prevention av fotkomplikation vid diabetes med de 17 globala hållbarhetsmålen vid hälsofrämjande konferensen i Warszawa.

Fotograf: Jan Johansson

### FAKTARUTA DIABETES OCH FÖTTER

- 425 000–500 000 personer har diabetes i Sverige, varav 50 000 har typ 1 och 450 000 typ 2 %.
- Mörkertalet är stort
- 21 000 har fotsår
- 220 00 har riskf

### KALENDER

2019-11-22: Tvärprofessionell endagskurs prevention och vård av fotkomplikation vid diabetes i Jönköping. Arrangör: ISPO – Sverige, <http://ispo-s.se/>

2020-09-18: Internationell diabetesfotkonferens i Slovakien. Arrangör: Diabetic Foot Study Group, <https://dfsg.org/>

2020-mm-dd: Nordic Diabetic Foot Symposium, konferens 2020, datum ännu ej satt, <https://nordicdiabeticfoot.org/>

### RISKFOT ENLIG IWGDF:

- en kombination av perifer neuropati och perifer cirkulation/fotdeformitet eller
- en kombination av perifer cirkulation och fotdeformitet
- en kombination a perifer neuropati/cirkulation och tidigare fotsår/amputation/långtgående njursjukdom

Baserat på uppskattning att 5 % av alla som har diabetes har fotsår.

Zhang, P, J Lu, Y Jing, S Tang, D Zhu, and Y Bi, Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis †. 2017, Taylor & Francis. p. 106-116.

*Rapportör för DiabetologNytt*

*Ulla Hellstrand Tang, ortopedingenjör, med.dr., Ortopedteknik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset*

Nyhetsinfo 8 juli 2019

[www.red.DiabetologNytt](http://www.red.DiabetologNytt)



# ”Spännande att följa ett läkemedels resa från allra första början”

## Pionjär-insats för inkretiner

Bo Ahrén var ännu läkarstudent i Lund när han började forska på tarmhormoner. Ett knappt halvsekel senare har hans studier bidragit till ett av världens mest använda läkemedelskoncept för personer med typ 2-diabetes. För DiabetologNytt berättar professorn tillika viceraktorn om den långa resan.

Det är en varm julimorgon på Österlen i Skåne när vi hörs på telefon. Bo Ahrén befinner sig på sommarstället som han och hans fru köpte 2012. Det är vinterbonat, omgivet av en prunkande trädgård och från fönstren syns havet. Hit retire-rar han ibland på helgerna, året om. Då läser han och kopplar av. På somrarna klipper han gräs och umgås med barn och barnbarn. Österlen innebär en paus från vardagen i Lund. Där jobbar han som viceraktör vid Lunds universitet med särskilt ansvar för samverkan med regioner och kommuner, men också med näringslivet, kulturorganisatio-ner och medier. Vid sidan om vicerak-tör-tjänsten, vilken upptar cirka två tredjedelar av hans arbetstid, driver han sin forskargrupp och träffar di-abetespatienter. Många av dem har han följt under lång tid.

– Patienterna vill jag verkligen behålla, de är givande för mig. I grunden är jag ju läkare och min forskning är väldigt kliniskt inriktad. Dessutom får jag kontakt med en del av samhället som jag annars inte hade fått om jag bara hade suttit i ledningsgruppen, säger han på Lundadialekt.

De senaste decennierna har han haft två par-allella karriärer: den som läkare/forskare och den som administrativ chef. Innan han 2015 värvades till universitetets ledningsgrupp var han dekan för Medicinska fakulteten och dessförinnan chefslä-kare vid Region Skåne och chef för forskningskli-niken vid Universitetssjukhuset i Lund. Även om han ägnar mindre tid åt forskningen idag än tidi-gare så har han aldrig släppt den. Forskningsom-rådet har varit detsamma i nästan ett halvt sekel.

– Det här med GLP-1 började som grundforsk-ning. Idag har 20-25 procent av typ 2-patienterna runt om i världen den här behandlingen. Det har hänt mycket på 40 års tid och det är spännande att tänka på den resa som har varit.

Vi backar bandet. Bo föddes i Lund 1952. Hans pappa Per-Olov var teolog och blev sederme-ra (1980) biskop och var den siste biskopen som bodde i Gamla Biskopshuset i Lund. Bo sökte sig däremot till läkaryrket och antogs efter studenten till Läkarutbildningen i Lund. Redan under stu-dietiden började han forska.

– Jag var i labbet och höll på parallellt med kur-serna. På den tiden var det ganska vanligt att man påbörjade sina doktorandstudier tidigt, säger han.

Att han halkade in på diabetes var mest en slump. Hans forskningsprojekt handlade om tarmhormoner; hur de frisätts när vi äter och påverkar såväl ämnesom-sättningen som aptitregleringen. Vid tidpunkten var det ett forskn-ingsämne på uppgång.

– Jag tyckte att det var ett fas-cinerande område. Då, på 70-talet, upptäcktes många nya hormoner som alla producerades i tarmen och den blev därmed ett av de viktiga endokrina organen.

Han disputerade 1981, 29 år gammal, på en avhandling om hur frisättningen av insulin från bukspottkörteln regleras. I samma veva blev han docent i farmakologi. Senare det året reste han till Tanzania tillsammans med sin jämnåriga hustru Irene och deras två barn för att arbeta på ett mis-sionssjukhus vid Svenska Kyrkan.

– Jag tyckte att det kändes spännande att få prova något nytt, att arbeta i en helt annan miljö och samtidigt göra en insats för missionen.

De stannade i 2,5 år. Bo jobbade som läkare och genomförde även en studie som var den för-sta som visade att typ 2-diabetes finns söder om Sahara i Afrika, vilket var en nyhet på den tiden.

– Idag vet vi att ökningen av typ 2-diabetes är stor i Afrika. Men då sade man att diabetes var en välfärdssjukdom som inte fanns där. På så sätt blev min studie en ögonöppnare för många.

*Patienterna  
vill jag verkligen  
behålla, de är  
givande för mig*



Väl tillbaka i Lund fortsatte Bo sin forskning på tarmhormoner. Inkretinhormonet

GLP-1 (som står för glukagonlik peptid-1), vilket skulle komma att bli hans forskningsämne resten av karriären, upptäcktes 1983 av forskare i Chicago. Bo läste deras artikel i tidskriften Nature och kände direkt att han ville titta närmare på vad hormonet hade för effekt och betydelse för kroppen. Han drog igång en studie ihop med kollegor i Lund.

– I slutet på 80-talet kom vi fram till att GLP-1 ökade insulinet i kroppen och minskade glukagonet – och att många personer med typ 2-diabetes har brist på just detta hormon. Därmed föddes idén till att utforska om och hur GLP-1 skulle

kunna användas i diabetesbehandlingen.

Den första studien som gjordes på människor ägde rum 1990, några år innan Bo blev professor, och var ett samarbete med forskare på Karolinska Institutet i Stockholm, Mark Gutniak, tyvärr avliden i ung ålder, och Suad Efendic. Det visade sig att personer med typ 2-diabetes som gavs GLP-1 fick precis det Bo hade hoppats på: sänkt blodsocker.

– Det är många som är på väg att hitta ett nytt läkemedel, men ofta faller det med att det inte har önskad effekt när man väl testar på människor. Så när allt stämmer och det faktiskt visar sig fungera, som det gjorde i vårt fall, är det mycket spännande. ►



Bo gillade tanken på att kunna behandla diabetes med ett hormon som redan finns naturligt i kroppen.

– Många läkemedel bygger på att man syntetiserar något, som exempelvis penicillin. Att GLP-1 är kroppseget kan vara en orsak till att det ger få biverkningar.

I september 1990 presenterade Bo den lyckade GLP-1-studien under den europeiska diabeteskongressen EASD i Köpenhamn. Det skulle dock dröja två år innan upptäckten publicerades i den amerikanska medicinska veckotidningen The New England Journal of Medicine (NEJM).

– Det är en tung tidskrift och jag minns att redaktörerna skrev i en kommentar till artikeln att om resultaten verkligen håller när man upprepar studierna så kan vi ha ett nytt läkemedel på gång. Detta var det många som läste, inte minst flera företag.

Ett av problemen med GLP-1 är dock att det bryts ner snabbt av kroppen. För att det skulle hinna verka behövde det därför

ges som dropp. Samtidigt som Bo och hans forskningsteam började undersöka olika sätt att använda GLP-1 i behandlingen, upptäckte forskare från bland annat Tyskland och Danmark att det är kroppens enzym dipeptidyl peptidas-4 (DPP-4) som står för nedbrytningen.

Denna insikt var viktig för att kunna göra inkretinbehandlingen mer effektiv och användarvänlig. Fyndet ledde till två alternativa lösningar: antingen ändrar man molekylen i GLP-1 så att den inte längre bryts ner av DPP-4. Eller så utvecklar man läkemedel som hämmar DPP-4-ämnet i kroppen. Den första metoden innebär att patienten ges GLP-1-agonister som injektion. Den andra innebär att DPP4-hämmare ges i tablettform. Idag används båda koncepten inom vården.

– De olika metoderna har olika karaktäristika som passar olika bra på olika patienter. Fördelen med GLP-1-agonister som injektion är att det även leder till viktnedgång. Fördelen med DPP-4-hämmare är att det är smidigt att ta i form av en tablett och att det har få biverkningar.

Den första studien på DPP-4-hämmare på människor genomfördes i slutet på 90-talet och Bo bjöd då in fem olika sjukhus i Sverige att delta. Resultaten visade att fördelen med denna typ av glukosreducerande behandling är att den sänker blodsockret med liten risk för biverkningar samtidigt som den har låg risk för hypoglykemi och inte leder till viktökning. Bo presenterade nyheten på den amerikanska diabeteskongressen ADA

i Philadelphia 2001.

– Som alltid när man presenterar ett nytt koncept blir det inte jättestort på själva kongressen. Det tar ett tag innan det får uppståndelse.

Kongressen i Philadelphia föranledde dock en våg av företag som ville undersöka möjligheterna till att utveckla DPP-4-hämmare i läkemedelsform.

– När man får typ 2-diabetes är det viktigaste att man börjar lägga om sin livsstil. Om det inte räcker måste man sätta in ett läkemedel. Metformin är fortfarande förstahandsvalet. Men när inte heller det är tillräckligt kan man lägga till DPP-4 eller GLP-1.

Hemma i Lund fortsatte Bo och hans team att forska på GLP-1 och DPP-4. Nästa stora uppträckt gjordes 2002-2003 och visade att DPP-4-hämmare har mycket bra effekt i kombination med metformin och att denna effekt kvarstod och till och med ökade under studietiden vilken varade i ett år. Resultatet av den banbrytande långtidsstudien skickade Bo in till ADA 2004.

– Då förstod de som organiserade kongressen att det här var något verkligt stort. De placerade nyheten som ett ”breaking news”-föredrag.

Kongressen ägde rum i Orlando i juni och Bo presenterade nyheten för tusentals åhörare. Han hade förberett sig noga med bilder och övat i en föreläsningssal inför publik bestående av forskargruppen och en del kollegor hemma i Lund.

– När man övar mycket innan bli man mer nervös för hur budskapet ska tas emot än för föredraget i sig. Det visade sig att ADA-kongressen 2004 blev det verkliga startskottet för de mediciner som finns idag.

Måndagen den 13 september 2004 passerar Bo Pressbyrån på Lunds universitetssjukhus och hans blick fastnar på Expressens löpsedel. Den täcks med texten: Ny medicin hjälper hundratusentals med diabetes. Professor Bo Ahrén: ”Ett genombrott”. Längst ner på löpsedeln är en liten ruta om fotbollssproffset Zlatan Ibrahimovics succédebut i Juventus.

– Det var kul att det uppmärksammades i en sådan typ av tidning och att även allmänheten förstod att det här var något stort. Jag gick in direkt och bad om att få löpsedeln, säger Bo som fortfarande har den hemma.

2005 kom GLP-1-agonister och 2006 kom DPP-4-hämmare ut på läkemedelsmarknaden i USA. Året därpå lanserades de i Europa. Nästa milstolpe ägde rum 2012. Då skrevs DPP-4-hämmare in i de riktlinjer som ADA och EASD tar fram

*Det har varit  
fascinerande att  
driva utvecklingen  
av GLP-1*

tillsammans. Sedan dess har behandlingen blivit allt mer etablerad. De bolag som idag har produkter inom GLP-1-agonister är Lilly, Novo Nordisk och Sanofi, medan Astra, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis och Takeda har produkter inom DPP-4-hämmare. Läkemedlen rekommenderas i första hand som tillägg till metformin hos patienter med ökad risk för hjärt-kärlsjukdom eller där vikttnedgång är av särskild betydelse (GLP-1-agonister) respektive där det är viktigt att undvika hypoglykemi (GLP-1-agonister och DPP-4-hämmare). Läkemedlen kan också ges till riskgrupper, exempelvis till patienter med dålig njursjukdom eller äldre personer. DPP-4-hämmare är även en möjlighet som förstahandsmedel när metformin är mindre lämpligt, exempelvis vid biverkningar.

– En av fördelarna är den låga risken för insulinlänkning och i september disputerar en av mina doktorander på just detta.

Hans andra doktorand håller på med en studie kring olika typer av DPP-4-hämmare. De har jämfört tre olika preparat för att titta på skillnader – och kommit fram till att dessa är relativt obefintliga.

– Att det inte verkar vara någon skillnad mellan olika DPP-4-läkemedel är en viktig kunskap i sig. Det innebär att om man har flera olika läkemedel att välja mellan så kanske det är priset som blir avgörande.

Drygt 40 års forskning inom samma område och allt verkar ha gått som på räls. På frågan om han har varit med om några bakslag funderar Bo någon sekund innan han svarar.

– Inte något särskilt stort. Det har varit mycket arbete men med konsekvens och långsiktighet har forskningen hela tiden successivt flyttat sig framåt. Med tiden har den lett till ett av de vanligaste behandlingspreparaten vid typ 2-diabetes i världen, med miljontals användare.

Han har dock inte gjort några ekonomiska vinningar på sina upptäckter. Eftersom GLP-1 är ett kroppseget hormon är det ingenting som går att ta patent på. Det är istället de olika läkemedelsbolagen som har patent på sina substanser inom GLP-1-agonister och DPP-4-hämmare.

– Jag har inga speciella synpunkter på att läkemedelsföretagen har tjänat pengar på detta. Det är så här systemet fungerar och företagen har ju lagt ner stora summor på de många prövningar som krävs innan de olika preparaten har kunnat registreras. Mitt fokus har varit forskning kring funktion och möjligheter till behandling.

Trots framgångarna inom forskningen trivs han med att inte ägna sig åt den på heltid. Han är nöjd med sin nuvarande arbetsuppdelning och tycker att det finns en styrka i att forska, ha pa-

## Bo Åhrén

Ålder: 67 år.

Bor: Hus i Lund och sommarställe på Österlen.

Familj: Hustrun Irene, deras fyra barn och sju barnbarn.

Jobbar som: Vicerector vid Lunds universitet, professor i klinisk metabol forskning vid institutionen för kliniska vetenskaper i Lund och överläkare vid endokrinologiska kliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund.

Aktuell: Tilldelades i våras ett forskningspris av Novo Nordiskfonden och Skandinaviska sällskapet för diabetesforskning (SSSD) med en prispeng på 80 000 euro, varav 70 000 är öronmärkt för forskning.

Forskning: Var pionjär med forskningen bakom inkretinbehandling baserad på GLP-1-agonister och DPP-4-hämmare.

Gör på fritiden: Umgås med familjen på Österlen, reser, gör olika kulturaktiviteter och går i kyrkan.

Det visste du inte om Bo: Joggar varje morgon och cyklar till och från jobbet.

Drömmer om: Att det ska gå bra i livet för mina barn och barnbarn.

tienter och sitta i en strategisk ledningsgrupp för universitet. Rollerna korsbefruktar varandra.

– Det är bra att kunna bidra med en förståelse för både patienters och forskares verklighet i en ledningsgrupp. Jag känner till exempel till vissa problem med forskningen, som att den är starkt beroende av externa anslag. Varje år måste man söka pengar vilket är mycket tidskrävande.

*På vilket sätt kan du göra något åt det i egenskap av vicerector?*

– Något som jag försöker arbeta för på ledningsnivå är att öka basfinansieringen till forskningen, vilket skulle ge större frihet och oberoende både för fakulteterna och för enskilda forskare och forskargrupper. Till viss del är det bra för forskare att ansöka om pengar – då tvingas de fundera på vad de verkligen vill göra. Men pendeln har slagit över. Idag stjal den här processen för mycket tid.

*Vad är du mest stolt över när du tänker tillbaka på din karriär?*

– Det har varit fascinerande att driva utvecklingen av GLP-1. Sedan vill jag inte säga att allt är min förtjänst eftersom en stor mängd forskare både inom akademien och de forskande läkemedelsföretagen har bidragit stort. Men det har varit spännande att följa ett läkemedels resa från allra första början.

Text: Louise Fauvelle

Frilansjournalist för DiabetologNytt

# Långtidseffekt av Libre på HbA<sub>1c</sub> kvarstår efter 3,5 år T1DM. 6 mmol/mol lägre HbA<sub>1c</sub>

Långtidseffekt på HbA<sub>1c</sub> hos personer med typ 1 diabetes som använder Freestyle Libre. Längsta uppföljningsstudien. Långtidseffekten 3,5 år av HbA<sub>1c</sub> hos 223 personer med typ 1 diabetes som använder Freestyle Libre är hållbar.

Örebro Universitet, Läkarprogrammet, Institut för medicinska vetenskaper, Kandidatuppsats, 15 hp Maj 2019, Cajsa Naess, läkarstudent. Handledare: Erik Schwarcz, överläkare, med dr, Medicinmottagning 1, US, Örebro, Sverige

HbA<sub>1c</sub> har fallit från 66,1 till 60,1 mmol/l, dvs 6 mmol/mol. Hos de med i genomsnitt HbA<sub>1c</sub> 78 föll värdet med 11,3 mmol/mol. Studien är den längsta uppföljningsstudien. Varje patient har varit sin egen kontroll. Samma HbA<sub>1c</sub>-apparat har använts under 3,5 år och denna ingår i Equalis kvalitetsprogram.

## SAMMANFATTNING

### BAKGRUND:

Typ 1 Diabetes Mellitus är en kronisk metabolisk sjukdom. Obehandlad eller vid höga HbA<sub>1c</sub> under längre tid kan sjukdomen orsaka skada på vävnader och öka risken för allvarliga komplikationer. För att möjliggöra adekvat insulinbehandling krävs egenmätning av glukos vilket kan ske genom olika metoder. Den senast tillkomna är Freestyle Libre av typen Flash Glucose Monitoring som mäter glukos i vävnad genom en subkutan sensorelektrod genom intermittent scanning, isCGM. Med denna kan patienten mäta glukos utan att sticka sig i fingrarna samt se en historik och förväntat kommande glukosnivå.

### SYFTE:

Att undersöka om den positiva trend som syntes efter 12 månaders användning av Freestyle Libre hos personer med Typ 1 Diabetes Mellitus har fortsatt ytterligare 30 månader.

### MATERIAL OCH METOD:

Studien har genomförts som en retrospektiv journalgranskning vid Medicinmottagning 1 på Universitetssjukhuset i Örebro, som en långtidsuppföljning av en tidigare granskning. Värdet på HbA<sub>1c</sub> (glykerat hemoglobin) innan start av Freestyle Libre samlades in liksom värden var sjätte månad under 42 månaders tid.

Utifrån detta ritades diagram i Microsoft Excel för att se hur medelvärdet av HbA<sub>1c</sub> legat sedan start av Freestyle Libre. Patienterna delades även in i grupper efter patientkaraktäristika för att utvärdera om glukosmätarens effekt skiljde sig mellan dessa.

## RESULTAT:

I studien inkluderades 223 personer med Typ 1 Diabetes Mellitus, 121 män och 102 kvinnor, med en medelålder på 47 (SD±15,5) år. 61,4% av dessa behandlas med insulinpenna och 38,6% med insulinpump.

Medelvärde på HbA<sub>1c</sub> innan start av Freestyle Libre var 66,1 (SD±15,2) mmol/mol.

Efter 12 månaders användning sjönk medelvärdet på HbA<sub>1c</sub> till 60,6 (SD±12,4) mmol/mol och efter 42 månader var medelvärdet 60,1 (SD±12,6) mmol/mol.

Den grupp som hade ett relativt högt HbA<sub>1c</sub> innan start hade störst effekt av FGM medan den grupp med relativt lågt HbA<sub>1c</sub> start hade minst effekt.

Kvinnor uppvisade en större sänkning i HbA<sub>1c</sub> än män, de som behandlas med pump visade större sänkning än de som behandlas med penna och de som var yngre än medianåldern något större än de som var äldre.

## SLUTSATS:

Studien visar att den positiva trend som syntes efter 12 månaders användning av Freestyle Libre fortsätter ytterligare 30 månader. Glukosmätning med Freestyle Libre har en långsiktigt positiv effekt på HbA<sub>1c</sub> och därmed den metabola kontrollen hos personer med Typ 1 Diabetes Mellitus och de som har bäst effekt av denna är de som har ett högt HbA<sub>1c</sub> innan start.

## FÖRKORTNINGAR

|                   |                                  |
|-------------------|----------------------------------|
| T1DM              | Typ 1 diabetes mellitus          |
| HbA <sub>1c</sub> | Glykerat hemoglobin              |
| AGEs              | Advanced Glycated Endproducts    |
| SMBG              | Self Monitoring of Blood Glucose |
| CGM               | Continous Glucose Monitoring     |
| FGM               | Flash Glucose Monitoring         |
| USÖ               | Universitetssjukhuset Örebro     |
| MM1               | Medicinmottagning 1              |



## 1. INTRODUKTION

### 1.1 TYP 1 DIABETES MELLITUS

Typ 1-diabetes mellitus (T1DM) är en kronisk metabolisk sjukdom karaktäriserad av insulinbrist till följd av destruktion av insulinproducerande betaceller i pankreas langerhanska öar<sup>1,2</sup>. Destruktionen är av autoimmun genes där självreaktiva auto-antikroppar riktas mot insulinproducerande betaceller eller mot insulinet i sig. Förloppet är progredierande och resulterar i en absolut insulinbrist<sup>2</sup>.

Insulin är nödvändigt för upptag av glukos från blod till kroppens celler. I en frisk kropp är glukos det viktigaste stimulus för insulinsyntes men är de producerande cellerna destruerade kan de inte svara på stimuli. Vid brist på insulin kan glukos inte tas upp till vävnader och organ, det blir istället kvar i blodet och orsakar en hyperglykemi som kan ha fatala följder. Tillförsel av exogent insulin är livsnödvändigt för personer med T1DM<sup>1</sup>.

Utveckling av sjukdomen sker ofta i barndomen med debut i tonåren, men kan även ske i vuxen ålder. Inledningsvis kan sjukdomen ofta asymptomatisk och uppvisar symptom först när mer än 90% av betacellerna destruerats. Typiska symptom vid debut är stora urinmängder, ökad törst och i mer allvarliga fall en syraförgiftning. Detta är en komplikation till att glukosbrist i lever leder till ketogenes; syntes av ketonkroppar från fettsyror vilka kan användas som alternativt energisubstrat. Ketogenesen kan bli så kraftig att den överstiger metabolismen. Om kroppen är dehydrerad eller blir detta till följd av adrenalinpåslag vid stress kan de bildade ketonkropparna inte utsöndras med urin utan istället ansamlas i kroppen och orsaka syraförgiftning. Typiska symptom för detta tillstånd är illamående, kräkningar och buksmärta. Utan insulinbehandling leder syraförgiftning till att personen avlider<sup>1</sup>.

Vid långvarigt högt HbA1c eller otillräckligt behandlad T1DM eller har hyperglykemin skadliga effekter på kroppen och ger långsiktiga komplikationer på framförallt hjärta, kärl, njurar, ögon och nerver<sup>3</sup>. De vanligaste komplikationerna av långvarig hyperglykemi är makrovaskulära komplikationer såsom ateroskleros, vilket gör att personer med dåligt kontrollerad har större risk än personer utan diabetes att drabbas av hjärtinfarkt och kranskärlsjukdomar<sup>1</sup>. Ateroskleros bildas genom produktion av fria syreradikaler och AGEs (Advanced Glycated Endproducts), samt aktivering av protein kinas C och inflammatoriska signalvägar<sup>4</sup>. Hyperglykemin kan också ha mikrovaskulära komplikationer genom att orsaka förtjockning av basalmembranet vilket gör

kapillärerna mer permeabla än normalt. Detta får tydligast följder på de organ som är beroende av fungerade kapillärer i sin funktionella enhet; framförallt i njurens nefron med risk för njursvikt eller i retina med risk för blindhet<sup>1</sup>. Diabetesorsakad retinopati är globalt den vanligaste orsaken till detta hos vuxna personer i arbetande ålder<sup>5</sup>. Den metabola sjukdomen är också den vanligaste orsaken till perifer neuropati, som tros uppstå när kärlförändringarna bidrar till ischemisk skada på Schwannceller eller nerverna själva, samt av metabola orsaker till hyperglykemi där reaktiva syreradikaler bildas<sup>1</sup>.

### 1.2 HbA1c

Vid närvaro av glukos i blodet sker en reaktion med hemoglobin. Reaktionen är en glykering där sockermolekyler adderas irreversibelt till protei- nets aminogrunder. Medan glukosnivå i blodet kan vara fluktuerande till följd av exempelvis mat- intag och motion, hålls HbA1c relativt stabilt under längre tid vilket är till följd av erytrocyternas livstid på ca 120 dagar. Man kan därför utgå från att HbA1c är ett mått som är direkt proportionellt till blodglukoskoncentrationen under de senaste sex till åtta veckorna hos patienter med normal livstid hos erytrocyter<sup>6</sup>.

Värdet på HbA1c anges som mmol/mol vilket innebär andelen glykosylerat hemoglobin i blodet. Hos en person utan diabetes under 50 års ålder är referensvärdet 27- 42 mmol/mol och över 50 års ålder 31-46 mmol/mol. För en person med diabetes finns en allmän målsättning att HbA1c ska ligga under 52 mmol/mol, men denna individualiseras med hänsyn till livssituation<sup>7</sup>.

Det är vetenskapligt väl belagt att ett stigande HbA1c ökar direkt risken för allvarliga komplikationer till sjukdomen.



Studier visar att hos patienter med HbA1c >80 mmol/mol hade fler än hälften behandlats för allvarliga ögonförändringar. Var femte hade utvecklat en allvarlig njurskada.

Inga sådana komplikationer hade utvecklats hos de patienter med välreglerat HbA1c trots en långvarig typ 1 Diabetes Mellitus<sup>8</sup>. Vid värden över 48 mmol/mol börjar risken för mikrovaskulära komplikationer långsamt stiga, med värden över 58–60 mmol/mol ses en successiv riskökning och vid riktigt höga värden tycks riskökningen ske exponentiellt<sup>9</sup>.

Från detta värde kan slutsatser angående glykemisk kontroll dras och tillsammans med blodsockervärden vara ett stöd för vilken behandling som ska rekommenderas. Detta möjliggör minskad risk för komplikationerna associerade till höga värden<sup>6</sup>.

Värdet bör granskas med hänsyn till att mäto-säkerhet och variation kan förekomma. Exempelvis kan en järnbristanemi uppvisa ett falskt högt HbA1c<sup>10</sup> och vissa hemoglobinopatier liksom thalassemia minor kan uppvisa ett falskt lågt HbA1c. Värdet kan också variera mycket mellan individer till följd av olika förmågor att glykera hemoglobinet<sup>9</sup>. Infektion eller annan stress på kroppen såsom ångest kan ge ett falskt högt HbA1c<sup>11</sup>.

### 1.3 INSULINBEHANDLING

Med grund i HbA1c och blodsockervärde behandlar sig personer med diabetes med insulin. Behandlingsmetoden kan ske på två olika sätt, genom injektion med insulinpenna eller via pump. Vid behandling med insulinpenna ställs denna in för att injicera rätt mängd anpassat till blodsockernivå och injiceras sedan i lår eller mage. Insulinpennor finns av engångstyp som kastas efter användning eller flergångstyp som omladdas med ny ampull när insulin tagit slut. Vid insulinpumpsbehandling bärs pumpen i exempelvis ett bälte varifrån insulin förs till kroppen genom en plastslang som mynnar i en nål fäst i magen. En annan variant av insulinpump kan styras med en fjärrkontroll och är fäst i underhuds fett med en nål. Den stora skillnaden mellan behandlingsmetoderna är att pumpen injicerar små mängder insulin dygnet runt, medan behandling med insulinpenna innebär stötvis injektion vid behov. Detta gör att pumpen kan vara bästa alternativet för de som har svårt att känna av blodsockersvängningar, medan penna kan vara det bästa alternativet för de som upplever bättre kontroll av sitt blodsocker och tydligare känner av dess variationer<sup>12</sup>.

### 1.4 EGENMÄTNING

Att på något sätt mäta glukosnivån är en förutsättning för att veta vilken mängd insulin som ska tillföras. Idag finns olika metoder för detta där FGM (Flash Glucose Monitoring) är den senast tillkomna med intermittent scanning, isCGM. De andra två metoderna för blodglukosmätning är SMBG (Self Monitoring of Blood Glucose) och CGM (Continuous Glucose Monitoring) med realtidsvärden, rtCGM.

#### 1.4.1 SMBG

SMBG (self-monitoring of blood glucose) är den traditionella och mest använda metoden att mäta glukoshalten i blodet hos personer med diabetes<sup>13</sup>. Systemet underlättar insulinbehandling med målsättning att förebygga hyperglykemi men samtidigt undvika hypoglykemi<sup>14</sup>.

Metoden förutsätter att personen gör ett stick i fingret med en lancett för att samla upp kapillärt blod och består av 2 delar: en enzymatisk reaktion som sker i engångsremsa eller reaktionskyvett, och en detektor. I den enzymatiska delen av metoden reagerar blodet med enzym (glukosoxidas, glukosdehydrogenas och hexokinas) och bildar så en produkt som är upptäckbar av detektorn<sup>15</sup>. Eftersom SMBG kräver att personen sticker sig i fingret flera gånger varje dag upplevs metoden långsiktigt mer besvärlig och obehaglig jämfört med sensorbaserade tekniker<sup>14</sup>.

#### 1.4.2 rtCGM

Utveckling av sensorer med egenskap att mäta glukosnivåer i interstitialvätska möjliggjorde system för kontinuerlig glukosmätning i blodet. Genom att fästa en elektrod subkutant i huden kan vävnadsglukos mätas<sup>13</sup> som har en god överensstämmelse med blodglukos. Detta besparar personen att sticka sig i fingrarna.

Den subkutant placerade elektroden registrerar strömstyrka som korrelerar med glukoshalten i interstitialvätskan. Sensorn kan därefter konvertera detta till ett värde på glukoshalt i blodet och skicka denna information till en sensor på huden som i sin tur skickar information till en monitor.<sup>13</sup>

Med denna metod mäts glukosnivån kontinuerligt. Sensorn kan själv upptäcka glukosvärden som är för höga, för låga eller om det sker en snabb förändring som kan leda till sådana värden<sup>13</sup>. I sensorn finns då en alarmfunktion som kan uppmana bäraren att glukosvärdet ligger utanför önska-de värden. Detta kan vara värdefullt för personer med diabetes som har svårt att själva känna av när glukosnivån förändras (så kallat hypoglycaemic

unawareness), och på så vis påminnas eller väckas av denna. Genom kontinuerlig mätning kan personen i sin monitor se en historik av glukosnivåer under de senaste timmarna, trender i glukosnivå och förväntade ändringar i närmaste framtid<sup>6</sup>. Metoden ger också möjlighet till eget lärande om kost och fysisk aktivitets individuella påverkan på glukosnivå<sup>16</sup>.

#### 1.4.3 FGM, NUMERA VANLIGASTE BEGREPP isFGM

Flash Glucose Monitoring (FGM) är mycket lik CGM men har vissa egenheter. De båda har en subkutan sensorelektrod som skickar information till en monitor<sup>13</sup>. Sensorerna till FGM placeras på överarmen, är kalibrerade på fabrik och har en livstid på 14 dagar. Därefter byts sensorn<sup>17</sup>. Detta gör att personen inte behöver sticka sig i fingret för kalibrering.

Medan CGM kontinuerligt uppvisar momentant värde på vävnadsglukos behöver FGM scanas med mätaren för att uppvisa glukosvärdet<sup>18</sup>. Detta kan därför ses som substitut för SMBG, och har enligt studie gjort att personer med typ 1 diabetes mer frekvent mäter sitt glukosvärde än vid användning av SMBG<sup>19</sup>. Förutom att smärta undviks visar FGM tillsammans med glukosvärdet i realtid en åtta timmars historik samt en trendpil som visar åt vilket håll glukosnivåerna är på väg<sup>5</sup>.

Ur ekonomisk synpunkt är FGM klart billigare än CGM, men båda högre pris än SMBG<sup>16,20</sup>.

##### 1.4.3.1 FREESTYLE LIBRE

Glukosmätning i form av isCGM kom till Sverige under hösten 2014 där Freestyle Libre är den första glukosmätaren på marknaden av denna typ<sup>20</sup>. Till

följd av hög och snabbt stigande efterfrågan har nationella programrådet för diabetes tagit fram ett vårdprogram med riktlinjer och indikationer för användning av Freestyle Libre hos vuxna med T1DM. Dessa indikationer listas nedan (tabell 1) och följes av MM1, USÖ, vid förskrivning av Freestyle Libre.

## 2. SYFTE, FRÅGESTÄLLNING OCH HYPOTES

### 2.1 SYFTE

Syftet med studien är att undersöka om den positiva trend som sågs efter 12 månaders användning av Freestyle Libre hos personer med T1DM på MM1, USÖ i Örebro, har fortsatt ytterligare 30 månader.

### 2.2 FRÅGESTÄLLNING

Fortsätter den positiva effekten på HbA1c vid användning av Freestyle Libre hos personer med T1DM ytterligare 30 månader efter första granskning? Vilka patientkäraktäristika (ålder, kön, behandlingsmetod och utgångsvärde på HbA1c) har påverkan på utveckling av HbA1c vid användning av Freestyle Libre?

### 2.3 HYPOTES

Hypotesen är att den positiva effekten som syns på HbA1c efter 12 månaders användning av Freestyle Libre hos personer med T1DM fortsätter även ytterligare 30 månader efter första granskning, i alla patientgrupper.

## 3. MATERIAL OCH METOD

### 3.1 STUDIEDESIGN

Studien har genomförts som en retrospektiv journalstudie vid MM1, USÖ. I tidigare studie från januari 2017 granskades 364 journaler över personer med T1DM som använder Freestyle Libre för glukosmätning med syfte att utvärdera effekt på HbA1c. Dessa journaler granskades åter för en uppföljning. Valet av metod gjordes för att kunna inhämta data som krävs för att besvara frågeställningen.

### 3.2 STUDIEPOPULATION

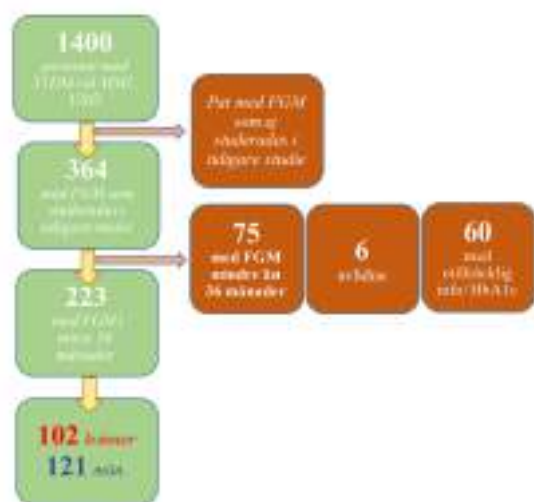
På MM1, USÖ, behandlas ca 1400 personer med T1DM. I januari 2017 använde 364 av dessa FGM för att kontrollera sitt blodsocker varav 164 hade använt mätaren i minst 12 månader och därmed valdes ut för granskning.

Till denna studie valdes 223st (62,3%) av dessa personer ut då de uppfyllde inklusionskriterier ►

Tabell 1. Indikationer och indikationer för förskrivning av Freestyle Libre till vuxna med T1DM.

| Indikationer för användning av FGM hos vuxna med typ 1-diabetes                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| användning av FGM ska övervägas hos vuxna med typ 1-diabetes och minst ett av nedanstående kriterier är uppfyllt                                                                                      |
| 1. Återkommande problem med hyper- och hypoglykemi där CGM inte fungerar eller inte bedöms behövas.                                                                                                   |
| 2. Personen har haft allvarig hypoglykemi eller hypoglykemisk svimningsanfall (hypoglykemisk anfallsanfall) där CGM inte fungerar eller inte bedöms behövas.                                          |
| 3. Personen har kvoterade HbA1c >70 mmol/mol eller inte har uppnått individuellt HbA1c-mål och där CGM inte bedöms behövas.                                                                           |
| 4. Personen testat blodglukos frekvent för att undvika hypoglykemi och/eller för att uppnå individuellt HbA1c-mål.                                                                                    |
| 5. Utvald oro och rädsla för hypoglykemi.                                                                                                                                                             |
| 6. Önskan för hypoglykemi något kinder i skolan.                                                                                                                                                      |
| 7. Önskan möjligheter för fysisk aktivitet utan negativa effekter som episoder av hypoglykemi.                                                                                                        |
| 8. Önskan möjligheter som händer såsom blodglukosmätning t.ex. i skolan, i arbetet, i utvalda situationer eller i utvalda situationer efter arbete i utvalda situationer eller i utvalda situationer. |





Figur 2. Selektionsprocessen av studiepopulationen från tidigare studie, att ha använt Freestyle Libre i minst 36 månader och under denna tid lämna värde på HbA1c vid MM1 var inklusionskriterier. Exklusionskriterierna att ha använt FGM i mindre än 36 månader, ålder över 75 år eller oönskade värden på HbA1c under användningsperioden selekterade bort totalt 141 personer.

Tabell 2. Patientkaraktäristika vid start av Freestyle Libre.

|                           | Män         | Kvinnor     | Totalt      |
|---------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Antal                     | 121         | 102         | 223         |
| Ålder (år)                | 48 (15,2)   | 47 (15,9)   | 47 (15,5)   |
| Insulinpenna (%)          | 63,6        | 58,8        | 61,4        |
| Insulinpump (%)           | 36,4        | 41,2        | 38,6        |
| HbA1c före FGM (mmol/mol) | 64,1 (13,4) | 68,5 (16,9) | 66,1 (15,2) |

Värdena anges i medelvärde (±SD). Värden i procent syftar på andel av totala antal patienter inkluderade i studien.

för uppföljande studie, vilka var att ha använt Freestyle Libre under minst 36 månader och ha lämnat värde på HbA1c vid MM1 under denna tid. 141 patienter (37,7%) exkluderades till följd av för kort användningsperiod, längre tids uppehåll i behandlingen eller bortgång.

De i studien inkluderade patienterna sorterades in i grupper utefter olika patientkaraktäristika i syfte att upptäcka eventuella skillnader i effekt på HbA1c vid användning av Freestyle Libre mellan olika patientgrupper. Dessa patientkaraktäristika var kön, ålder, värde på HbA1c innan start av Freestyle Libre samt typ av behandling (insulinpump eller insulinpenna). Medianvärdet för ålder och värde på HbA1c innan start av Freestyle Libre räknades ut för att separera grupperna i relativt höga respektive låga värden.

### 3.3 DATAINSAMLING

Alla personer med T1DM som behandlas vid MM1 registreras i Nationella Diabetesregistret NDR [www.ndr.nu](http://www.ndr.nu). Härifrån selekterades 364 personer till tidigare studie som genomfördes i syfte att studera effekt på HbA1c efter ett 12 månaders användning av Freestyle Libre. Journaler tillhörande dessa 364 patienter granskades åter var och en, på ett strukturerat sätt, i "Kliniska Portalen"

efter beviljad behörighet. Datum för start av användning av Freestyle Libre söktes upp. Därefter hämtades senast uppmätta värde på HbA1c innan start samt uppmätta värden efter detta med ca sex månaders mellanrum (±3 mån). De personer som hade uppmätta värden för detta och inte gått bort under tiden uppfyllde inklusionskriterierna och inkluderades därmed i studien. Studerade värden dokumenterades i Microsoft Excel.

### 3.4 DATABEARBETNING OCH ANALYS

Efter granskning och insamling av värden på HbA1c för de 223 personer som inkluderats i studien sammanställdes alla HbA1c. Medelvärde för HbA1c innan start räknades ut liksom medelvärde för uppmätt HbA1c var sjätte månad (±3 mån) för att utifrån detta ta fram ett linjediagram ur vilket en trend kan avläsas. Samma metod användes i de olika grupperna för att få fram en graf som visar på en trend i värde på HbA1c mellan de olika patientkaraktäristika.

Medianvärde på ålder och värde på HbA1c innan start av användning av Freestyle Libre räknades ut för att dela in grupperna i relativt höga respektive låga värden beroende på om de låg under eller över medianvärdet.

### 3.5 ETISKT ÖVERVÄGANDE

För att genomföra denna studie krävdes utförande av journalgranskning. Tillstånd till detta erhöles av verksamhetschefen på Medicinska kliniken på USÖ, handledare samt kursansvarig.

Personuppgifterna hanterades mycket varsam genom att personnummer och uppgifter aldrig förvarades på samma enhet. Innan journalgranskningen påbörjades oidentifierades alla personnummer genom kodning vilket gjorde det omöjligt att koppla personnummer till uppgifter utan att ha tillgång till dokumenten gemensamt. Listor med personnummer fördes aldrig över till egen dator utan förvarades på extern enhet.

Studien bidrar med att förbättra underlag för personer med diabetes att på bästa sätt kontrollera sitt blodsocker samt få stöd för insulinbehandling.

## RESULTAT

### 4.1 EFFEKT PÅ HbA1c

Medelvärde hos de 223 personer som inkluderades i studien var 66,1 mmol/mol (SD±15,2) innan start. Efter 42 månaders användning av glukosmätaren var medelvärde 60,1 mmol/mol vilket ger en sänkning på -6 mmol/mol (se figur 2, tabell 3). Detta motsvarar en procentuell sänkning på 9,1% av utgångsvärdet på HbA1c. Resultatet redovisas nedan i figur

Medelvärde på HbA1c inför start av FGM var 66,1 mmol/mol (SD±15,2)

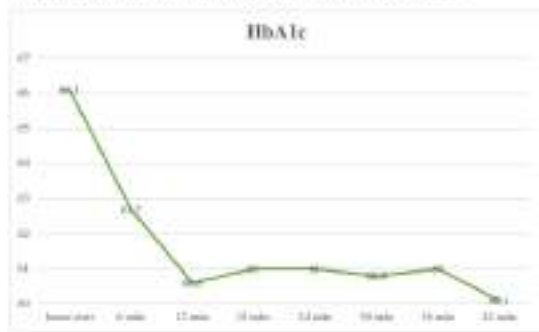


Figure 2. Effekt på HbA1c för hela studiepopulationen under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre. X-axeln visar tid för användning av Freestyle Libre. Y-axeln visar HbA1c (mmol/mol). Värdet anges som medelvärde.

Tabell 2. Förändring i HbA1c för hela studiepopulationen under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre.

|                  | Innan start | 6 mån       | 12 mån      | 18 mån    | 24 mån    | 30 mån      | 36 mån    | 42 mån      |
|------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| HbA1c (mmol/mol) | 66,1 (15,2) | 62,7 (13,7) | 60,6 (12,4) | 61 (12,1) | 61 (13,0) | 60,8 (13,5) | 61 (12,9) | 60,1 (12,6) |

Värdet anges som medelvärde (SD).

## KÖNSFÖRDELAT

Medelvärde på HbA1c hos de 102 kvinnor som inkluderades i studien var 68,5 (SD±16,9) mmol/mol innan start.

Hos de 121 män som inkluderades i studien var medelvärde 64,1 (SD±13,4) mmol/mol innan start (se figur 3, tabell 4). Efter 42 månaders användning av Freestyle Libre var medelvärde hos kvinnor 59,1 (SD±12,6) mmol/mol och hos män 60,9 (SD±12,6) mmol/mol (se figur 3, tabell 4).

Detta innebär en sänkning i HbA1c på -9,4 mmol/mol (-13,7% av startvärdet) respektive -3,2 mmol/mol (-5,0% av startvärdet).

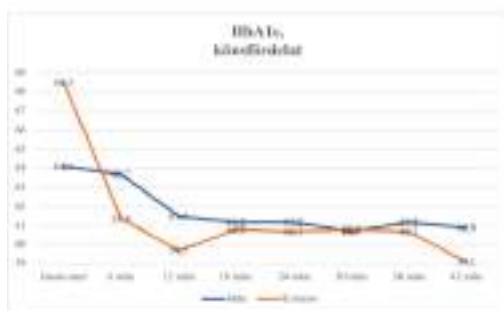


Figure 3. Effekt på HbA1c hos kvinnor och män under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre. X-axeln visar tid för användning av Freestyle Libre. Y-axeln visar HbA1c (mmol/mol). Värdet anges som medelvärde.

Tabell 4. Förändring i HbA1c hos kvinnor och män under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre.

|         | Innan start | 6 mån       | 12 mån      | 18 mån      | 24 mån      | 30 mån      | 36 mån      | 42 mån      |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Män     | 64,1 (13,4) | 60,7 (13,7) | 60,3 (12,4) | 61,2 (11,9) | 60,7 (12,9) | 60,7 (12,9) | 61,2 (12,9) | 60,9 (12,6) |
| Kvinnor | 68,5 (16,9) | 65,4 (13,5) | 59,1 (12,4) | 60,8 (12,3) | 60,7 (13,3) | 60,7 (14,6) | 60,7 (11,8) | 59,1 (12,6) |

Värdet anges som medelvärde (SD) i mmol/mol.

## BEHANDLINGSMETOD INSULINPENNA

Hos den grupp som behandlas med insulinpenna var medelvärde på HbA1c 66,1 (SD±14,9) mmol/mol innan start. Vid vidare indelning efter kön hade var medelvärde hos kvinnor 68,2 (SD±16,9) mmol/mol respektive 64,5 (SD±13,1) mmol/mol hos män (se figur 4, tabell 5).

Efter 42 månaders användning av Freestyle Libre var medelvärde i totala gruppen 61,8 (SD±12,0) mmol/mol vilket innebär en sänkning i 4,3 mmol/mol eller 6,5% av utgångsvärdet.

Efter 42 månader uppvisade kvinnor ett värde på 59,8 (SD±11,8) mmol/mol, en sänkning på 8,4 mmol/mol eller 12,3% av utgångsvärdet. Män uppvisade ett värde på 63,1 (SD±12,0) mmol/mol vilket motsvarar en sänkning på 1,4 mmol/mol eller 2,2% av utgångsvärdet.

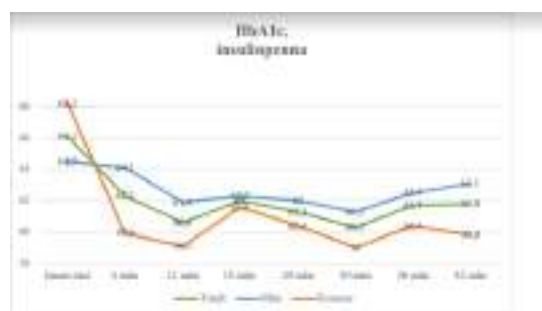


Figure 4. Effekt på HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos den del av populationen som behandlas med insulinpenna. X-axeln visar tid för användning av Freestyle Libre. Y-axeln visar HbA1c (mmol/mol). Värdet anges som medelvärde.

Tabell 5. Förändring i HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos den del av populationen som behandlas med insulinpenna. Populationen delas upp i kvinnor och män samt totala gruppen.

|         | Innan start | 6 mån       | 12 mån      | 18 mån      | 24 mån      | 30 mån      | 36 mån      | 42 mån      |
|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Män     | 64,5 (13,3) | 64,1 (12,8) | 62,3 (12,8) | 62,3 (11,7) | 61 (12,9)   | 61,3 (11,4) | 62,3 (12,8) | 63,1 (12,0) |
| Kvinnor | 68,2 (16,9) | 59,9 (14,6) | 59,1 (13,8) | 61,6 (10,7) | 60,4 (12,8) | 59,0 (13,2) | 60,4 (12,8) | 59,8 (11,8) |
| Totalt  | 66,1 (14,9) | 62,5 (13,7) | 60,8 (12,9) | 62,0 (11,3) | 61,3 (12,8) | 60,3 (12,2) | 61,3 (12,8) | 61,8 (12,0) |

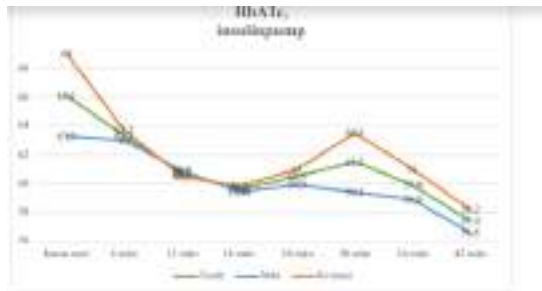
Värdet anges som medelvärde (SD) i mmol/mol.

## BEHANDLINGSMETOD INSULINPUMP

Medelvärde på HbA1c i den grupp som använder insulinpump som behandling var 66,1 (SD±15,7) mmol/mol innan start. Män i gruppen hade medelvärde 63,3 (SD±14,0) mmol/mol och kvinnor 69,0 (SD±17,1) mmol/mol (se figur 5, tabell 6).

Efter 42 månaders användning av Freestyle Libre var medelvärde i hela gruppen 57,4 (SD±13,1) mmol/mol, hos män 56,6 (SD±12,7) mmol/mol och hos kvinnor 58,0 (SD±13,8) mmol/mol. Totalt sänkte sig gruppen 8,7 mmol/mol eller 13,2% av utgångsvärdet.

I den manliga delen av gruppen sänktes HbA1c 6,7 mmol/mol eller 10,6% av utgångsvärdet och den kvinnliga delen 11 mmol/mol eller 15,9% av utgångsvärdet.



Figur 5. Effekt på HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos den del av populationen som behandlas med insulinsprång. Linjer visar förändring hos hela studiepopulationen samt kvinnor resp. män. X: avsett värde för användning av Freestyle Libre. Y: avsett värde HbA1c (mmol/mol). Färderna anger som medelvärden.

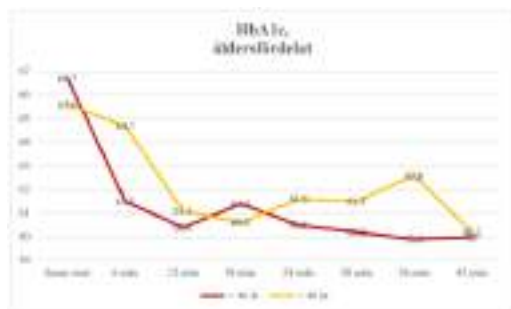
Tabell 6. Förändring i HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos den del av populationen som behandlas med insulinsprång. Populationen delas upp i kvinnor resp. män samt åldersgruppen.

|                | Innan start    | 6 mån          | 12 mån         | 18 mån         | 24 mån         | 30 mån         | 36 mån         | 42 mån         |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>Män</b>     | 63,3<br>(10,0) | 63,8<br>(15,6) | 64,9<br>(12,0) | 58,4<br>(12,2) | 58,0<br>(12,0) | 59,6<br>(14,7) | 58,9<br>(14,1) | 56,5<br>(12,7) |
| <b>Kvinnor</b> | 69,8<br>(17,1) | 63,7<br>(11,8) | 68,5<br>(11,7) | 59,9<br>(14,3) | 61,0<br>(14,3) | 63,5<br>(16,3) | 61,0<br>(13,6) | 58,0<br>(13,8) |
| <b>Totalt</b>  | 66,1<br>(15,7) | 63,3<br>(15,6) | 66,7<br>(11,8) | 59,6<br>(13,2) | 60,3<br>(13,3) | 61,5<br>(15,5) | 59,9<br>(13,8) | 57,8<br>(13,1) |

Färderna anger som medelvärden (SD) i mmol/mol.

## ÅLDER

I den del av grupp som var yngre än medianvärdet (46 år) medelvärdet på HbA1c 66,7 (SD±16,1) mmol/mol innan start (se figur 6, tabell 7). Efter



Figur 6. Effekt på HbA1c hos relativt yngre delen av studiepopulationen (<46 år, medianåldern) samt relativt äldre delen av populationen (≥46 år, medianåldern). X: avsett värde för användning av Freestyle Libre. Y: avsett värde HbA1c (mmol/mol). Färderna anger som medelvärden.

Tabell 7. Förändring i HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos relativt yngre delen av studiepopulationen (<46 år, medianåldern) samt relativt äldre delen av populationen (≥46 år, medianåldern).

|                  | Innan start    | 6 mån          | 12 mån         | 18 mån         | 24 mån         | 30 mån         | 36 mån         | 42 mån         |
|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>&lt;46 år</b> | 66,7<br>(16,1) | 61,5<br>(14,5) | 60,4<br>(13,1) | 61,4<br>(12,5) | 60,5<br>(13,7) | 60,2<br>(14,6) | 59,3<br>(12,4) | 60,8<br>(13,1) |
| <b>≥46 år</b>    | 65,8<br>(14,0) | 64,7<br>(12,3) | 61,3<br>(11,5) | 60,8<br>(11,8) | 61,6<br>(12,6) | 61,5<br>(12,2) | 62,6<br>(13,5) | 60,2<br>(12,1) |

Färderna anger som medelvärden (SD) i mmol/mol.

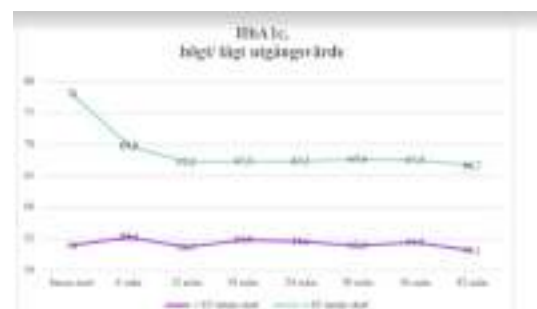
42 månaders användning var medelvärdet 60,0 (SD±13,1) mmol/mol vilket innebär en sänkning på 6,7 mmol/mol eller 10% av utgångsvärdet. I den grupp som var äldre än medianvärdet var medianvärdet 65,6 (SD±14,0) mmol/mol och efter 42 månaders användning av Freestyle Libre var medelvärdet 60,2 (SD±12,1) mmol/mol vilket motsvarar en sänkning i HbA1c på 5,4 mmol/mol eller 8,3% av utgångsvärdet.

## UTGÅNGSVÄRDE PÅ HbA1c

I den grupp som hade HbA1c över medianvärdet var medelvärdet 78,0 (SD±11,8) mmol/mol innan start (se figur 7, tabell 8). Efter 42 månaders användning av Freestyle Libre låg medelvärdet på HbA1c i denna grupp på 66,7 (SD±10,5) mmol/mol vilket ger en minskning på -11,3 mmol/mol eller 16,9% av utgångsvärdet.

Den grupp som istället hade ett startvärde på HbA1c under medianvärdet började med ett medelvärde på 54,0 (SD±6,6) mmol/mol och uppvissade efter 42 månaders användning av FGM ett medelvärde på 53,1 (SD±10,8) mmol/mol. Detta innebär en sänkning på -0,9 mmol/mol eller 1,7% av utgångsvärdet.

Nedan visas resultatet presenterat i figurer och tabeller för olika de förutbestämda subgrupperna.



Figur 7. Effekt på HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos den del av populationen som började använda glukosmätaren med relativt lågt (<65 mmol/mol) respektive relativt högt (≥65 mmol/mol) värde på HbA1c. X: avsett värde för användning av Freestyle Libre. Y: avsett värde HbA1c (mmol/mol). Färderna anger som medelvärden.

Tabell 8. Förändring i HbA1c under 42 månaders tid användning av Freestyle Libre hos den del av populationen som började använda Freestyle Libre med relativt lågt (<65 mmol/mol) respektive relativt högt (≥65 mmol/mol) värde på HbA1c.

|                        | Innan start    | 6 mån          | 12 mån         | 18 mån         | 24 mån         | 30 mån         | 36 mån         | 42 mån         |
|------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| <b>&lt;65 mmol/mol</b> | 54,0<br>(6,6)  | 55,1<br>(11,8) | 53,7<br>(9,7)  | 54,8<br>(10,7) | 54,6<br>(10,7) | 53,8<br>(9,4)  | 54,5<br>(10,5) | 53,1<br>(10,8) |
| <b>≥65 mmol/mol</b>    | 78,0<br>(11,8) | 69,8<br>(11,2) | 67,2<br>(11,4) | 67,3<br>(10,2) | 67,3<br>(12,3) | 67,6<br>(13,3) | 67,3<br>(11,8) | 66,7<br>(10,5) |

Färderna anger som medelvärden (SD) i mmol/mol.



## 5. DISKUSSION

### 5.1 DISKUSSION

Syftet med studien var att undersöka långtidseffekten på HbA1c hos personer med typ 1 diabetes som använder Freestyle Libre. Studien är en uppföljning på tidigare studie som visade en positiv effekt på HbA1c efter 12 månaders användning av glukosmätaren. Hypotesen var att den positiva effekten skulle vara hållbar och ge ett stabilt värde på HbA1c som ligger lägre än utgångsvärdet.

Resultatet visar att långtidseffekten på HbA1c är positiv vid glukosmätning med Freestyle Libre. Detta innebär att glukosmätaren har positiv effekt på metabol kontroll hos personer med T1DM. Den sänkning i HbA1c som uppvisades efter start av Freestyle Libre har en klinisk betydelse genom att långsiktigt minska risken för allvarliga komplikationer och är därmed hälsoekonomiskt motiverad.

Den patientgrupp som uppvisade störst sänkning i HbA1c var de som började använda mätaren med ett relativt högt värde, medan den grupp som hade ett relativt lågt startvärde HbA1c under medianvärdet uppvisade minst effekt av alla grupper. Eftersom personerna ändå fortsätter med metoden kan man anta att de upplever en förbättrad

livskvalitet med FGM. Även om vi inte tittade på det i denna studie har andra studier visat på det<sup>17</sup>.

En tydlig skillnad i effekt på HbA1c kunde ses mellan män och kvinnor. Hos kvinnor sjönk HbA1c med 13,7% av utgångsvärdet och hos män sjönk HbA1c med 5% av utgångsvärdet. För att dela in dessa grupper ytterligare var det de kvinnor som behandlas med insulinpump som visade störst sänkning och de män som behandlades med insulinpenna som uppvisade minst sänkning. Den totala grupp som behandlas med insulinpump uppvisade en större sänkning i HbA1c än den totala grupp som behandlas med insulinpenna (13,2% respektive 6,5% av utgångsvärdet). Då den grupp som använder pumpbehandling ofta har en svårinställd diabetes tycks detta vara ett sätt för dessa att, utöver den jämna tillförseln som sker, bemöta vissa blodsockertoppar med insulin, som de utan Freestyle Libre kanske inte hade upptäckt.

Med vetskap om att gruppen med relativt höga värden på HbA1c innan start uppvisade signifikant större minskning än gruppen med låga värden kan man se skillnaden i minskning mellan kvinnor och män samt mellan behandlingsmetoderna insulinpump och insulinpenna ur en annan vinkel. Den kvinnliga gruppen liksom gruppen



med insulinpump hade ett högre medelvärde på HbA1c innan de började med FGM än vad männen respektive gruppen med insulinpenna hade. Något att ta i beaktning när slutsats dras att gruppen med höga värden på HbA1c hade bäst effekt av mätaren är att denna grupp troligen varit medvetna om att deras värden är associerade med hög risk för allvarliga komplikationer och fått höra många gånger att det är viktigt att sänka sina värden. Att få en ny mätare kan ge dem möjlighet till nystart och därmed påverkan på både motivation och resultat. Gruppen med relativt lågt värde på HbA1c hade troligen inte hade samma motivation att sänka sina värden då de inte var lika allvarligt associerade med dessa komplikationer vilket också kan ha spelat roll i den grupp som utgörs av män eller av personer med diabetes som behandlar sig med insulinpenna.

Det finns andra faktorer som kan påverka resultatet och är viktiga att ta i beaktning när slutsats dras och behandling sätts in med utgångspunkt i HbA1c. Vilket diskuterades i introduktionen finns felkällor som kan uppvisa felaktigt högt eller lågt värde på HbA1c såsom infektion, stress<sup>11</sup> eller varianter i hemoglobinet. Det finns också en skillnad mellan individer i förmåga att glykera hemoglobin, vilken också har visat sig öka med stigande ålder<sup>9</sup>. Detta kan ha påverkan på resultatet i gruppen som delats in i relativt äldre och yngre där den yngre halvan uppvisade en sänkning i HbA1c på -10% av utgångsvärdet och den äldre halvan en sänkning på -8,3% av utgångsvärdet.

Den yngre halvan hade något högre HbA1c än den äldre (66,7 mmol/mol respektive 65,6 mmol/mol). Detta är en liten skillnad som kan antas inte bero på skillnad i motivation till följd av utgångsvärde som diskuterats kring tidigare grupper. En annan vinkel att ta i beaktning i denna grupp skulle kunna vara förmåga att anpassa sig till nya tekniska produkter och använda dessa i sin vardag, vilket oftast faller sig mer naturligt i yngre åldrar än hos äldre.

Det hade varit av intresse att studera hur många gånger per dag man skannar sitt glukosvärde och om detta har betydelse för effekt på HbA1c vid användning av Freestyle Libre. Detta inkluderades inte i aktuell studie.

Efter att FGM blev tillgänglig i Belgien, januari 2016, gjordes en studie på personer med T1DM som använt FGM för glukosmätning under 12 månader för att se eventuell effekt på HbA1c. Denna studie tog även hänsyn till antal scannningar personerna utförde per dag för att se om detta korrelerar till effekt på HbA1c. Slutsatsen som drogs av denna studie var en negativ korrelation mellan antal scannningar om dagen och effekt på HbA1c.

Vad gäller effekt på HbA1c visade resultatet av studien liksom denna en positiv effekt på HbA1c hos hela studiepopulationen efter 12 månaders användning av Freestyle Libre.<sup>21</sup>

I en annan studie från 2017 undersöktes effekten av Freestyle Libre på hälsorelaterad livskvalitet och rädsla för hypoglykemi hos barn och unga med T1DM. Resultatet visade att frekvent användning av glukosmätaren inte bara sänkte värdet på HbA1c utan även oro och rädsla för hypoglykemi hos studiedeltagarna. Personerna upplevde sammantaget en högre livskvalitet efter att de börjat använda Freestyle Libre än innan. Jämfört med SMGB visade studien även att FGM ökade frekvensen av egenmätning. I denna studie drogs slutsatsen att detta bidrog till den förbättrade metabola kontrollen<sup>19</sup>. Detta säger emot tidigare nämnd studie som visade på negativ korrelation mellan antal scannningar per dag och metabol kontroll.

I en studie från 2017 studerades effekten på HbA1c hos personer med diabetes typ 1 vid introduktion och användning av FGM under 16 veckors period. Resultatet visade likt denna en signifikant minskning på HbA1c och den grupp som uppvisade störst effekt av glukosmätaren var kvinnor. Studien tog även hänsyn till patienternas livskvalitet, mätt i "Diabetes Distress Scale". Skalan visade en signifikant minskning vilket innebär att personerna upplevde en högre livskvalitet<sup>17</sup>.

Som nämnt ovan visade denna studie på en minskning i HbA1c vilket även har påvisats av andra studier men som gjorts under en kortare tidsperiod. En viktig styrka med denna studie är att ingen tidigare gjorts med så lång uppföljningstid. Förändringen som sker i HbA1c efter start av FGM tycks därför vara långsiktig. Resultatet är mycket intressant då det visar att sänkningen som sker till en början inte är tillfällig eller en effekt av typen "nyhetens behag" av en ny teknisk produkt. Resultatet visar på att FGM är ett hållbart och effektivt sätt att mäta glukosnivå, sänka HbA1c och möjliggöra god metabol kontroll hos personer med typ 1 diabetes över lång tid.

## 5.2 BEGRÄNSNINGAR

En svaghet med studien är att man inte kan säkerställa att patienterna har använt mätaren konstant under denna tid. En annan är tillförlitligheten att HbA1c visar rätt vid varje mättillfälle. Exempelvis kan en järnbristanemi uppvisa ett falskt högt HbA1c<sup>10</sup> eller ovanliga genetiska former på hemoglobinet betakedja<sup>22</sup>. Infektion eller annan stress på kroppen såsom ångest kan också ge ett falskt högt HbA1c<sup>11</sup>. Eftersom personerna är sina egna kontroller i denna studie minskar risken för denna typ av felkällor.

Ytterligare uppföljning på studien efter exempelvis 10 år vore intressant att se för att säkerställa den positiva effekt på HbA1c som studier hittills visat liksom studier på hur välmående, rädsla för hypoglykemi eller livskvalitet påverkas hos personer med T1DM som använder Freestyle Libre i det långa loppet.

## 6. SLUTSATS

Studien visar att den positiva effekt som syntes efter 12 månaders användning av Freestyle Libre är långsiktig. Liksom tidigare studier visar denna att Freestyle Libre kan hjälpa personer med T1DM att hålla en god metabol kontroll. Den grupp som hade relativt högt värde på HbA1c (>65 mmol/mol) innan de började använda mätaren fick bäst effekt.

Den grupp som redan innan start hade ett lägre HbA1c (<65 mmol/mol) hade inte så stor effekt av Freestyle Libre vad gäller HbA1c men upplevde kanske ökad livskvalitet eller andra fördelar. Detta studerades inte i denna studie.

Studien visar att kvinnor har större effekt av Freestyle Libre än män och de som behandlas med insulinpump har större effekt än de som behandlas med insulinpenna.

Inskickat för publikation till  
DiabetologNytt 190710  
www.red DiabetologNytt

## Referenser

1. Abbas AK, Aster JC, Cotran RS, Kumar V. Robbins and Cotrans Pathologic Basis of Disease. 9th uppl. ELSEVIER;
2. Christian B. Med. Internmedicin. 4:e uppl. LIBER;
3. Wu T, Qiao S, Shi C, Wang S, Ji G. Metabolomics window into diabetic complications. J Diabetes Investig. mars 2018;9(2):244–55.
4. Sacks DB. Correlation between Hemoglobin A1c (HbA1c) and Average Blood. Glucose: Can HbA1c Be Reported as Estimated Blood Glucose Concentration? J Diabetes Sci Technol. Online. november 2007;1(6):801–3.
5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, m.fl. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 30. 1993;329(14):977–86.
6. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, m.fl. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. Redox Biol. 2019;20:247–60.
7. Sahajpal NS, Goel RK, Chaubey A, Aurora R, Jain SK. Pathological Perturbations in Diabetic Retinopathy: Hyperglycemia, AGEs, Oxidative Stress and Inflammatory Pathways. Curr Protein Pept Sci. 2019;20(1):92–110.
8. Heinemann L, Stuhr A, Brown A, Freckmann G, Breton MD, Russell S, m.fl. Selfmeasurement of Blood Glucose and Continuous Glucose Monitoring - Is There Only One Future? Eur Endocrinol. september 2018;14(2):24–9.
9. Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. Adv Ther. mars 2019;36(3):579–96.
10. Tonyushkina K, Nichols JH. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. J Diabetes Sci Technol. 01 juli 2009;3(4):971–80.
11. Heinemann L, Freckmann G. CGM Versus FGM; or, Continuous Glucose Monitoring Is Not Flash Glucose Monitoring. J Diabetes Sci Technol. 01 september 2015;9(5):947–50.
12. Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. J Diabetes Sci Technol. 2017;11(2):442–3.
13. Bruttomesso D, Laviola L, Avogaro A, Bonora E, Del Prato S, Frontoni S, m.fl. The use of real time continuous glucose monitoring or flash glucose monitoring in the management of diabetes: A consensus view of Italian diabetes experts using the Delphi method. Nutr Metab. Cardiovasc Dis NMCD. maj 2019;29(5):421–31.
14. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 10 december 2017;10.
15. Programr.det f.r diabetes. Vuxna med typ 1- diabetes. Nationellt v.rdprogram f.r behandling med insulinpump, CGM och FGM. Avant Produktionsbyr;
16. Paris I, Henry C, Pirard F, G.rard A, Colin IM. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. Endocrinol Diabetes Metab. 17 juni 2018;1(3).
17. Inada S, Koga M. HbA1c and Glycated Albumin Levels Are High in Gastrectomized Subjects with Iron-Deficiency Anemia. Ann Clin Lab Sci. 01 januari 2017;47(1):52–7.
18. Estey MP, Rodriguez-Capote K, Adelowokan T, Higgins T. Hemoglobin Hirose: A rare beta chain variant causing falsely low HbA1c by HPLC. Clin Biochem. 01 april 2016;49(6):498–501.
19. Hilliard ME, Yi-Frazier JP, Hessler D, Butler AM, Anderson BJ, Jaser S. Stress and A1c Among People with Diabetes Across the Lifespan. Curr Diab Rep. 10 juni 2016;16(8):67.



# Internationellt diabetes- och graviditetsmöte Italien

Detta möte arrangeras vartannat år och hölls nu för femte gången och samlade ca 350 deltagare företrädesvis från Europa. Målgruppen är gynekologer/obstetrikere, diabetologer och forskningsaktiva inom fältet. Vi lärde oss många nya förkortningar och en lista finns i slutet.

Varje år föds i världen 135 miljoner barn till mammor med diabetes. Dessa fördelas på 5 milj i Europa, 5 milj i USA, 15 miljoner i Sydamerika, 30 miljoner i Afrika, 18 milj i Kina och 55 miljoner i övriga Asien.

Komplikationsfrekvensen är betydligt högre i utvecklingsländerna än i västvärlden. Utfallet av graviditeten och dödligheten bland både barn och mödrar har en klar socioekonomisk koppling.

Ökning av Typ 2 diabetes hos unga personer medför ökat antal gravida kvinnor med diabetes. Gestationell diabetes ökar i hela världen men mest i utvecklingsländerna vilket kommer att ytterligare öka antalet komplicerade graviditeter och förlossningar.

Gällande typ 1 diabetes så kämpar världen fortfarande för att uppnå målet i St Vincent deklARATIONEN från år 1989 – graviditeter hos kvinnor med typ 1 diabetes ska ha samma prognos som för icke diabetiska kvinnor.

## PREEKLAMPSI OCH EKLAMPSI

En av de mest fruktade komplikationerna under graviditet är eklampsi, havadeskapsförgiftning.

Förstadiet, preeklampsi, måste upptäckas i tid och behandlas adekvat.

Vid preeklampsi sker en immunologisk reaktion tro- ligen riktad mot fostrets främmande antigen. Re- aktionen liknar en graft versus host reaktion och manifesterar sig med kärlkonstriktion som leder till hyper- toni och endotelska- dor som leder till bl a proteinuri och i ut- talade fall en generell organpåverkan med förhöjda levervärden, trombocytopeni, kram- per och i värsta fall döden.

Preeklampsi och gestationell diabetes har många likheter. Båda tillstånden initieras av inflammato- riska processer fr a i kärlens endotelceller. Kvinnor som haft dessa tillstånd under graviditet löper en högre risk att drabbas av metabola och kardio- vaskulära sjukdomar senare i livet. Inom sjukvår- den är vi dåliga på att följa upp dessa kvinnor som utgör en klar riskgrupp.

## BIOMARKÖRER

Ett flertal biomarkörer presenterades för att scre- ena för preeklampsi. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2) är en av de mest använda tidigt i graviditeten. Sent i graviditeten undersöks kvoten sFlt-1/PIGF. En låg kvot kan nästan ute- sluta preeklampsi medan en hög kvot signalerar preeklampsi hos ca en tredjedel av kvinnorna. Vi hade en poster där vi kunde visa att PPAR-2 nivå- erna också är höga vid GDM.

En enkel markör med hög sensitivitet för GDM skulle med fördel kunna användas för att selek- tera vilka kvinnor som måste gå vidare med en OGTT. Kvinnorna utan risk för GDM i förscre- ening kan bespara sjukvården och kvinnorna från dyra och tidskonsumerande glukosbelastningar. Vi hade ytterligare en poster där galactin-3 testats på kvinnor med GDM med lovande resultat.

## PROFYLAX MOT PREEKLAMPSI

Aspiree studien i vilken kvinnor med hög risk för preeklampsi behandlats med 150 mg aspirin från graviditetsvecka 11-14 och till v 36 visade 77% reduktion av preeklampsi vilket är häpnadsväck- ande goda resultat.

## PLACENTAN

Embryot fäster på insidan av uterus slemhinnan och embryots trofoblaster "invaderar" moderns uterusvägg och sammankopplar sig med moderns kärl för att säkra blodförsörjningen. Järnbrist och dålig arteriell cirkulation ger sämre blodflöde och därmed tillväxthämning. Placentan består av fost- rets celler.





### PIF

Barriären till moderns cirkulation är sinnrikt konstruerad som dels försäkrar en adekvat försörjning av fostret men som samtidigt stänger ute moderns immunsystem så effektivt att en individ med främmande genupsättning tillåts att växa i moderns kropp. En del substanser som står för denna selektiva immunreglering är identifierade som t ex preimplantationsfaktor (PIF). Man kan tänka sig att denna skulle kunna få användning inom organtransplantation. Substansen torde dock samtidigt ha cancerogena egenskaper och man har förutom i samband med graviditet även immunhistologiskt kunnat påvisa starka uttryck av PIF vid aggressiv uteruscancer. Vidare kan man hos möss se en positiv antiinflammatorisk effekt av PIF vid ocklusion av cerebrala artärer. PIF har visat goda egenskaper vid behandling av ischemiska hjärnskador på möss.

### GENDERPÅVERKAN

Tillväxten av placenta påverkas av fostrets kön så att pojkar utvecklar ofta större placentor men är å andra sidan mer känsliga för immunologiska angrepp. Dödföddhet till följd av placenta insufficiens är vanligare bland pojkar. Flickfoster anpassar strukturen i placenta till att mera passa moderns immunsystem och har därmed lättare att

accepteras. Järnbrist och annan fysisk stress kan öka den oxidativa aktiviteten i placenta och försämra fostrets nutrition och leda till förtidsbörd.

### BIOMARKÖRER

Man letar biomarkörer för att tidigt diagnosticera placentainsufficiens. De substrat som finns att tillgå är amnionvätska, placentaceller och plasma / urin från modern. Gener har ett visst intresse men dessa kan ofta modifieras i sitt uttryck genom epigenetisk påverkan och fokus är därför flyttat till proteiner, metaboliter och transcriptionsfaktorer. Dessa nya vetenskaper förutom genomics, kallas proteomics, metabolomics och transcriptomics. Förekomst av metalljoner såsom Mg, P, Mn, Cr, Ni, Cd, Ca, Cl, I, Se, Zn, Cu, Fe, Rb, S, Si i vissa proteiner möjliggör analyser inom metallomics. Rökning och etnicitet visar skillnader i metallo-mics uttrycket. Det gäller sedan att identifiera varifrån olika metaboliter kommit och vilka biologiska effekter de avspeglar.

### ÖVERVIKT OCH FETMA

Kvinnor med fetma - definierat som BMI >30 får mindre antal ägg vid farmakologisk ovulationsstimulering, lägre lyckande frekvens vid implan-tation, fler spontanaborter och lägre andel födda barn. Överviktiga mammor får också stora barn. ►



Barnets födelsevikt tycks vara bestämt redan i första trimestern då placenta bildas eftersom placenta blir större redan från början hos överviktiga mammor. Om man för över ett befruktat ägg från normalviktiga föräldrar till en överviktig kvinna så blir barnet stort, alltså är det faktorer från den fosterbärande kvinnan som bestämmer barnets vikt.

Vikttnedgång före IVF t ex genom 880 kcal/d under 12 veckor ökade signifikant chansen för spontangraviditet men gav ingen effekt på IVF resultatet. Det är därför tveksamt att kräva vikttnedgång för att acceptera kvinnor för IVF-behandling.

Beta HCG test för diagnostik av tidig graviditet inte lika tillförlitligt hos överviktiga kvinnor som normalviktiga. Analys av PIF har en sensitivitet för graviditet på 95% redan på dag 10 efter konception och skulle vara en bättre graviditetsmarkör i synnerhet för överviktiga.

### **HYPERGLYKEMI**

För mycket näring till foster ger en relativ syrebrist, därför att fostret inte hinner ta hand om all energi och tillväxten blir för snabb.

### **INOSITOL**

Inositol eller myoinositol bildas av glukos-6-fosfat, den första metaboliten av glukos. Inositol är klassificerat som ett B8-vitamin och det bildas endogent fr a från njuren. Inositol har visats öka insulinsensitiviteten och visat gott resultat hos kvinnor med PCO. Hos kvinnor med risk för GDM minskade inositol utveckling av GDM. Inositol finns att köpa som kosttillskott och dosen 2 g 2

ggr dagligen är det som rekommenderas. Det redovisades flera randomiserade studier som visande positiv effekt.

### **PROGESTERON**

Progesteron är viktigt för implantation av embryot. Vid IVF ges progesteron men också vid vanlig graviditet med anamnes på tidigare missfall. De biverkningar man är rädd för är acne och andra androgena effekter, viktökning, malignitetsutveckling i bröst eller genitala och mineralkortikoid effekt. Nativt progesteron ska ges då andra derivat av progesteron kan ha annorlunda biologisk effekt.

De effekter man eftersträvar är antiinflammatorisk effekt, sedativ effekt via GABA bindning, tocolytisk effekt (minskar uteruskontraktioner, hämmar via hämning av oxytosin receptorer), diuretisk effect (jfr spironolactone) och neuroprotektion av hjärnan. Progesteron minskar risken för utstötning av foster vid IVF. Progesteron ska ges från tidig luteal fas och inte först vid konstaterad graviditet. Vaginal applikation rekommenderades för att begränsa systemeffekter och man undviker den lokala smärta och irritation som progesteroninjektioner orsakar.

### **NY TEKNIK**

#### *CONCEPT-STUDIEN CGM GRAVIDA T1DM*

Det handlade en del om pumpar och ny teknik på konferensen. En studie, som man återkom till ofta, som publicerades November 2017 i Lancet, var CONCEPT-studien



Där satte man CGM på kvinnor med typ 1 under graviditet för att utvärdera glukoskontroll och graviditetsutfall. Studien var open-label, multicenter och randomiserad jämfört med egenglukosmätning. Man undersökte både kvinnor som planerade graviditet och kvinnor som redan var gravida. Här presenterades bara kvinnorna som redan var gravida vid randomisering, eftersom det inte blev något positivt utfall i den andra (planerad graviditet-) subgruppen.

Gravida kvinnor randomiserades innan gestationsvecka 13. Kvinnor som redan använde CGM exkluderades. Både kvinnor med pump och MDI kunde randomiseras. De randomiserades till antingen kapillär provtagning (SMBG) (n=107) eller CGM (n=107).

Först genomgick kvinnorna en kort run-in – med blindad CGM med minst 6 dagar per vecka med sensorn och 96% lyckade mätningar. Ena gruppen fick använda CGM (Gardian eller Mini-med) och ta sju kapillära blodsocker per dag. Den andra gruppen fick enbart ta sju kapillära blodsocker per dag.

Målblodsocker var 3,5-7,8 mmol/L och HbA1c-mål <48 mmol/mol.

Primärt utfallsmått var HbA1c och sekundära var: Time in Range, hypoglykemier och variabilitet.

Graviditetsspecifika mål var: Viktuppgång, preeklampsi, förlossningssätt, insulin dos, antal vård dygn. Specifika mål för barnet var bl.a. prematuritet, neonatal hypoglykemi, födelsevikt och makrosomi (>4kg).

## RESULTAT

Vid randomisering var det ingen skillnad i HbA1c (51 mmol/mol jämfört med 52 mmol/mol, CGM vs SMBG). Det var ett stort bortfall av HbA1c data, men det fanns en liten men signifikant sänkning av HbA1c under graviditeten fram till v 34 i CGM-gruppen jämfört med SMBG-gruppen. CGM-gruppen hade också större Time in Range och mindre variabilitet i sina blodsocker.

Det var ingen skillnad i medelblodsocker mellan grupperna (7,3 vs. 7,6 mmol/L) vid baseline och ingen skillnad vid graviditetsvecka 34 (6,7 vs. 7,0 mmol/L). Avseende barnet, så var det ingen skillnad i födelsevikt, eller förekomst av makrosomi. Det var dock en signifikant lägre frekvens LGA i CGM-gruppen än i SMBG, vilket man inte har kunnat förklara. Gestationslängden var samma i båda grupperna, med en stor andel prematura förlossningar. CGM-gruppen hade lägre frekvens av neonatal hypoglykemier (15 vs. 28%), vilket delvis kan förklara att de också hade lägre andel barn på NICU och kortare vårdtider.

Sammanfattningsvis hade kvinnor med typ 1 diabetes som blev randomiserade till CGM en

något mer uttalad sänkning av HbA1c än de som hade kapillär provtagning. De hade också mer tid i målområdet och hade mindre variabilitet i sina blodsocker. Barnen till kvinnorna i CGM gruppen hade minskad frekvens LGA och neonatal hypoglykemi, mindre behov av neonatal intensivvård och hade 1 dag kortare vårdtid.

## PUMPBEHANDLING UNDER GRAVIDITET

Studier visar samma eller sämre kontroll men sällan bättre kontroll med pumpbehandling.

Frekvensen av LGA ligger mellan 21-40% i alla studier och inte lägre vid pumpbehandling jämfört med pennbehandling (MDI).

Bland sensor styrda pumpar (SAP) så har Metronic 670 G prövats vid graviditet. Den är dock inte godkänd vid graviditet utan användes endast i studier. Time in target, dvs p-glukos mellan 3,5 – 7,8 mmol/l och HbA1c ≤ 48 uppnåddes oftare. Antenatala steroider förstör glukoskontrollen under två dagar men blir sen normalt igen.

## FÖRKORTNINGAR I RAPPORTEN

|             |                                                                          |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------|
| CGM         | Kontinuerlig glukosmätning                                               |
| GDM         | Gestationell diabetes                                                    |
| IVF         | Invito fertilisering, ägg tas ut och befruktas                           |
| LGA         | Large for gestational age/För åldern stort barn                          |
| MDI         | Multiple Daily injections/pennbehandling                                 |
| PAPP-A2     | Pregnancy-associated plasma protein-A2                                   |
| PCO         | Polycystiska ovarie-syndromet                                            |
| PE          | Preeklampsi                                                              |
| PIF         | Preimplantationsfaktor                                                   |
| SAP         | Sensor Augmented pump/Sensorstyrd insulinpump (halvautomatisk, hybrid)   |
| sFlt-1/PIGF | Soluble fms-like tyrosine kinase 1/ placental growth factor (PIGF) ratio |
| SMBG        | Self Monitoring of Blood Glucose                                         |

Rapport för DiabetologNytt

Mona Landin-Olsson, Ulrika Moll, Per Katzman, Helena Streven, Magnus Hillman, Jonatan Dereke

Se också sid 243



# Sett & Hört

## Ärftlig risk för typ 1-diabetes kopplad till bakteriefloran, Johnny Ludvigsson et al. Nature

Barn med hög genetisk risk att utveckla typ 1-diabetes har delvis en annan bakterieflora i tarmen jämfört med individer med låg risk, enligt en ny studie av forskare vid Linköpings universitet och University of Florida. Fynden, som har publicerats i tidskriften Nature Communications, tyder på att ärftlig risk kan forma hur individen reagerar på miljöfaktorer vid uppkomsten av autoimmuna sjukdomar.

Både arv och miljö anses spela roll för utvecklingen av typ 1-diabetes, en allvarlig autoimmun sjukdom som ofta uppkommer i barndomen eller tonåren och kräver livslång behandling med insulin. En förhöjd ärftlig risk är inte tillräcklig för att orsaka sjukdomen, utan miljöfaktorer spelar en avgörande roll för sjukdomsutvecklingen. Bakterierna i tarmen är en sådan miljöfaktor som intresserat forskare när det gäller autoimmuna sjukdomar, bland annat för att tarmfloran påverkar immunförsvarets mognad.

Den aktuella studien är baserad på ABIS-studien (All Babies in Southeast Sweden) vid Linköpings universitet, vars syfte är att öka kun-

skapen om varför barn får immunmedierade sjukdomar, främst typ 1-diabetes. Totalt ingår 17 000 barn som föddes i sydöstra Sverige under åren 1997–1999. Olika prover togs på barnen vid födelsen och under uppväxten. I den aktuella studien på 403 av dessa barn ville forskarna undersöka om det finns samband mellan ärftlig risk och sammansättningen av bakteriefloran i tarmen. Barnens ärftliga risk studerades med genetiska analyser, närmare bestämt genetisk variation i HLA-gener, som spelar en viktig roll för immunförsvarets funktion och är den största genetiska riskfaktorn kopplad till diabetes typ-1. Forskarna analyserade också

bakteriefloran i avföringsprover som samlats in när dessa barn var ett år gamla. Det visade sig att det fanns skillnader i tarmfloras sammansättning mellan grupper med olika genetisk risk.

– Vissa bakteriestammar ser vi inte alls hos individer med hög risk, medan de finns hos individer med låg genetisk risk för att utveckla typ 1-diabetes. Det är mycket intressant, eftersom det skulle kunna innebära att dessa bakteriestammar har betydelsefulla positiva effekter och kanske en dag kan bli användbara i behandlingar för att förhindra uppkomsten av autoimmuna sjukdomar. Det kan också vara så att den höga genetiska risken leder till att dessa bakteriestammar inte förmår överleva i tarmen, säger Johnny Ludvigsson, senior professor vid institutionen för klinisk och experimentell medicin vid Linköpings universitet och överläkare vid H.K.H. Kronprinsessan Victorias barn- och ungdomssjukhus vid Universitetssjukhuset i Linköping.

Tidigare studier som har undersökt om tarmbakterier är kopplade till utvecklingen av typ 1-diabetes har bara studerat individer med hög ärftlig risk. Den aktuella studien är den första som undersökt ett eventuellt samband i en generell population där såväl låg, neutral och hög ärftlig risk finns representerade.

– ABIS-kohorten är utomordentligt värdefull och nödvändig för att kunna göra vissa studier av miljöfaktorerens betydelse för uppkomsten av typ 1-diabetes. ABIS-kohorten är unik, den enda i världen där man följer en generell befolkning, vilket gör att vi kan studera hur genetiken påverkar miljöfaktorer, som tarmfloran, säger Johnny Ludvigsson.



Johnny Ludvigsson, professor emeritus vid Linköpings universitet.  
Foto: Thor Balkhed/LiU

Fortsatt forskning behövs för att ta reda på hur samspelet mellan ärftlig risk och bakteriefloran i tarmen ser ut vid typ 1-diabetes. Fynden kan också ha betydelse för andra autoimmuna sjukdomar där HLA-genvariation är en viktig genetisk riskfaktor, som celiaki och reumatoid artrit.

ABIS-studien har finansierats med stöd av bland annat Barndiabetesfonden, Juvenile Diabetes Research Foundation, Vetenskapsrådet, Forskningsrådet för arbetsliv och socialvetenskap (FAS), FORSS (Forskningsrådet för Sydöstra Sverige, Östgöta Brandstodsbolag, Region Östergötland och Linköpings universitet. Den aktuella studien är gjord i samarbete med bland annat en forskargrupp ledd av Eric W. Triplett vid Institute of Food and Agricultural Sciences University of Florida, USA.

Artikeln i fulltext utan lösenord: "Genetic risk for autoimmunity is associated with distinct changes in the human gut microbiome",

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-11460-x>

Jordan T. Russell, Luiz F.W. Roesch, Malin Ördberg, Jorma Ilonen, Mark A. Atkinson, Desmond A. Schatz, Eric W. Triplett och Johnny Ludvigsson, (2019), Nature Communications, publicerad online 9 augusti 2019, doi: 10.1038/s41467-019-11460-x

Genetic risk for autoimmunity is associated with distinct changes in the human gut microbiome

Nature Communications volume 10, Article number: 3621 (2019) |

### ABSTRACT

Susceptibility to many human autoimmune diseases is under strong genetic control by class II human leukocyte antigen (HLA) allele combinations. These genes remain by far the greatest risk factors in the development of type 1 diabetes and celiac

disease. Despite this, little is known about HLA influences on the composition of the human gut microbiome, a potential source of environmental influence on disease. Here, using a general population cohort from the All Babies in Southeast Sweden study, we report that genetic risk for developing type 1 diabetes autoimmunity is associated with distinct changes in the gut microbiome. Both the core microbiome and beta diversity differ with HLA risk group and genotype. In addition, protective HLA haplotypes are associated with bacterial genera *Intestinibacter* and *Romboutsia*. Thus, general population cohorts are valuable in identifying potential environmental triggers or protective factors for autoimmune diseases that may otherwise be masked by strong genetic control.

*Press release Linköpings universitet*

Nyhetsinfo 19 augusti 2019  
www.red.Diabetolognytt

## Juleen Zierath tilldelas 150 000 SEK Svenska Läkaresällskapets Jubileumspris 2019 för diabetesinsatser

Professor Juleen Zierath vid Institutionen för molekylär medicin och kirurgi vid Karolinska Institutet tilldelas Svenska Läkaresällskapets Jubileumspris 2019 för sina viktiga upptäckter inom metabolism och diabetes.

– Jubileumspriset är ett av Svenska Läkaresällskapets främsta priser så det är en stor glädje att i år belöna Juleen Zierath för hennes banbrytande translationella diabetesforskning, säger Ola Winqvist, ordförande i Svenska Läkaresällskapets delegation för medicinsk forskning samt en av årets prisdomare. Hennes studier har lett till ny och viktig kunskap som kan förbättra hälsan för många människor som lever med diabetes.

Prismotivering: ”Juleen Zierath verkar translationellt för att förstå mekanismer bakom insulinresistens och träningsinducerad lipometabo-

lism. Hennes fynd visar på basala epigenetiska regleringsmekanismer som påverkas av vår inneboende klocka, cirkadiska rytm. Studierna visar att träning måste koordineras med den individuella kroppsklockan för att vara effektiv. Fynden kommer att påverka hur vi lägger upp träning, rehabilitering och hur kost och motion kan förbättra insulinresistens hos diabetiker”.

Prisutdelningen kommer att äga rum vid Svenska Läkaresällskapets Årshögtid den 12 november 2019. Pristagaren belönas med 150 000 kronor samt SLS sekelmedalj i silver.

### ÅRETS PRISDOMARE

Lena Claesson-Welsh, professor, Uppsala universitet, Ola Winqvist, professor, Karolinska Institutet, Sandra Kleinau, professor, Uppsala universitet samt Jenny Nyström, professor, Göteborgs universitet.



### OM JULEEN ZIERATH

Juleen Zierath är född 1961 i Milwaukee, Wisconsin, USA och är både svensk och amerikansk medborgare. Hon är professor i klinisk integrativ fysiologi vid Karolinska Institutet sedan 2001 och var tidigare verksam bl.a. vid Harvard Medical School i Boston.

Läs mer <https://medarbetare.ki.se/people/julzie>

*Press release svenska Läkaresällskapet*

Nyhetsinfo 19 augusti 2019  
www.red.Diabetolognytt



## FDA USA OK. First-Ever Nasal Glucagon for Severe Hypos in Diabetes

The US Food and Drug Administration (FDA) has approved the first nasally administered glucagon product (Baqsimi, Eli Lilly and Co) for the treatment of severe hypoglycemia for patients aged 4 years or older who have diabetes.

The nasal powder is the first licensed glucagon product that is not delivered by injection and that does not require a multistep mixing process.

"This new way to administer glucagon may simplify the process, which can be critical during an episode [of hypoglycemia], especially since the patient may have lost consciousness or may be having a seizure. In those situations, we want the process to treat the suffering person to be as simple as possible," said Janet Woodcock, MD, director of the FDA's Center for Drug Evaluation and Research, in a statement.

Lilly said in a press release: "Baqsimi is the first and only nasally administered glucagon, and it was designed with severe hypoglycemia rescue in mind. It is compact, portable and ready to use (no reconstitution required) in a single, fixed, 3 mg dose. Can

be stored in room temperature."

The company said it plans to market the new agent at the same price as its current glucagon injection.

### PRODUCT SHOULD BE MUCH EASIER TO USE THAN INJECTION

The approval was based on data from three studies of people with type 1 diabetes. One study involved 70 adults, one involved 83 adults, and another involved 48 children aged 4 years or older.

The nasal formulation generally worked as well as injected glucagon in reversing insulin-induced hypoglycemia, with no major safety problems.

The new product, which comes in a single-use dispenser, is advantageous because it does not require injection of syringe contents into a vial, mixing, and drawing the solution

back into the syringe prior to injecting into the patient, a process that can be daunting and can lead to errors when performed by nonmedical people in emergency situations.

According to the FDA, nasal glucagon should not be given to people with pheochromocytoma or insulinoma. Owing to the drug's mechanism of action — it stimulates release of glucose from the liver — the label will carry a warning about use in individuals with diminished capacity for hepatic glucose release, including those who have been fasting for long periods, have adrenal insufficiency, or have chronic hypoglycemia.

The most common adverse reactions associated with nasal glucagon are similar to those of injected glucagon and include nausea, vomiting, and headache. Because of the nasal mode of administration, it can also cause watery eyes and nasal congestion.

*From [www.medscape.com](http://www.medscape.com)*

Nyhetsinfo 28 juli 2019 2019  
[www.red.Diabetolognytt](http://www.red.Diabetolognytt)

## Empathy from doctor and nurse reduce mortalitet 50 percent 10 years. Ann of Family Medicine

GPs Reducing Diabetes Mortality with Empathy. In an age of personalised diabetes medicine, AI, and genomics, it's nice to chalk up a win for the old-fashioned human touch. A UK study has found the perceived empathy of GPs and nurses can reduce the risk of early death for some of their diabetes patients.

Diabetes care currently takes up around 10% of the NHS budget, but there are issues with patients taking the medication they are prescribed and understanding the importance of lifestyle changes.

### REDUCING MORTALITY: IT'S GOOD TO TALK

University of Cambridge researchers issued follow-up questionnaires to 867 individuals who were part of

the Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION)-Cambridge, drawn from 49 general practices in the East of England.

They wanted to assess whether there was a correlation between empathy experienced in general practice appointments and patients' risk of cardiovascular disease events or death.

Responses using the consultation and relational empathy (CARE) questionnaire were received from 628 participants. Of these:

- 19% experienced a cardiovascular disease event during the subsequent 10 years
- 21% died during follow-up from causes including cancer and heart attack

Those who reported better empathic experiences with healthcare practitioners in the first 12 months after diagnosis had a 40-50% lower mortality risk over the following 10 years compared with those who experienced low GP empathy.



Although not statistically significant, those reporting empathy also tended to have a lower risk of cardiovascular disease events.

The findings were published online on July 8th in *Annals of Family Medicine*.

The study benefited from actual CVD data and a relatively large population. However, empathy CARE scores were self-reported and the authors acknowledge limitations in the participants' ethnic diversity.

### 'WE HAVE TO MAKE TIME'

The authors were expecting empathy to make a difference but were still surprised by the findings.

"As a doctor, I think empathy is incredibly important. And it's part of what we learn and what we practise. But I wasn't expecting such a significant finding. A 40% lower risk of mortality is more profound than any drug on the market, or any drug in combination on the market. We hypothesised some effects but the level of the effect was much more than I anticipated," Dr Hajira Dambha-Miller, a GP and researcher at the Department of Public Health and Primary Care, University of Cambridge, told *Medscape News UK*.

The limitations of the standard 10 minute appointment in general practice are well-documented. The Royal College of General Practitioners (RCGP) is campaigning for them to be increased to 15 minutes for most patients, and even longer for those with more complex needs.

"We have to make time for it," Dr Dambha-Miller says, despite "the stress that we have in general practice, our services are overwhelmed, we don't have enough of a workforce, we don't have enough money and resources, our population is growing."

"But even if it's just a minute of really listening to our patients, and really developing our management plans with them, the impact on long-term outcomes is so significant, that we have to find the time, even if it means our system has to be re-designed, and the Government has to rethink about what resources are needed to help us deliver the kind of medicine that is empathic."

Commissioners may equate spending more time talking with patients with higher costs. "There isn't any evidence that empathy costs more," she says. "Looking at the literature, definitely in my own practice, I don't think it costs any more, because actually, if we are to really listen to our patients and develop plans with them, the evidence I've produced, and indeed more widely in the literature, suggests our patients will adhere to medications."

"In type 2 diabetes, we spend about £10 billion in the NHS, of that about 30% of people don't take their medication. If a doctor really listens, and hears what the patient has to say, and really takes on board their concerns, the evidence we've produced suggests they will go away and adhere to those medications, or adhere to the behaviour change, like physical

activity, or dietary changes. So in the long-run, I think it could be much more cost-effective."

### REALITY

So what does empathy look like in real life? We asked Dr Dambha-Miller for an example from her own practice. "On Friday, I saw a patient with type 2 diabetes. And this is a patient who's not attended many appointments, who does have a high risk of cardiovascular events. I think the trouble is, he's seen lots and lots of different people over the years."

"Sitting down with him, even just for a 10 minute consultation, rather than going through the protocol that's required of us in the NHS, we have our various things we have to pick off as GPs, we get paid according to the biological targets that we need to meet. But really ignoring all of that, and just saying, look, what do we need to do? How do we get you in? And what can we do differently?"

"Taking that time, I think, started a relationship that I feel very positive about because I'm pretty sure he's called up to make another appointment with me. That's made a huge difference just to get the patient through the door and really engage in the process. That's the first step, and that was borne out of the empathic consultation that took not more than 10 minutes."

"Obviously, I don't have the evidence in terms of what will happen long-term clinically, but certainly from my research, it suggests that over the next 10 years, that's going to make a huge difference in terms of his mortality."

Dambha-Miller, H et al. Association between primary care practitioner empathy, and risk of cardiovascular events and all-cause mortality amongst patients with type 2 diabetes: a population based prospective cohort study. *Annals of Family Medicine*; 8th July 2019.

*From [www.medscape.com](http://www.medscape.com)*

Nyhetsinfo 10 juli 2019  
www.red.Diabetolognytt

## Stärkt uppföljning av primärvården. Regeringen

Socialstyrelsen får i uppdrag att utveckla den nationella uppföljningen av primärvården.

– För att kunna bidra till en jämlik hälso- och sjukvård är det centralt att uppföljningen av primärvården utvecklas. Detta är ett led i regeringens långsiktiga arbete för en stärkt och mer tillgänglig primärvård i hela landet, säger socialminister Lena Hallengren. Uppdraget består av tre delar.

Det första uppdraget avser möjligheter för nationell insamling av registeruppgifter från primärvården.

Det andra handlar om förutsättningarna för att på aggregerad nivå inhämta resultat för ett antal utvalda indikatorer i syfte att följa omställningen till en mer nära vård.

Det tredje uppdraget handlar om att följa upp, analysera och rapportera hur omställningsarbetet i landstingen och kommunerna utvecklas. I uppdraget ingår även att följa upp

och analysera de insatser som landstingen vidtar inom ramen för överenskommelsen God och nära vård – En omställning av hälso- och sjukvården med fokus på primärvården, som regeringen beslutade om den 19 juni 2019.

Socialstyrelsen får för uppdragets genomförande använda 5 miljoner kronor under 2019. Regeringen beräknar att avsätta medel årligen 2020–2022 för ändamålet. Uppdraget ska i sin helhet redovisas till Socialdepartementet senast den 1 juni 2022.

### MER OM REGERINGENS ARBETE MED PRIMÄRVÅRD

I mars 2017 tillsatte regeringen utredningen Samordnad utveckling för god och nära vård (S2017:01). Regeringen tog därmed ett första steg i en

omfattande strukturreform för att primärvården ska bli den tydliga basen i hälso- och sjukvården. Utredaren ska lämna förslag för att utveckla en modern, jämlik, tillgänglig och effektiv vård med fokus på primärvården. Utredningens uppdrag pågår till och med mars 2020 och tre delbetänkanden har lämnats hittills. Enligt januariavtalet ska en primärvårdsreform införas, och regeringen avser att återkomma med den långsiktiga inriktningen för denna reform.

Press release

<https://news.cision.com/se/socialdepartementet/r/starkt-uppfoljning-av-primarvarden,c2857290>

Nyhetsinfo 8 juli 2019  
www.red Diabetolognytt

## Sommarmiljarder över Sverige från regering-Socialdepartement. Inför Almedalsveckan. 3 miljarder till vårdens medarbetare

Regionerna tilldelas för 2019 3,2 miljarder kronor till medarbetarna inom vården, inklusive 400 miljoner kronor som är öronmärkta för utbildning av specialistsjuksköterskor.

Kommunerna får därutöver 100 miljoner kronor för att skapa goda förutsättningar för kommunalt anställd vårdpersonal.

Medlen betalas ut genom en överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL).

– Medarbetarna är vårdens viktigaste resurs. Svensk sjukvårdspersonal håller yppersta världsklass. Regeringen gör nu en samlad satsning för att skapa bättre förutsättningar för alla vårdproffs som dagligen hjälper patienter till ett bättre liv, säger socialminister Lena Hallengren.

Parternas ambition är att under 2019 se över förutsättningarna att i kommande överenskommelser stötta regionernas arbete med att skapa goda förutsättningar för läkare i primärvården. Detta gäller såväl

specialistkompetenta läkare som ST-läkare och AT-läkare. Områden som kan beaktas är bland annat utbildnings-, forsknings- eller utvecklingsaktiviteter.

Delar av regeringens politik bygger på januariavtalet, en sakpolitisk överenskommelse som har slutits mellan Socialdemokraterna, Centerpartiet, Liberalerna och Miljöpartiet de gröna.

Från pressrelease

<https://news.cision.com/se/socialdepartementet/r/3-3-miljarder-till-vardens-medarbetare,c2853158>

Nyhetsinfo 28 juni 2019  
www.red Diabetolognytt



www.freepik.com



## 2,4 miljarder till den nära vården

Regeringen gör en samlad satsning på 2,4 miljarder kronor för att bland annat göra primärvården mer jämlik, mer tillgänglig och mer patientcentrerad. Medlen betalas ut som en följd av en överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL).

– Den nära vården, inte minst våra vårdcentraler, ska finnas där när man behöver den. Svensk sjukvård är inne i en viktig förändringsprocess där primärvården förstärks. Detta är ett betydelsefullt steg i den riktningen, säger socialminister Lena Hallengren.

Medlen ska användas för omställningen till den nära vården med fokus på primärvården, och stöd till arbetet med att förbättra tillgängligheten inom primärvården genom den förstärkta vårdgarantin. Satsningen ska även främja samordning och patientens delaktighet genom införandet av ett system med patientkontrakt.

Delar av regeringens politik byggs på januariavtalet, en sakpolitisk överenskommelse som har slutits mellan Socialdemokraterna, Centerpartiet, Liberalerna och Miljöpartiet de gröna.

Från press release Regeringskansliet idag

<https://news.cision.com/se/socialdepartementet/r/2-4-miljarder-till-den-nara-varden,c2852358>

Nyhetsinfo 27 juni 2019  
www.red.Diabetolognytt



## Världsdiabetesdagen

### Världsdiabetesdagen Nationella Diabetes-teamet och Dagens Medicin Sthlm 14/11

Dagens Medicin Agenda arrangerar i samarbete med Nationella diabetesteamet Världsdiabetesdagen 2019. Välkommen till ett seminarium som tar sikte på nya möjligheter och utmaningar vid diabetes och i diabetesvården. Vilken ny kunskap finns för att utveckla diabetesvården? Hur ska vi ta tillvara den?

#### LÄS MER & BOKA

14 nov Stockholm

9:00-15:00

Bygget fest konferens,  
Norrandsgatan 11, Stockholm

#### MEDVERKANDE PÅ SCEN:

Jon Haug

specialist i klinisk psykologi vid Psykosomatisk Institutet i Oslo

Rebecka Husdal

fil mag i folkhälsovetenskap, Centrum för klinisk forskning Västerås

Magnus Löndahl

överläkare, endokrinkliniken, Skånes universitetssjukhus

#### UR PROGRAMMET:

*Diabetespsykologi-samspelet mellan kropp och sinne*

Jon Haug, specialist i klinisk psykologi vid Psykosomatisk Institutet i Oslo.

*Klassificering av diabetes- vad är det som gäller?*

Magnus Löndahl, docent, överläkare, endokrinkliniken, Skånes universitetssjukhus, Lund och Mats Martinell, med dr, distriktsläkare Eriksbergs akademiska vårdcentral, lektor i allmänmedicin, Uppsala universitet.

*Diabetesvårdens organisation och vägen att nå nationella behandlingsmål*  
Rebecka Husdal, fil mag i folkhälsovetenskap, Centrum för klinisk forskning Västerås.

*Hur får man ut nya riktlinjer om diabetes i vården?*

Stefan Jansson, specialist i allmänmedicin, Region Örebro län, ordförande i nationella arbetsgruppen för diabetes (NAG-D)

*Samverkan för jämlik användning av medicinteknik vid diabetes*

Mårten Lindström, biträdande ordförande NT-rådet, överläkare medicinkliniken, Region Jönköpings län.

Tag del av hela programmet.

Mer info inkl anmälan på nedan, kopiera och lägg in i din dator för att komma vidare eller googla Världsdiabetesdagen.

[https://seminarier.dagensmedicin.se/Events/100000357/varldsdiabetesdagen-2019?utm\\_campaign=D-MAG\\_19\\_11%20v](https://seminarier.dagensmedicin.se/Events/100000357/varldsdiabetesdagen-2019?utm_campaign=D-MAG_19_11%20v)

Nyhetsinfo 28 juni 2019  
www.red.Diabetolognytt

# Mediation of the Effect of Glycemia on the Risk of CVD Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diab Care*

## ABSTRACT

**OBJECTIVE** The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study has demonstrated the major role of hyperglycemia as a risk factor for clinical cardiovascular outcomes in type 1 diabetes (T1D). We assessed whether and to what extent the effect of glycemia is mediated by other established cardiovascular disease (CVD) risk factors.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** In the DCCT, 1,441 participants were randomized to receive either intensive or conventional diabetes therapy. The EDIC observational follow-up study enrolled 96% of the surviving DCCT cohort with 94% of the survivors still actively participating after more than 27 years of follow-up. Mediation of the effect of glycemia, as captured by HbA<sub>1c</sub>, on the subsequent CVD risk was quantified using the relative change in the CVD risk associated with HbA<sub>1c</sub> between models without and with the potential mediator.

**RESULTS** Adjusted for age, only a few factors (e.g., pulse, triglycerides, albumin excretion rate) explained more than 10% of the effect of glycemia on CVD risk when considered individually. In multivariable models, these traditional risk factors together mediated up to –50% of the effect of glycemia on the risk of CVD. However, the association between HbA<sub>1c</sub> and the risk of CVD remained highly significant even after adjustment for these risk factors.

**CONCLUSIONS** While HbA<sub>1c</sub> is associated with many traditional CVD risk factors, its association with these factors alone cannot explain its effects on risk of CVD. Consequently, aggressive management of traditional nonglycemic CVD risk

factors, coupled with aggressive glycemic management, is indicated for individuals with type 1 diabetes

## INTRODUCTION

Individuals with type 1 diabetes (T1D) are at higher risk of cardiovascular disease (CVD) relative to the general population. Mechanisms explaining this increased risk are still unclear. While hyperglycemia is a well-established risk factor for microvascular complications in both type 1 and type 2 diabetes, its role in the pathogenesis of macrovascular disease is still under investigation.

In type 2 diabetes (T2D), the association between HbA<sub>1c</sub> as a marker of long-term glycemia and CVD is weaker than it is for microvascular complications, with clinical trials designed to improve glycemic control yielding mixed results. However, such associations are more apparent with longer follow-up and in meta-analyses.

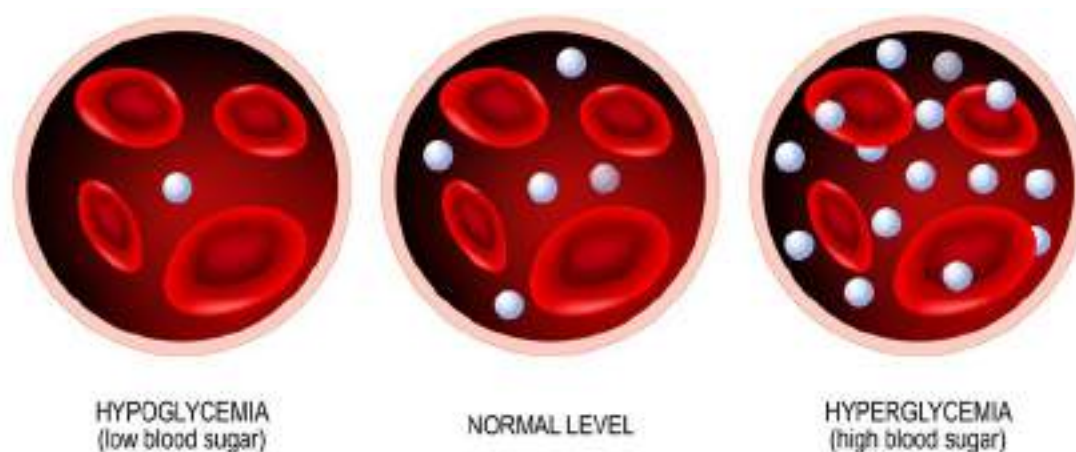
In T1D, the HbA<sub>1c</sub> association with CVD was weak and inconsistent in several early observational studies, but more recent registry data have shown a clearer association. The Diabetes Control and Complications Trial and its follow-up study, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), demonstrated that 6.5 years of intensive diabetes therapy (INT) versus conventional therapy (CON) markedly reduced the risk of CVD over a mean follow-up of 17 years. This long-term benefit of initial INT was still apparent, although attenuated, after 30 years of follow-up. Furthermore, extensive risk factor models have demonstrated that the mean DCCT/EDIC HbA<sub>1c</sub> was the second strongest risk factor for CVD (i.e., it had the second-lowest P value) after age, even after adjustment for other traditional CVD risk factors.

Additional analyses have shown that poor glycemic control is associated with traditional CVD risk factors such as systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, pulse pressure and pulse rate, triglycerides, LDL cholesterol, and HDL cholesterol (18). Therefore, it is important to investigate the potential mediation pathways that might explain the mechanisms relating glycemia and the risk of CVD. More specifically, the goal is to identify risk factors in the causal pathway linking hyperglycemia and the risk of CVD. With >30 years of follow-up and a systematic assessment of potential risk factors for CVD, DCCT/EDIC offers the opportunity to investigate such mediation analyses. Herein, we explore the extent to which the effect of glycemia, as captured by HbA<sub>1c</sub>, on the risk of CVD is potentially mediated by other traditional CVD risk factors. These analyses build on and expand our recent work, which examined the impact of mediating factors for the effect of glycemia on the risk of subsequent CVD events with increasing diabetes duration.

## CONCLUSIONS

Despite progress in diabetes management, individuals with T1D remain at higher risk of CVD compared with the age-matched general population. A comprehensive assessment of the role of long-term hyperglycemia and of the mechanisms relating hyperglycemia to CVD risk is needed to maximize prevention efforts and reduce excess CVD morbidity and early mortality in T1D.

We performed a thorough evaluation of potential mediators of the effect of glycemia, as captured by HbA<sub>1c</sub>, on the risk of CVD in the DCCT/EDIC cohort. With adjustment for age alone, only a few factors (such as pulse, SBP, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, and AER) explained



ined >10% of the effect of glycemia on CVD risk when considered individually. In multivariable models, these traditional risk factors together mediated up to ~50% of the effect of glycemia on the risk of CVD. However, it is important to note that the association between HbA1c and the risk of CVD remained highly significant even after adjustment for these risk factors.

Our analyses confirmed well-known CVD risk factors, such as blood pressure, lipids, and AER. For example, it is well documented that hyperglycemia contributes to kidney disease, as manifested by elevated AER values and impaired eGFR levels, which in turn are associated with left ventricular hypertrophy and arterial calcification.

In addition to such well-known CVD risk factors, our analyses also identified pulse rate and pulse pressure as potential mediators of the effect of glycemia on the risk of CVD. Higher pulse rate and higher pulse pressure were previously shown to be associated with poor glycemic control in T1D and with higher risk of CVD, both in the general population and in individuals with T1D. This study cannot provide the mechanisms underlying these relationships, and the exact pathways by which glycemia affects the risk of CVD remain unclear. However, it may be hypothesized that chronic hyperglycemia might induce extensive glycation

of vascular mesenchymal tissues leading to arterial stiffness, with pulse pressure then acting as a marker of arterial and aortic stiffness and vascular aging as previously suggested in individuals with T1D. Likewise, chronic hyperglycemia might cause an imbalance between parasympathetic (cholinergic) and sympathetic (adrenergic) components of the autonomic nervous system leading to increased heart rate (cardiac autonomic neuropathy), which in turn may lead to myocardial ischemia resulting from an imbalance between myocardial oxygen demand and supply and possible ventricular arrhythmias.

Estimated glucose disposal rate (eGDR) is a measure of insulin sensitivity and defined based on the waist-to-hip ratio, hypertension (yes/no), and HbA1c. Since glycemia (as captured by HbA1c) is a complete mediator of the effect of the original DCCT treatment group on CVD, and HbA1c is a component of eGDR, it is not surprising that eGDR is a mediator of the effect of the original DCCT treatment group on CVD. That HbA1c is a component of eGDR likely also explains why eGDR was not a mediator of the effect of glycemia, as captured by HbA1c, on CVD risk. Also note that hypertension, another component of eGDR, was among the DCCT baseline exclusion criteria.

The analyses herein assessed whether the association of HbA1c or the

DCCT treatment group assignment with CVD risk can be explained by the association of HbA1c or treatment group with other potential mediating factors in this cohort. While none of the risk factors considered completely mediated the effect of hyperglycemia on the risk of CVD, this does not mean that other factors do not play a role.

Indeed, we recently developed multivariate regression models, which showed that traditional risk factors such as SBP, triglycerides, LDL cholesterol, and pulse, among others, had significant associations with risk of any-CVD and MACE in addition to the associations noted with age and mean HbA1c. We then conducted a detailed assessment of the changes in the mediation patterns for four traditional risk factors (SBP, triglycerides, LDL cholesterol, and pulse) with HbA1c over successive 10-year intervals such as 10–20, 11–21, etc., years of EDIC. While the association of HbA1c with CVD outcomes was stable over time, the association of these traditional risk factors increased with time, and the proportion of the effect of glycemia that was mediated by these factors increased with time. For example, the association of HbA1c with CVD risk over 10–20 years of follow-up was minimally mediated by SBP (2.7%), whereas over 20–30 years, 26% of the HbA1c association was mediated by SBP. Similar results were observed for the other three risk factors.



The previous and current analyses demonstrate that over time, the association of mean HbA1c with CVD risk is increasingly mediated by its association with other risk factors. These results emphasize the importance of effective CVD and diabetes-related risk factor management to reduce the occurrence of CVD outcomes in T1D.

While the DCCT was a randomized trial, the follow-up EDIC is an observational study. As with any observational study, one cannot exclude the possibility of unmeasured confounding, and, therefore, the results should be interpreted with care. However, given the large number and the standardized assessment of the risk factors collected in the DCCT/EDIC cohort, and the near-

ly complete follow-up (with 94% of the surviving cohort still actively participating), we feel confident in our findings.

In conclusion, traditional CVD risk factors (such as SBP, triglycerides, LDL cholesterol, and pulse, among others) and diabetes-related renal risk factors (such as AER and eGFR) are strongly associated with the risk of any-CVD and MACE and are strongly associated with mean HbA1c and the DCCT treatment group assignment. However, these other factors explain only a part of the effect of glycemia on the risk of any-CVD and MACE, no more than 30% individually or 50% in combination, and the association of HbA1c with CVD risk remains significant. Thus, while HbA1c is associated with

many of these other risk factors, its association with one or a collection of these factors alone cannot fully explain its effects on risk of CVD, and controlling the levels of these nonglycemic risk factors may only reduce the effect of glycemia on the risk of CVD by ~50%. These findings suggest that aggressive management of traditional nonglycemic CVD risk factors, coupled with aggressive glycemic management, is indicated for individuals with type 1 diabetes.

Läs hela artikeln i full text som pdf utan lösenord

<https://care.diabetesjournals.org/content/42/7/1284>

Nyhetsinfo 28 juni 2019  
www.red Diabetolognytt

## Bygga broar mellan primärvård och slutenvård. Konferens 27-28/1 Sthlm

Välkommen till internationell diabeteskonferens – anmäl ditt intresse redan nu

Under två spännande diabetesdagar i januari samlas profession, ledande experter och personer med egen erfarenhet av diabetes från hela världen kring temat "Bygga broar mellan primärvård och slutenvård". Redan nu kan du anmäla ditt intresse till konferensen som arrangeras av DSMA, där APC denna gång står för värdskapet.

Välkommen till Diabetes Self-Management Alliances (DSMA) femte årliga internationella konferens där APC i år står för värdskapet. Konferensen äger rum 27-28:e januari 2020 på Djurönäset Spa and Conference Hotell i Stockholms skärgård.

Årets tema är: "Bygga broar mellan primärvård och slutenvård: utmaningar, fallgropar och lösningar vid personcentrerad diabetesvård". Fokus är multi- och interprofessionella perspektiv på utbildning, forskning, egenvård, stöd och metoder för att hjälpa personer med diabetes.

Bakom konferensen står Diabetes Self-Management Alliance (DSMA) - ett internationellt samarbete som syftar att stärka ledarskapet i egenvårdstöd vid diabetes. DSMA anordnar konferenser varje år där ledande forskare, kliniker, akademiker och personer med diabetes diskuterar utmaningar av "Self-Management som

ett stort behandlingsområde" och sprider nya forskningsrön.

Detaljprogram är klart efter sommaren. Redan nu kan du föränmäla intresse:

[www.eventsforce.net/dsma2020](http://www.eventsforce.net/dsma2020)

Vi ser fram emot att få mötas i Stockholm och diskutera dagens och framtidens diabetesvård!

EASD, Academic primary health care, SFSD, Storsthlm's diabetesförening

*Press info*

Nyhetsinfo 18 juni 2019  
www.red Diabetolognytt



**Diabetes Self-Management Alliance**  
An international collaboration

# 10 year Risk Factors for Atrial Fibrillation T1DM identified.

## NDR. Diabetes Care

Risk factors for developing atrial fibrillation similar to those seen for other forms of cardiovascular disease

Older age, cardiovascular comorbidities, and renal complications increase the risk for atrial fibrillation (AF) in patients with type 1 diabetes, according to a study published online June 6 in *Diabetes Care*.

Sara Hallström, from Sahlgrenska University Hospital in Gothenburg, Sweden, and colleagues used data from the Swedish National Diabetes Registry (2001 through 2013) to identify 36,258 individuals with type 1 diabetes. During a median of 9.7 years of follow-up, incident AF was tracked, as were potential risk factors for AF.

The researchers found that 749 individuals developed AF during follow-up. Increased AF risk was associated with

- older age,
- male sex,
- renal complications,
- increased body mass index (BMI),
- higher HbA1c,
- coronary artery disease,
- heart failure, and
- heart valve disease.

The highest risk for AF was associated with age, signs of renal dysfunction with macroalbuminuria, and decreasing estimated glomerular filtration rate. Increased risk was also associated with high blood pressure, severe obesity (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>), and elevated levels of HbA1c (>9.6 percent). However, no associations were seen for hyperlipidemia or smoking.

"Our results imply that risk factors for developing AF in patients with type 1 diabetes are similar to risk factors for other forms of cardiovascular diseases," the authors write. From

<https://www.physiciansbriefing.com>

Risk Factors for Atrial Fibrillation in People With Type 1 Diabetes:

An Observational Cohort Study of 36,258 Patients From the Swedish National Diabetes Registry

Sara Hallström, Aldina Pivodic, Annika Rosengren, Arndís F. Ólafsdóttir, Ann-Marie Svensson, Marcus Lind

*Diabetes Care* 2019 Jun; dc182457. <https://doi.org/10.2337/dc18-2457> <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2019/06/05/dc18-2457>

### ABSTRACT

#### OBJECTIVE

This study identified variables associated with increased risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes.

#### RESEARCH DESIGN AND METHODS

We performed a cohort study of people with type 1 diabetes from the Swedish National Diabetes Registry followed-up between 1 January 2001 and 31 December 2013. Median follow-up was 9.7 years (interquartile range 5.2–13.0). The association between potential risk factors and incident atrial fibrillation was investigated using adjusted Cox regression.

To compare the impact of each risk factor, the gradient of risk per 1 SD was estimated.

### RESULTS

In this cohort of 36,258 patients with type 1 diabetes, 749 developed atrial fibrillation during follow-up. Older age, male sex, renal complications, increased BMI and HbA1c, coronary artery disease, heart failure, and heart valve disease increased the risk of atrial fibrillation. Age, signs of renal dysfunction with macroalbuminuria and decreasing estimated glomerular filtration rate were associated with the highest gradient of risk for atrial fibrillation. High blood pressure, severe obesity (BMI >35 kg/m<sup>2</sup>) and elevated levels of HbA1c (>9.6%) were associated with increased risk, but no associations were found with hyperlipidemia or smoking.

### CONCLUSIONS

The most prominent risk factors for atrial fibrillation in people with type 1 diabetes were older age, cardiovascular comorbidities, and renal complications, while obesity, hypertension, and hyperglycemia had more modest effects.

Nyhetsinfo 28 juni 2019  
[www.red.Diabetolognytt](http://www.red.Diabetolognytt)



## Undetected Dysglycemia Linked to MI, Periodontal Disease. Anna Norhammar. Diab Care

Severe periodontal disease most common in those with undetected diabetes and vice versa.

Undetected dysglycemia is associated with both myocardial infarction (MI) and periodontitis (PD), according to a study published online June 10 in *Diabetes Care*.

Anna Norhammar, M.D., from the Karolinska Institutet in Stockholm, and colleagues examined associations between undetected dysglycemia and MI and PD in a study including 805 patients with a first MI and 805 matched controls. Periodontal status was categorized as healthy, moderate, or severe.

The researchers found that abnormal glucose tolerance (AGT) was more common in patients than in controls (32 versus 19 percent) and was associated with MI (odds ratio

[OR], 2.03; 95 percent confidence interval [CI], 1.58 to 2.60).

Undetected diabetes correlated with severe PD (OR, 2.50; 95 percent CI, 1.36 to 4.63), which was stronger in patients (OR, 2.35; 95 percent CI, 1.15 to 4.80) than in controls (OR, 1.80, 95 percent CI, 0.48 to 6.78). This correlation was not seen



when categorized as AGT (total cohort, OR, 1.07; 95 percent CI, 0.67 to 1.72).

Severe PD was most common in those with undetected diabetes, and undetected diabetes was most common in severe PD.

"The findings support the hypothesis that dysglycemia is a driver for two common diseases in the general population, MI and PD, thereby highlighting the impact that such disturbances might have on health care demands," the authors write.

*From www.physiciansbriefing.com*

Nyhetsinfo 18 juni 2019  
www.red Diabetolognytt

## Fem nya standardiserade vårdförlopp 2020. Diabetes ett av dessa. Friska pengar 100 MSEK nationellt/regionalt. Totat 900 MSEK

Fem nya sjukdomsområden ska få standardiserade vårdförlopp nästa år. Vilka ska tas fram av organisationen för kunskapsstyrning, skriver *www Dagens Medicin* Linda Berglund. Ett av dessa är diabetes

Överenskommelsen mellan staten och Sveriges Kommuner och Landsting, SKL, innebär att arbetet med standardiserade vårdförlopp utökas. De områden som kan bli aktuella är bland annat diabetes, hjärt- och kärlsjukdomar, psykiska sjukdomar, reumatiska sjukdomar samt astma och kol.

100 miljoner kronor är avsatta i regeringens budget för 2019. Merparten av pengarna ska användas till att förbereda arbetet i regionerna och ta fram minst fem nya standardiserade vårdförlopp. Implementeringen ska ske i början av 2020. Enligt överenskommelsen är målet att implementerastakten ska öka året därpå.

– 2019 är ett speciellt år eftersom utbetalningen blir senare än vanligt.

Det kommer att bli speciallösningar som ger en inriktning för 2020. Men min uppfattning är att arbetet ska påbörjas i år, så att processen kommer i gång, säger Marie Morell (M), ordförande i sjukvårdsdelegationen hos SKL.

Regionerna får dela på 60 miljoner kronor utifrån folkmängd för att förbereda implementeringen, medan de sex sjukvårdsregionerna får fem miljoner kronor var för arbetet med att ta fram vårdförloppen. De sista 10 miljonerna går till SKL för att koordinera och stödja arbetet på nationell nivå.

Målet är att skapa en mer jämlik vård, som inte påveraks av olika regionala förutsättningar. Det ska inte spela någon roll var i landet patienten bor.

*Finns det inte en risk att det blir olika sjukdomsområden i de olika sjukvårdsregionerna om de ska ta fram vårdförloppen själva?*

– Nej. Gör regionerna inte det som står i överenskommelsen får de inga pengar, säger Marie Morell.

Enligt överenskommelsen ska vårdförloppet kunna starta oavsett var patienten befinner sig i vårdkedjan, med eller utan diagnos. Även uppföljning och rehabilitering ska inkluderas.

Totalt räknar regeringen med att avsätta 900 miljoner kronor fram till och med 2021, där den största delen, 500 miljoner kronor, ska betalas ut under det sista året.

Nyhetsinfo 30 maj 2019  
www.red Diabetolognytt



## Gör psykosocialt stöd till en naturlig del av T1DM-vården. Debattinlägg Ung Diabetes och psykolog

De krav som ställs på unga med diabetes typ 1 kan ofta upplevas som övermäktiga, skriver debattörerna.

Ung Diabetes har vid ett flertal tillfällen, på olika sätt, lyft behovet av ökad tillgång till psykosocialt stöd för personer med diabetes i Sverige. Behovet kan inte nog poängteras.

I dag lever nästan en halv miljon människor med diabetes i Sverige, cirka 50 000 av dessa har den autoimmuna sjukdomen diabetes typ 1. Att leva med diabetes typ 1 innefattar i nuläget egenvård i livets alla år, årets alla dagar och dagens alla timmar. Såväl blodsockermätningar som insulininjektioner och anpassning av bland annat kost och motion behöver göras. Allt görs i strävan efter att uppnå stabil blodsockernivå, både i stunden och på lång sikt, med förhoppning om att minska den förhöjda risk för komplikationer och förtida död som diabetes typ 1 medför. Men detta är lättare sagt än gjort, och de stora krav som ställs på individen kan ofta upplevas som övermäktiga.

Personer med diabetes typ 1 har mer eller mindre regelbunden kontakt med sjukvården. Hur tät kontakten är och vilket stöd och hjälp

vården erbjuder patienten varierar dock. Kontakt med diabetessjuksköterska, diabetesläkare och dietist ses ofta som en självklarhet. Likaså att ögonbottenkontroll ska göras med jämna mellanrum. Alla dessa kontroller av kroppens fysiska skick är såklart nödvändiga delar av diabetesvården, men vi anser att en viktig pusselbit fattas: var är kuratorn, psykologen eller terapeuten?

Genom ett samarbete mellan Ung Diabetes och företaget Psykologpartners fick unga vuxna (18–30 år) med diabetes typ 1 under hösten 2017 och våren 2018 möjlighet att delta i en ännu ej publicerad pilotstudie som syftade till att utvärdera Acceptance and commitment therapy, ACT-behandling, för denna målgrupp. En randomiserad kontrollerad studie med kontrollgrupp på väntelista genomfördes, där de unga vuxna i respektive grupp träffades vid totalt fem tillfällen. Några av de variabler som mättes innan påbörjad och efter avslutad behandling var personens grad av livskvalitet, nedstämdhet, ut-



Ida Lindstén,  
rådsmedlem,  
Ung Diabetes.  
Bild: Fribild

Sara Hammer, legitimerad psykolog,  
Psykologpartners.  
Bild: Fribild

brändhet, ångest och oro.

Förändringarna efter behandlingen var slående. Personernas nedstämdhet minskade signifikant över tid och trender till minskningar gick även att se hos behandlingsgruppen i de flesta andra uppmätta variablerna. Även HbA1c-värdet (långtidsblodsockret) förbättrades hos enskilda personer efter behandlingsavslut. Flera av deltagarna beskrev dessutom att behandlingen bidragit till ökad insikt och acceptans för sjukdomen och för deras tankar och känslor kopplade till den. Kommentarer efter behandlingen som "det är inget fel på mig", "jag duger som jag är", "jag dömer och skyller inte längre på mig själv" och "jag kan nu ta mitt insulin utan att det är jobbigt att andra ser" är även i sig ett starkt talande resultat.

Nu vill vi se att kontakt med kurator, psykolog eller motsvarande blir en lika självklar del av diabetesvården som allt annat.

Alla personer med diabetes typ 1 måste kunna få hjälp av sjukvården med att hantera de svåra tankar och känslor som sjukdomen kan bidra till, om och när de har behov av det. Det är dags att diabetesvården börjar se att kropp och psyke hänger ihop!

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

Nyhetsinfo 18 juni 2019  
www.red.Diabetolognytt



## Prediabetes in Older Adults: Who Will Get Type 2 Diabetes?

Body weight, systolic blood pressure, and cardiovascular disease are key factors, study found

Of 981 adults ages 60 or older with prediabetes who were followed for 12 years, 204 (22%) reverted to normoglycemia and 119 (13%) developed diabetes, reported researchers led by Ying Shang, a graduate student at the Karolinska Institutet in Stockholm.

A total of 23% of patients died during the study, and the remaining 42% maintained stable blood sugar levels. "During a 12-year follow-up, most of the older adults with prediabetes remained stable or reverted to normoglycemia, whereas only one-third developed diabetes or died," the team wrote online in the *Journal of Internal Medicine*.

"Although the progression of prediabetes is often described in working-age adults, the evidence on the progression, reversion, and mortality of prediabetes in older adults is limited. Given the high prevalence and heterogeneous outcomes of prediabetes in old age, it is pivotal to investigate the natural course of prediabetes amongst older adults," the researchers said.

Systolic blood pressure, heart diseases, and weight loss were associated with reverting to normal blood sugar levels in older adults. Normoglycemia was inversely associated with higher systolic blood pressure (OR = 0.9, 95% CI 0.8–0.9) and heart disease (OR = 0.5, 95% CI 0.3–0.9), while it had a direct relationship with weight loss (OR = 2.0, 95% CI 1.1–3.2).

Obesity was strongly linked with disease progression. Older adults with prediabetes who were obese at baseline were nearly three times more likely to develop diabetes compared with those of normal weight (OR=2.8, 95% CI 1.3–6.6), the study found.

The results suggest that even in old age, reverting from prediabetes to normal blood sugar levels can be achieved with effective weight management and blood pressure control, Shang and colleagues said. "Weight

management may be an effective strategy for preventing prediabetes and its progression to diabetes, possibly by improving insulin sensitivity. For example, weight loss, which can be achieved through regular physical activity, could be recommended to older adults with overweight or obesity, as a possible effective strategy to restore normoglycemia."

Current guidelines emphasize lowering systolic blood pressure to improve glycemic control in diabetes, the team noted. "Based on this, we believe that even at the prediabetic stage, lowering the systolic blood pressure levels might improve glycaemia, thus promoting normoglycemia restoration. However, reduction of blood pressure should not be excessively strict in very old people in order to avoid, for example, possible falls due to hypotension."

### STUDY DETAILS

The study included diabetes-free participants ages 60 or older from the Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen. More than half (65%) were women, and the mean age was 74. Data on demographic and lifestyle factors, current medication use, and medical history were collected through structured interviews and clinical examinations conducted by trained nurses and physicians. These were carried out at baseline, and then every 3 years for participants ages 78 and older and every 6 years for the rest.

Diabetes was defined as a glycated hemoglobin (HbA1c) level of 6.5% or higher. Prediabetes was defined as an HbA1c of 5.7% to 6.4%. Normoglycemia was defined as less than 5.7%. Weight loss was defined as a body weight reduction of 5 kg or more. The researchers used a multinomial logistic regression analysis to calculate odds ratios and 95% confidence intervals of factors associated with reversion to normoglycemia and pro-

gression to diabetes.

Study limitations, Shang and colleagues noted, were that there was no differentiation among diabetes phenotypes associated with impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, or the combination of the two. These "represent multiple pathophysiological abnormalities, which are likely to differ in their rates of evolution and clinical relevance," the team explained. "Moreover, the recommended HbA1c cutoffs to identify diabetes ( $\geq 6.5\%$ ) might have lower sensitivity compared to the oral glucose tolerance test. Therefore, the number of people with diabetes and the magnitude of observed associations may have been underestimated."

"We found that baseline body-mass index, weight changes, systolic blood pressure, and preexisting heart diseases could influence the natural history of prediabetes," the researchers continued. "The latter finding may help to identify people at high risk of progressing to diabetes and suggests possible strategies for achieving normoglycemia in older adults with prediabetes."

The study was supported by the Swedish Ministry of Health, the Swedish Research Council, the National Natural Science Foundation of China, and other organizations.

Shang and co-authors reported having no conflicts of interest

### PRIMARY SOURCE

Source Reference: Shang Y, et al "Natural history of prediabetes in older adults from a population-based longitudinal study" *Journal of Internal Medicine* 2019; DOI: 10.1111/joim.12920.

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

Nyhetsinfo 18 juni 2019  
[www.redDiabetologytt](http://www.redDiabetologytt)

## Metformin förebygger T2DM under 15 år med 17%. Diab Care

I mer än 60 år har metformin varit förstahandsval av läkemedel vid typ 2 diabetes. Det är det äldsta och fortfarande vanligaste medlet. Nu visar amerikanska forskare att metformin även under många år kan förhindra att sjukdomen bryter ut hos patienter med hög risk att insjukna.

Det är den stora och långvariga studien Diabetes Prevention Program (DPP) som publicerar den senaste uppföljningen i tidskriften Diabetes Care.

Ansvarig författare till publikationen, David M. Nathan vid Diabetes Center, Massachusetts General Hospital i Boston, konstaterar nöjt i en intervju med Medscape:

– Inte bara tre år, eller tio år, vilket vi tidigare rapporterat. Utan 15 års uppskov från diabetes. Det kallar jag en riktigt kraftfull effekt.

### VÄLKÄNT LÄKEMEDEL

DPP:s ursprungliga studie pågick åren 1996-2001. I den deltog drygt 3 200 personer med hög risk att insjukna i typ 2 diabetes. De lottades till att antingen ingå i ett program för livsstilsförändringar, eller metformin 850 milligram två gånger om dagen eller placebobehandling. Resultaten var så positiva, i synnerhet i gruppen som behandlades med metformin, att en uppföljning tog vid, Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). Uppföljningen startade

2002 och pågår fortfarande.

I den jämförs resultaten av hur många som insjuknar i typ 2 diabetes mellan de som har behandlats med metformin eller med placebo.

Resultaten efter 15 år visar att metformintabletter två gånger om dagen jämfört med placebo minskade risken för att insjukna i typ 2 diabetes med 17 procent.

Det är ett kraftfullt resultat och om det skulle användas i den kliniska vardagen skulle mängder av högriskpatienter under lång tid undgå diagnosen.

### PREDIABETES

– Metformin är ett mycket säkert, billigt läkemedel som tolereras av de flesta patienter. Det är verkligen en av de få läkemedel i världen som det är meningsfullt att använda till att förebygga typ 2 diabetes just därför att vi vet så mycket om det och att det har använt under så lång tid. Därför vi valde just metformin i den här studien, säger David M. Nathan entusiastiskt.

Särskilt stor gynnsam effekt hade

drogen på kvinnor som tidigare hade haft diabetes under graviditeten. Även de som hade något förhöjda glukosnivåer, det som ibland kallas för prediabetes, när studien startade fick en kraftfull positiv effekt. Det är känt sedan länge att båda de grupperna löper stor risk att senare i livet insjukna. I äldre åldersgrupper var metformin inte lika effektivt.

### BEHANDLING

Metformin har få och lindriga biverkningar. De flesta tolererar medlet bra. Metformin är billigt, en dygnsdos kostar knappt en krona. Med alla dessa fördelar – varför får inte alla som är kända för att vara i riskzonen att insjukna i typ 2 diabetes en förebyggande behandling med metformin?

Frågan är komplex och diskussionen om behandling med läkemedel dyker upp då och då. En diskussion där fördelar och nackdelar nog måste övervägas och där det är uttrycket ”pre” som krånglar till diskussionen. Prediabetes är inte en sjukdom utan precis som beteckningen säger ett förstadium till sjukdom.

### NYTT GRÄNSVÄRDE FÖR TYP 2 DIABETES

För 20 år sänktes gränsen för blodsocker när diagnosen typ 2 diabetes skulle kunna fastställas. Detta för att tidigare kunna behandla de komplikationer man visste började utvecklas i många fall flera år före diagnosen.

– De nya kunskaperna krävde ett nytt gränsvärde, förklarade professor Leif Groop som var med i den internationella expertkommitté vilken utarbetade det nya diagnoskriteriet.

– Det är självklart att vi ska agera när det finns behandling att ge och vi vet att vi kan skydda människor från att skadas av sin sjukdom, konstaterade Leif Groop.

### PRECIS VAD VI VILL HA

David M. Nathan skulle gärna se en ny policy när det gäller att tidigare





sätta in metforminbehandling vid hög risk för typ 2 diabetes.

– Prediabetes är inte godkänt för behandling och eftersom medlet inte längre är patentskyddat är det osannolikt att ett läkemedelsföretag, till stora kostnader, skulle försöka införa den indikationen. Det finns inga stora pengar att tjäna på metformin längre, säger han och fortsätter.

– Å andra sidan, de få biverkningarna och den låga kostnaden för läkemedlet skulle göra det till högst önskvärt att använda för att förebygga diabetes. Vi förebygger ju hjärt-kärlsjukdom med att förskriva blodtryckssänkande och blodfettssänkande läkemedel. Vad är skillnaden med typ 2 diabetes? Ingen skillnad alls, menar jag.

David M. Mathan berättar för Medscape att det finns en opinion i USA för metformin som ett förebyggande medel.

– Om fler studier bekräftar våra resultat skulle det kunna bli precis vad vi vill ha - ett effektivt läkemedel som inte kostar mer än en struntsumma.

*Från [www.diabetesportalen.se](http://www.diabetesportalen.se)  
Thord Ajanki*

### Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/4/601>

Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study  
Diabetes Prevention Program Research Group\*

## ABSTRACT

**OBJECTIVE** We examined the effects of metformin on diabetes prevention and the subgroups that benefited most over 15 years in the Diabetes Prevention Program (DPP) and its follow-up, the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS).

**RESEARCH DESIGN AND METHODS** During the DPP (1996–2001), adults at high risk of developing diabetes were randomly assigned to masked placebo ( $n = 1,082$ ) or metformin 850 mg twice daily ( $n = 1,073$ ). Participants originally assigned to metformin continued to receive metformin, unmasked, in the DPPOS (2002–present). Ascertainment of diabetes development was based on fasting or 2-h glucose levels after an oral glucose tolerance test or on HbA1c. Reduction in diabetes incidence with metformin was compared with placebo in subgroups by hazard ratio (HR) and rate differences (RDs).

**RESULTS** During 15 years of post-randomization follow-up, metformin reduced the incidence (by HR) of diabetes compared to placebo by 17% or 36% based on glucose or HbA1c levels, respectively. Metformin's effect on the development of glucose-defined diabetes was greater for women with a history of prior gestational diabetes mellitus (GDM) (HR 0.59, RD  $-4.57$  cases/100 person-years) compared with parous women without GDM (HR 0.94, RD  $-0.38$  cases/100 person-years [interaction  $P = 0.03$  for HR,  $P = 0.01$  for RD]). Metformin also had greater effects, by HR and RD, at higher baseline fasting glucose levels. With diabetes development based on HbA1c, metformin was more effective in subjects with higher baseline HbA1c by RD, with metformin RD  $-1.03$  cases/100 person-years with baseline HbA1c  $<6.0\%$  ( $42$  mmol/mol) and  $-3.88$  cases/100 person-years with  $6.0$ – $6.4\%$  ( $P = 0.0001$ ).

**CONCLUSIONS** Metformin reduces the development of diabetes over 15 years. The subsets that benefitted the most include subjects with higher baseline fasting glucose or HbA1c and women with a history of GDM.

*From the article*

## INTRODUCTION

The Diabetes Prevention Program (DPP) (1) and its follow-up, the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS) (2,3), have demonstrated the beneficial effects of the diabetes medication metformin to reduce the risk of developing diabetes. The DPP was conducted in a cohort at high risk for the development of diabetes on the basis of having impaired glucose tolerance, elevated fasting glucose levels, and being at least overweight. In the original DPP trial, analyzed after an average of 2.8 years of follow-up, metformin was of particular benefit in those persons who at baseline had higher fasting glucose levels ( $110$ – $125$  vs.  $95$ – $109$  mg/dL) or a BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (vs.  $24$  to  $<35$  kg/m<sup>2</sup>) (1). In addition, women with a self-reported history of gestational diabetes mellitus (GDM) had a greater benefit from metformin than parous women without such a history (4).

Whether metformin should be used for diabetes prevention requires a careful balance of benefits and risks. The American Diabetes Association has endorsed its use for this purpose, recommending that “metformin therapy for prevention of type 2 diabetes should be considered in those with prediabetes, especially for those with BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, those aged  $<60$  years, women with prior gestational diabetes mellitus, and/or those with rising A1C despite lifestyle intervention” (5).

To inform the discussion regarding metformin for prevention, we have analyzed the 15-year results from DPP/DPPOS to determine the longer-term effects of metformin on diabetes prevention and, in particular, prevention in the subgroups that appeared to benefit most from met-

formin during the DPP. Since glycated hemoglobin (HbA1c) levels are increasingly used to identify persons at risk for or with diabetes (6), rather than fasting glucose and glucose tolerance testing as was used in DPP/DPPOS, we analyzed the effects of metformin on diabetes development in subgroups, as described above, using HbA1c values, applied post hoc, as well as glucose-based diagnostic levels to diagnose diabetes (7).

## CONCLUSIONS

Previous analyses of the original DPP data supported a particularly powerful effect of metformin in subgroups defined by higher fasting glucose levels, higher BMI, and a history of GDM, when evaluated by percent risk reduction, i.e., the HR for metformin compared with placebo. These results prompted the American Diabetes Association (5), among others (12–16), to suggest that metformin be considered in the prevention of diabetes in people at high risk. The American Diabetes Association specifically recommended that metformin be considered in those subgroups that it concluded had the greatest relative benefit with metformin in the DPP. This recommendation is further supported by the demonstrated cost savings of metformin in diabetes prevention (17).

Examining treatment interactions in terms of the heterogeneity of HRs does not give the full picture needed to decide which sets of persons are likely to derive more or less benefit from the intervention. One should also consider the absolute differences in incidence rates among groups, i.e., RDs. Under homogeneity of treatment effects on HRs, the RDs (metformin vs. placebo) are greater in groups with higher underlying rates and lower in groups with lower underlying rates. For example, in a subgroup with a very low rate of progression to disease, there is little room for improvement in absolute rates even if the HR produced by the treatment is the same as in the high-risk groups. The strongest example of this in the current study is the interaction of ba-

seline HbA1c with diabetes when the outcome is defined by HbA1c (Table 1 and Fig. 1B). There is no heterogeneity using the HR (HRs of 0.61 and 0.63 in the low and high baseline HbA1c groups, respectively), but the treatment effects on an absolute scale differ substantially (RDs due to metformin = -1.03 and -3.88 cases/100 person-years in the two groups, respectively, interaction  $P = 0.001$ ). By this measure, public health treatment decisions regarding the use of metformin in patients with prediabetes should prioritize those with higher baseline HbA1c.

We observed differences in the absolute rates of diabetes development using glucose-defined versus HbA1c-defined diabetes. During DPP/DPPOS, most diabetes development was diagnosed based on the 2-h glucose level in the OGTT. HbA1c was not yet a generally accepted method of diagnosis during the DPP study period, and we considered it a diabetes-defining outcome only in post hoc analyses. The OGTT, fasting glucose levels, and HbA1c measure different aspects of glucose metabolism. The 2-h glucose level largely reflects glucose disposal into the insulin-sensitive peripheral tissues, predominantly muscle, while the fasting glucose level and HbA1c are measures of hepatic glucose output and overall mean glycemia, respectively. Metformin is known to have its major effects by reducing hepatic glucose production, thereby lowering overnight glycemia and fasting glucose (18), the latter an important contributor to the HbA1c. These effects are consistent with the relatively greater effect of metformin on HbA1c-defined diabetes that we have shown here, including among subgroups that showed somewhat less beneficial effects with glucose-defined diabetes.

Whether the glucose-based results or HbA1c-based results should be given greater credence is complicated. On the one hand, glucose-based results were used for eligibility and outcomes during the study and the selection of participants with baseli-

ne HbA1c <6.5% (48 mmol/mol) for the current analyses was performed post hoc. Thus, the participants in our analysis represent a subset of those first selected based on their glucose-defined prediabetes, with HbA1c criteria applied subsequently. This adversely affects the generalizability of the HbA1c results and represents the major limitation of these analyses. On the other hand, in many countries, OGTTs are not used routinely for the identification of persons at high risk for diabetes or with diabetes. Therefore, the HbA1c results may be more clinically relevant.

In summary, regardless of the means by which diabetes is diagnosed, the long-term effects of metformin on diabetes development in DPP/DPPOS suggest that metformin remains effective in this cohort. We have identified specific subgroups where metformin's effect was enhanced, namely, those with higher baseline fasting glucose or HbA1c and women reporting a history of GDM. These results should help to prioritize those groups at high risk of developing diabetes who will benefit most from being treated with metformin. The conclusions regarding HbA1c must be considered carefully, as our original eligibility and diabetes development criteria were based on glucose and not HbA1c criteria. Continuing the follow-up for other outcomes, including incidence of microvascular disease, cancer, and cardiovascular disease, will provide information on other putative long-term benefits of metformin and whether they are homogeneous across subgroups.

Nyhetsinfo 22 Maj 2019  
www.red.Diabetolognytt

## Rundabordskonferens EU-Diabetes Brussels 8/5. Rapport

Syftet med mötet var att utvärdera framstegen som gjorts för att hantera diabetessjukdomen i Europa, för att se över vilka riktlinjer och strategier, som finns i medlemsstaterna, och hur man kan hjälpa medlemsstaterna att ge god vård till EUs invånare med diabetes.

Deltagarna kom från England, Irland, Tyskland, Belgien, Österrike, Albanien, Bulgarien, Frankrike, Italien, Grekland, Lettland, Malta, Litauen, Polen, Portugal, Spanien, Ungern, Sverige, Turkiet och Island. De två senaste är inte medlemmar i EU men som ordförande Prof. Philip Home skojade ”det är snart inte England heller”. Många av deltagarna representerade patientorganisationer i sina länder, tyvärr denna gång ingen från Sverige.

### *Vad gav då detta möte?*

En blandning av ingenting och jättemycket. Vi har en fantastisk diabetesvård i Sverige och våra riktlinjer är, om man jämför med övriga medlemsländer, ganska väl uppdaterade. Vi har NDR som alla, och då menar jag verkligen alla, var enormt

avundsjuka på. När vi sätter in nya behandlingar eller testar ny teknik, kan vi följa upp resultaten på ett sätt som inget annat land i EU kan. Våra siffror är fantastiska.

Ett privilegium att tillbringa en hel dag med kloka människor från så många länder och diskutera teknik, nya läkemedel, riktlinjer. Vi har mycket gemensamt i att det är svårt att få beslutsfattare att förstå alvaret i sjukdomen och behovet att investera långsiktigt för att minska överdödligheten och lidandet hos de som drabbas av komplikationer.

*Hur kan vi förändra våra samhällen så vi minskar risken för att insjukna i typ 2 diabetes?*

*Hur når vi fram med kost/motion budskapet i unga år?*

Det alla enades om var behovet av ett

EU-NDR och behov av gemensamma riktlinjer. Hur det ska kunna ske är svårare att se. Viljan finns. Samtalet under det här mötet fördes i en mycket öppen dialogform, där alla runt bordet fick och tog möjligheten att yttra sig.

Ett sammandrag av mötet kommer tryckas i Government Gazette, Diabetes Report.

<http://governmentgazette.eu>

### *Rapportör*

*Victoria Carter, diabetessjuksköterska, Diabetescentrum, SU Sahlgrenska, ledamot i styrelsen SFSD och redaktör för dess tidskrift Diabetesvård*  
<https://www.svenurse.se/Sektioner-och-Natverk/Svensk-förening-för-sjuksköterskor-i-Diabetesvård-SFSD/>

Nyhetsinfo 20 Maj 2019

[www.red.diabetology.se](http://www.red.diabetology.se)







## Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study. NDR data

Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes - a nationwide cross-sectional study.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND:

Health-related quality of life and glycaemic control are some of the central outcomes in clinical diabetes care and research. The purpose of this study was to describe the health-related quality of life and assess its association with glycaemic control in adults with type 1 and type 2 diabetes in a nationwide setting.

#### METHODS:

In this cross-sectional survey, people with type 1 ( $n=2479$ ) and type 2 diabetes ( $n=2469$ ) were selected at random without replacement from the Swedish National Diabetes Register. Eligibility criteria were being aged 18–80 years with at least one registered test of glycated haemoglobin (HbA1c) the last 12 months. The generic 36-item Short Form version 2 (SF-36v2) was answered by 1373 (55.4%) people with type 1 diabetes and 1353 (54.8%) with type 2 diabetes.

#### RESULTS:

Correlation analyses showed weak correlations between scores on the SF-36v2 and glycaemic control for both diabetes types. After the participants were divided into three groups based on their levels of HbA1c, multivariate regression analyses adjusted for demographics, other risk factors and diabetes complications showed that among participants with type 1 diabetes, the high-risk group ( $\geq 70$  mmol/mol/8.6%) had statistically significantly lower means in five out of eight domains of the SF-36v2 and the mental component summary measure, as compared with the well-controlled group ( $< 52$  mmol/mol/6.9%). Among the participants with type 2 diabetes, the high-risk group had the lowest statistically significantly means in seven domains and both summary measures.

#### CONCLUSIONS:

Among people with type 1 and type 2 diabetes, adults with high-risk HbA1c levels have lower levels of

health-related quality of life in most but not all domains of the SF-36v2. This finding was not explained by demographics, other risk factors, or diabetes complications. The weak individual-level correlations between HRQOL scores and levels of glycaemic control argues for the need to not focus exclusively on either HbA1c levels or HRQOL scores but rather on both because both are important parts of a complex, life-long, challenging condition.

#### KEYWORDS:

Cross-sectional study; Diabetes mellitus, type 1; Diabetes mellitus, type 2; Health-related quality of life; SF-36

*Authors: Svedbo Engström M, Leksell J, Johansson UB, Borg S, Palaszewski B, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Eeg-Olofsson K*

Published: Health Qual Life Outcomes. 2019 Aug 14;17(1):141.

Artikel i sin helhet som pdf utan lösenord

<https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-019-1212-z>

Nyhetsinfo 28 augusti 2019  
www.red.Diabetolognytt

# Skolans stöd till barn-ungdomar T1DM kan och måste bli bättre.

## Rapport undersökning. Kommentar red

En färsk undersökning gjord av Barn-diabetesfonden visar att 74 procent av barn med diabetes typ 1 inte har en dedikerad resurs i skolan. Utan stöd från skolan blir barnet och föräldrarna själva ansvariga för att sköta den livshotande sjukdomen under skoltid. Dessutom menar 65 procent av föräldrarna att skolan inte anpassar barnets schema efter sjukdomen. För ett barn med typ 1 diabetes kan måltid före gymnastik eller prov vara avgörande för prestation och möjlighet att kontrollera sjukdomen.

– Skolan är en stor del av barnens liv och uppväxt. Det är otroligt viktigt att barn som är drabbade av typ 1 diabetes får en skolgång där kunskap- och resursbrist inte blir ett hinder för deras utveckling och trivsel. I grund och botten handlar det om den stora kunskapsbristen om typ 1 diabetes vi ser i samhället och därmed skolan. Tyvärr leder kunskapsbristen om denna svåra sjukdom till att drabbade barn inte prioriteras och ges de resurser de behöver i skolan, säger Åsa Soelberg, Generalsekreterare, Barndiabetesfonden.

Undersökningen, som gäller skolsituationen för barnen, har besvarats av 740 föräldrar till barn med typ 1 diabetes boendes i Sverige. Det största problemet som framkommer i undersökningen gäller barnets stöd i skolan. Utan en dedikerad resurs och anpassad schemaläggning faller ansvaret kring sjukdomen på barnet och föräldrarna. För föräldrarna innebär det ökad stress och oro under deras arbetsdag.

– När vår åttaåriga son insjuknade i typ 1 diabetes tilldelades vi en elevassistent från skolan, som vi skulle dela med andra barn med andra behov. Efter ett par veckor fick jag ett samtal av rektorn som sa vi lade för mycket ansvar på skolan. Vad som glömdes säga var att de faktiskt drog in stödet från elevassistenten, vilket vi insåg efter en tid då sonens blodsockervärden plötsligt blev helt ohållbara att klara en skoldag på. Därefter

fick vårt barn sköta sin sjukdom själv, med stöd av oss hemifrån, säger Anci Jensen, förälder.

Tillsynsansvaret för barn under skoltid ligger hos kommunen. Det är alltså kommunens skyldighet att se till att barnet kan fullfölja sin skolplikt på ett tryggt sätt. De flesta lärare har inte möjlighet att åta sig ansvaret för behandlingen av ett barns typ 1 diabetes, därför krävs det ofta att kommunen ser till att det finns en resurs till barnet.

Typ 1 diabetes är Sveriges vanligaste livshotande obotliga sjukdom som drabbar barn. En sjukdom som vänder den drabbades och de anhörigas liv upp och ner när den slår till. I Sverige finns det 8000 barn med typ 1 diabetes. Barndiabetesfondens undersökning tillfrågar föräldrarna till barn mellan åldrarna 6 till 18 år hur det är att leva med typ 1 diabetes i svenska skolor.

*Åsa Soelberg  
Generalsekreterare,  
Barndiabetesfonden*

### KOMMENTAR TILL REDAKTIONEN

Diabetes i Skola

Gun Forsander, överläkare, DSBUS, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Det är krävande på många sätt att ha en komplicerad sjukdom som typ 1 diabetes, i synnerhet som barn. Hur elever bäst ska kunna få hjälp med sin diabetessegenvård under skoldagen har diskuterats sedan decennier i Sverige.

Vårt land var först i världen att på nationell nivå utfärda riktlinjer för barns rätt att få stöd och sedan 1 juli 2009 finns också en lag som ska tillvarata elevernas intresse (1). Det har publicerats vetenskapliga artiklar hur denna lagstiftning har kunnat förbättra situationen för alltför elever (2,3,4).

Även internationellt har problem under skoldagen med bristande stöd åt barn med diabetes uppmärksam-

mats och för ett år sedan publicerade ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) såväl ett nytt kapitel om denna problematik i sina Guidelines som ett Policy Paper (5,6). Detta dokument ska gälla även i länder med betydligt svagare samhälliga resurser än Sverige.

Barndiabetesfondens undersökning visar att det fortfarande finns mycket kvar att göra för vissa elever som har typ 1 diabetes.

Dessbättre har vi i landet en lagstiftning som gör att barnens rätt att få stöd enligt sjukvårdens och föräldrarnas bedömning inte kan ifrågasättas. Extra personalresurs under skoldagen är ofta nödvändigt för att barnet ska kunna avlastas sin diabetessegenvård och kunna koncentrera sig på skolarbetet.

### Referenser

1. Socialstyrelsens föreskrifter SoSfs 2009:6 Sarnblad S, Berg L, Detlofsson I, Jonsson A, Forsander G. Diabetes management in Swedish schools: a national survey of attitudes of parents, children, and diabetes teams. *Pediatric diabetes*. 2014. Epub 2014/03/19.
- Bixo Ottosson A, Åkesson K, Ilvered R, Forsander G, Sarnblad S. Self-care management of type 1 diabetes has improved in Swedish schools according to children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2017. DOI: 10.1111/apa.13949
- Impact factor 2.043
- Forsander G. Legislation can help children to receive the support they need to manage chronic health conditions like type 1 diabetes at school. *Acta Paediatrica*. DOI:10.1111/apa.14192, January 2018
- Bratina N, Forsander G, Annan F, Wysocki T, Pierce J, Calliari LE, et al. 2018 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. Management and support of children and adolescents with type 1 diabetes in school. DOI:10.1111/pedi.12743. *Pediatric Diabetes* Oct 2018; 19(suppl 27): 287-301.
- Goss PW, Middlehurst A, Acerini C et al. ISPAD Position Statement on Type 1 Diabetes in Schools. November 2018 *Pediatric Diabetes* 19(7):1338-1341, Nov 2018 DOI: 10.1111/pedi.12781

Nyhetsinfo 24 augusti 2019  
www.red Diabetolognytt

## Kommunal diabetesvård kan och måste bli bättre

### Rapport från Almedalsveckan

Djupdykning i kommunal diabetesvård. Utredaren Anna Nergårdh sammanfattar diabetesvården inom hemsjukvården med orden: Det är fel på hela upplägget! Rapport från Katarina Ekspong [www.dagensmedicin.se](http://www.dagensmedicin.se)

Diabetessjuka Gunilla, 66 år, blir utgångspunkten vid en paneldiskussion under seminariet Äldre med diabetes inom kommunal hemsjukvård – vem för delas talan? i Almedalen på måndagen. Gunilla tvingades slopa både diabetespump och glukosmätare när hon lämnade egenvården och inträdde i den kommunala hemsjukvården, berättar Agneta Lindberg, ordförande i Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård, SFSD.

Situationen är inte unik. Kommunal vård kan innebära försämringar av redan införd diabetesvård på många håll. Kompetensen brister inom både hemsjukvård och på äldreboenden. Samtidigt återfinns många av de svårast sjuka patienterna just inom kommunal sjukvård. Om det är hela panelen enig; Agneta Lindberg, Anna Nergårdh, regeringens utredare för Samordnad utveckling för god och nära vård, Eva Nilsson Bågenholm, kvalitetsdirektör på Humana och ordförande för Vårdföretagarna, Inga-Lena Andersson, ordförande i Dietisternas riksförbund, samt patientföreträdaren Margareta Arcombe från Diabetesföreningen i Skåne län.

Panelen berättar om medicinskt ansvariga sjuksköterskor, masar, som omöjligt kan hålla koll på kompetensen hos alla de undersköterskor de delegerar läkemedelshanteringen till. Paneldeltagarna fortsätter med att uppföljningen av delegeringar brister och att det försvåras av att undersköterskorna ofta kommer från många olika företag. De berättar att bara 60 av landets alla kommuner över huvud taget har tillgång till dietist i hemsjukvården, att personal ofta inte förstår vad som händer när patienter drabbas av högt blodsocker och att endast 20 procent av alla kommuner erbjuder fotundersökningar för diabetespatienter.



Margareta Arcombe, patientföreträdare från Diabetesföreningen Skåne län, Agneta Lindberg, ordförande Svensk förening för sjuksköterskor i Diabetesvård, Anna Nergårdh, utredare God och nära vård, Eva Nilsson Bågenholm, ordförande Vårdföretagarna samt kvalitetsdirektör Humana, Göran Hägglund, moderator. Bild: Katarina Ekspong

– Det talas om att primärvården är underfinansierad och har kompetensbrist. Men det är ingenting mot kommunernas hälso- och sjukvård, som inte är tillräckligt finansierad och har brister i kompetens, säger Anna Nergårdh.

Flera i panelen talar om behov av utbildning. Andra om nya team som måste till. Gärna med digitala stöd då fysisk kompetens på plats inte kommer vare sig räcka till eller finnas att tillgå.

Det är då Anna Nergårdh utbrister att det är fel på hela upplägget.

– Vi måste ändra hela arbetssättet. Systemet är inte byggt efter behoven i dag. Vi måste bygga dem helt annorlunda, säger Anna Nergårdh.

Hon berättar att ansvaret som ligger på kommunerna, där vården måste hålla samma kvalitet som i regionerna, är relativt okänt även av kommunerna själva.

– Det är en käpphäst för mig. Kommunal hälso- och sjukvård är ingen annan hälso- och sjukvård. Hemsjukvården måste erbjuda samma kvalitet som regionerna, säger hon.

För att det ska fungera krävs bland

annat lagstiftning, inte minst som gör att informationsdelningen fungerar och hänger ihop. Förslag om det är att vänta i Anna Nergårdhs utredning 2020.

Hur kommunerna ska arbeta och ställa om så fullständigt som utredaren anser är nödvändigt kommer utredningens slutbetänkande, liksom delbetänkandena, innehålla flera exempel på. Däremot kommer det inte räcka med besluten på nationell nivå, poängterar Anna Nergårdh, utan det krävs att metoder och arbetssätt vid omställningen beslutas i regioner och kommuner.

Nyhetsinfo 23 augusti 2019  
[www.red.Diabetolognytt](http://www.red.Diabetolognytt)



# ADA Rapporter

## ADA Report. New Intern Statement on Time in Range TIR for CGM. TIR 10% corresponds to HbA1c 5 mmol/mol.

A new consensus report provides "time in range" targets for people with diabetes who use continuous glucose monitoring (CGM).

The recommendations were also presented June 9 at the American Diabetes Association (ADA) 2019 Scientific Sessions and published online June 8 in *Diabetes Care*.

<https://care.diabetesjournals.org/content/early/2019/06/07/dci19-0028>

In a late-breaking poster, Tadej Battelino, MD, PhD, head of the department of pediatric and adolescent endocrinology at Ljubljana University Medical Centre, Slovenia, detailed the document entitled, *Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range*.

The report was developed by a panel convened by the Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) Congress.

The recommendations are endorsed by the ADA, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American Association of Diabetes Educators (AADE), European Association for the Study of Diabetes (EASD), Foundation of European Nurses in Diabetes, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, JDRF, and Pediatric Endocrine Society.

Time in range targets are provided for most people with type 1 and type 2 diabetes, for those who are older or at high risk for severe hypoglycemia, and for pregnant women. Recommendations are given for upper and lower blood glucose targets and for time spent in both target and out-of-target ranges.

"CGM use continues to expand in many countries...However, glycemic control remains suboptimal and

successful use of CGM in clinical practices remains low. This may be due in part to the lack of clear and agreed-upon targets for this new way of monitoring and making decisions in diabetes," Battelino said during a press briefing at ADA.

The targets aren't meant to replace but to complement HbA1c measurement, he said in response to a question from Medscape Medical News.

"The evidence behind HbA1c is immense, so that stays. Time in range is more a day-to-day target...It's supplementing HbA1c and meant to be used mainly by people with diabetes."

Asked to comment, Steven Russell, MD, of Massachusetts General Hospital, Boston, told Medscape Medical News, "I am not necessarily a believer that time in range is the best metric."

"Personally, I think we're better off using mean glucose and time in hypoglycemia as the two criteria. Mean glucose is more closely correlated to HbA1c, and HbA1c is what we have this long-time connection to regarding risk of complications."

### TIME IN RANGE RECOMMENDATIONS

In the document, the recommendations for most people with type 1 or type 2 diabetes are:

- > 70% of readings within a blood glucose range of 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)
- < 4% of readings < 70 mg/dL (< 3.9 mmol/L)
- < 1% of readings < 54 mg/dL (< 3.0 mmol/L)
- < 25% of readings > 180 mg/dL (> 10.0 mmol/L)

- < 5% of readings > 250 mg/dL (> 13.9 mmol/L)
- For those aged < 25 years for whom the HbA1c goal is < 7.5%, the time-in-range target should be set to about 60%.
- For older adults or those at high risk for hypoglycemia (ie, have hypoglycemic unawareness, cognitive impairment, or comorbidities):
  - > 50% of readings within 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)
  - < 1% of readings < 70 mg/dL (< 3.9 mmol/L)
  - < 10% of readings > 250 mg/dL (> 13.9 mmol/L)

For those with type 1 diabetes who are pregnant:

- > 70% of readings within 63-140 mg/dL (3.5-7.8 mmol/L)
- < 4% of readings < 63 mg/dL (< 3.5 mmol/L)
- < 1% of readings < 54 mg/dL (< 3.0 mmol/L)
- < 25% of readings > 140 mg/dL (> 7.8 mmol/L)

Each incremental increase of 5% time in range is associated with clinically significant benefits for people with type 1 and type 2 diabetes, including among women who are pregnant and have type 1 diabetes, the document notes.

Goals are also given in terms of actual amount of time per day.

For pregnancy in type 2 diabetes or gestational diabetes, the target range is also 63-140 mg/dL (3.5-7.8 mmol/L) but no further guidelines are provided because of insufficient evidence.

"We conclude that, in clinical practice, time in ranges (within target range, below range, above range) are both appropriate and useful as clinical targets and outcome measurements that complement HbA1c for

a wide range of people with diabetes and that the target values specified in this article should be considered an integral component of CGM data analysis and day-to-day treatment decision-making," Battelino and colleagues conclude.

### IS MEAN GLUCOSE A BETTER METRIC?

Most CGM device download software already reports 14-day "time in range" data as ambulatory glucose profile (AGP) reports and could be modified to incorporate the new targets, Battelino noted at ADA.

But those reports also include mean

glucose values, which Russell believes are more helpful when combined with time spent with glucose < 54 mg/dL.

"Although mean glucose and time in range do correlate, I think mean glucose provides more important information because you could have two people with identical time in range but different means...There isn't as much of a body of evidence linking time in range to complications."

However, Russell does agree with Battelino regarding the importance of CGM use for people with diabetes taking multiple daily doses of insulin.

"I think CGM should be standard of care in type 1 diabetes," he stressed.

And "in type 2, people on multiple daily injections have the same challenges in managing glucose. For those people, I also think CGM should be standard of care, absolutely."

Battelino said: "The proposed CGM time in range targets and standardized presentation with AGP may facilitate the routine use of CGM and improve clinical outcomes of diabetes management...but, they will only be workable if individuals with diabetes endorse them in their daily lives."

*From www.medscape.com*

Nyhetsinfo 20 Maj 2019  
www.red.Diabetolognytt

## ADA Report. Continued exposure to chronic hyperglycemia in T1DM detrimental to developing brain and cognition

SAN FRANCISCO — Children with early-onset type 1 diabetes and worse glycemic control had slower growth in brain regions associated with mild cognitive deficits compared with controls without diabetes, according to new data from the Diabetes Research in Children Network study presented at the American Diabetes Association Scientific Sessions.

Researchers reported significant differences in total brain and regional gray and white matter growth based on a series of three structural MRI studies.

"The differences are related to disease-long measures of dysglycemia," Nelly Mauras, MD, chief of the division of endocrinology, diabetes and metabolism at Nemours Children's Health System in Jacksonville, Florida, and professor of pediatrics at Mayo College of Medicine, said during a presentation here. "These data suggest that continued exposure to chronic hyperglycemia may be detrimental to the developing brain and cognition."

Researchers with the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) investigated whether there are differences in the brain of very young children with type 1 diabetes,

compared with children without diabetes, followed longitudinally for 5 years and also whether neuroanatomical changes correlated with long-term exposure to hypoglycemia and hyperglycemia.

Mauras reported data on 138 children with type 1 diabetes and 67 age-matched controls, one-fourth of whom were siblings of the children with type 1 diabetes. At baseline, the mean age was 7 years, mean HbA1c was 7.9% and median diabetes duration was 2.5 years.

The researchers performed structural MRI at baseline, 18 months and approximately 2.9 years after the second visit. Voxel-based morphometry was used to determine white matter and gray matter volumes in various brain regions.

Children with early-onset type 1 diabetes and worse glycemic control had slower growth in brain regions associated with mild cognitive deficits compared with controls without diabetes.

Children with type 1 diabetes had slower growth of total cortical and subcortical gray and white matter areas, which are involved in sensory processing and cognition, compared with the control group. The occipi-

tal-cerebellar and basal ganglia regions appeared to be most vulnerable to the effects of type 1 diabetes in this pediatric population, according to the results.

These regions of slower growth were associated with higher cumulative hyperglycemic exposure, as measured by lifetime HbA1c from the time of diagnosis of type 1 diabetes.

"The higher [the] HbA1c for life, the lower the [brain] volumes," Mauras said.

Longitudinal follow-up of this cohort will continue, to better elucidate the developmental changes in the brain over time in this population with type 1 diabetes, she said.

"Whether these apparent differences can be reversed with scrupulous metabolic control and automated insulin-delivery systems is being actively investigated," Mauras said. — by Katie Kalvaitis

### Reference:

Arbelaez AM, et al. 209-OR. Presented at: American Diabetes Association 79th Scientific Sessions; June 7-11, 2019; San Francisco.

*From www.healio.com*

Nyhetsinfo 12 juni 2019  
www.red.Diabetolognytt

## ADA Report. STENO-2 with 21 years follow up T2DM. 69% less stroke. 8 years more life expectancy

21-Year Follow Up of STENO-2 Participants Shows 69% Reduction in Stroke and Additional 8 Years of Life Expectancy

STENO-2 followed people with type 2 diabetes for over two decades to compare outcomes of receiving multifactorial interventions or standard of care. Multifactorial interventions were simultaneous glucose, blood pressure, and lipid lowering over a period of eight years.

Impressively, those receiving the more intensive care had a 69% re-

duced risk for stroke; 26% in the standard of care group had a stroke, compared to 11% in the intensive care group. The intensive care resulted in an extra eight years of life expectancy.

Though a relatively small trial with 160 participants, the long-term and consistently compelling results provide clinical and economic re-

asons for meeting glucose, blood pressure, and lipids. Dr. Peter Gæde of the Steno Diabetes Center noted that it is a very smart investment due to the powerful data on the prevention of complications.

### EARLIER THE STENO-2 SHOWED THAT

- after 4 years 50% less microangiopathy,
- after 8 years 50% less macroangiopathy,
- after 12 years 50% less mortality
- and now after 21 years 69% reduced risk for stroke and 8 years extra to live

*From [www.diatribes.org](http://www.diatribes.org)*

Nyhetsinfo 12 juni 2019  
[www.redDiabetolognytt](http://www.redDiabetolognytt)



## ADA Report. CITY Trial supports CGM in adolescents with T1DM

CITY Trial Supports Use of CGM in Adolescents with Type 1 Diabetes

The CITY trial tested whether the Dexcom G5 continuous glucose monitor (CGM) could improve outcomes in adolescents (14-25 years) with type 1 diabetes. Compared to BGM,

CGM resulted in a 4 mmol per mol greater reduction in A1C after six months – impressive given that meeting A1C goals is particularly difficult in this teenage age group. The average starting A1C was 8.9%, extremely high

Those on CGM also experienced 1.4 hours per day more in-range (4-10 mmol/l), slightly less time spent above 10 mmol/l, 58% vs. 54% of the day, and less time spent below 3,9

mmol/l, 3.2% vs. 2.2%. It's an hour less time high a day, and 15 minutes less time low a day - that is much.

While these results are exciting, Dr. Lori Laffel of the Joslin Diabetes Center emphasized that time spent above 10 mmol/l still comprised over half the day, indicating that more work needs to be done.

Encouragingly, good news came from the user reports, which detailed more life satisfaction with CGM than BGM and greater perceived benefits of CGM, to name a few.

We're also happy to see that there were no differences in diabetes distress or sleep quality between the CGM and BGM groups – a concern due to CGM alarms.

Participants from both groups are currently being followed for an additional six months using the Dexcom G6. This is such exciting research and we're thrilled at these outcomes.

*From [www.diatribes.org](http://www.diatribes.org)*

Nyhetsinfo 12 juni 2019  
[www.redDiabetolognytt](http://www.redDiabetolognytt)



## ADA Report. CAROLINA DPP4-i Tradjenta versus SU glimepirid. CV no difference. but SU 93% more hospitalized for hypoglycemia

### CAROLINA Finds No Differences Between Tradjenta and Glimepiride Heart Health Outcomes

Previous studies have suggested that a type of medication called sulfonylureas, particularly Orinase (tolbutamide), may be unsafe for the heart. The FDA currently has a product-label warning for heart-related death for all sulfonylureas.

The trial evaluated the CV safety of 5 mg once-daily linagliptin vs. glimepiride, in addition to standard of care, in 6,033 adults with type 2 diabetes and increased CV risk or established CVD. The median follow-up was the longest period studied for a DPP-IV inhibitor CV outcomes trial, according to the two companies.

The overall safety profile of linagliptin in CAROLINA was consistent with previous data, and no new safety signals were observed, according to the release.

New CAROLINA study results, however, demonstrated that the DPP-4 inhibitor Tradjenta (linagliptin) and the sulfonylurea glimepiride are equally safe for the heart in people with type 2 diabetes.

The findings follow data from the CARMELINA trial presented in October at the European Association for the Study of Diabetes. In that study, linagliptin demonstrated CV safety and a neutral effect for hospitalization for heart failure and kidney outcomes vs. placebo among adults with type 2 diabetes, established CVD and/or chronic kidney disease.

The CAROLINA trial looked specifically at non-fatal heart attacks, non-fatal strokes, and heart-related death. Since we have evidence that Tradjenta is no more dangerous than placebo (a “nothing” pill), there’s reason to believe that glimepiride also poses no heart safety risk – though we don’t know if this applies to other sulfonylureas like glipizide, gliclazide, and glibenclamide.

Interestingly, although sulfonylureas are generally associated with weight gain, the trial also showed no difference between Tradjenta and glimepiride on changes in weight. Participants lost an average of small weight in both groups – because people were really “looked after” in the trials, it’s unlikely that this weight loss would happen with glimepiride in the real world.

There were also no significant differences in A1C reduction; both groups experienced an initial drop in A1C that crept back up to the starting level of 7.1%.

However, sulfonylureas are known to carry a greater risk of hypoglycemia than other type 2 diabetes medications. CAROLINA confirmed increased hypoglycemia with glimepiride, showing a 77% increased risk of hypoglycemia overall; 38% of those on glimepiride experienced hypoglycemia, compared to 11% of those on Tradjenta.

Looking more closely, glimepiride had an 85% increased risk of severe hypoglycemia (low blood sugar requiring assistance from a third party) and a 93% increased risk of hospitalization for hypoglycemia. This alone is reason to avoid glimepiride if at all possible. If not, we encourage people to check blood glucose levels as frequently as possible.

Though Tradjenta clearly has the upper hand on hypoglycemia, those who are on glimepiride due to its lower cost can be more assured about heart safety.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>

From [www.diatribes.org](http://www.diatribes.org)

Nyhetsinfo 12 juni 2019

[www.red.Diabetolognytt](http://www.red.Diabetolognytt)



## ADA Report. Oral semaglutide GLP-1 T2DM established cardiovascular disease or high cardiovascular risk in PIONEER 6. MACE 21% reduced. All death 49% lower. N Engl J Med

The PIONEER 6 trial achieved its primary endpoint by demonstrating non-inferiority of major adverse cardiovascular events (MACE) with oral semaglutide compared with placebo, both in addition to standard of care.

The primary endpoint was defined as the MACE composite outcome of the first occurrence of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke and non-inferiority for cardiovascular safety of oral semaglutide vs placebo was confirmed with a hazard ratio (HR) of 0.79 ( $p < 0.001$ ) in favor of oral semaglutide compared with placebo. The results are based on an accumulation of 137 first major adverse cardiovascular events and a median follow-up time of 16 months.

The main results from PIONEER 6 were presented today at the American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions and simultaneously published in The New England Journal of Medicine (NEJM) 1,2.

Oral semaglutide is an investigational glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog in a pill.

The MACE results were driven by the individual components of cardiovascular death [15 (0.9%) events with oral semaglutide vs 30 (1.9%) events with placebo, HR 0.49,  $p = 0.03$ ] and non-fatal strokes [12 (0.8%) events with oral semaglutide vs 16 (1.0%) events with placebo, HR 0.74, non-significant]. The number of non-fatal myocardial infarctions with oral semaglutide was not significantly different than placebo [37 (2.3%) events with oral semaglutide vs 31 (1.9%) events with placebo, HR 1.18, non-significant].

Among the secondary endpoints, the number of all-cause deaths was

significantly lower in people treated with oral semaglutide compared with placebo [23 (1.4%) events with oral semaglutide vs 45 (2.8%) events with placebo, HR 0.51,  $p = 0.008$ ].

"Cardiovascular disease is the most common cause of disability and death in people with type 2 diabetes," said Dr. Mansoor Husain, PIONEER 6 investigator and lead author for the NEJM publication of PIONEER 6 and Director of the Ted Rogers Centre for Heart Research and Toronto General Hospital Research Institute, Canada.

"The PIONEER 6 trial demonstrates that oral semaglutide does not increase the risk of major adverse cardiovascular events while providing further evidence for the overall cardiovascular profile of semaglutide."

The safety profile of oral semaglutide was consistent with that of the GLP-1 receptor agonist class and similar to those seen with subcutaneous semaglutide.

"The results of PIONEER 6 further strengthen the overall clinical evidence for oral semaglutide, building upon the strong clinical data reported throughout the PIONEER clinical trial program," said Mads Krogsgaard Thomsen, executive vice president and chief science officer of Novo Nordisk. "We are excited about the potential of oral semaglutide to become the first and only oral GLP-1 treatment for people with type 2 diabetes."

### ABOUT PIONEER 6 AND THE PIONEER CLINICAL TRIAL PROGRAM

PIONEER 6 was an event-driven, pre-approval cardiovascular outcomes trial for oral semaglutide. It was a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial evaluating the cardiovascular safety of oral semaglutide vs placebo when added to standard of care in 3,183 people with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events.

The PIONEER phase 3a clinical development program for oral semaglutide was a global development program that enrolled 9,543 people with type 2 diabetes across 10 clinical trials.

*Press release Novo Nordisk ADA*

### References

Results of the PIONEER 6 trial. Oral Semaglutide: The PIONEER Program Trials Symposium. American Diabetes Association 79th Scientific Sessions, San Francisco, C.A.; June 11, 2019.

Husain M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. NEJM 2019. 10.1056/NEJMoa1901118.

Läs hela artikeln i fulltext utan lösenord

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901118?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1901118?query=featured_home)

*Se ledare sid 194*

Nyhetsinfo 12 juni 2019  
www.red Diabetolognytt

## ADA Report. International Consensus on Time-in-Range TIR CGM-Based Targets.

At the 2019 Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD), we got a preview of the international consensus report on TIR goals

<https://diatribe.org/time-range-tips-expert-defined-goals-plus-insights-al-most-500000-freestyle-libre-users>

The refined report has now been published online in Diabetes Care. The key takeaways were that people with type 1 and type 2 diabetes should aim to spend:

- At least 70% of TIR (70-180 mg/dl) = 4-10 mmol/l
- Less than 25% of time above 180 mg/dl = 10 mmol/l
- Less than 5% of time below 70 mg/dl = 3,9 mmol/l

Importantly, the panel of authors add that even if a person isn't at 70% in-range, every 5% increase in TIR is significant! After all, along with many notable researchers and clinicians, every 5% increase is equal to approximately one hour or more a day spent in range. There is also a fixed relation between % TIR and HbA1c

The hope is that the recommended goals increase CGM use – until now, there had not been any agreement on what appropriate time-in-range goals should be.

We were particularly happy that this working group was patient-orient-

ted – diaTribe Editor-in-Chief Kelly Close was a part of the author group as were other renowned researchers with diabetes, including JDRF CEO Dr. Aaron Kowalski and Dr. Irl Hirsch of the University of Washington.

Download Report from Diab Care June 9 2019, full text, no password, 12 pages

<http://care.diabetesjournals.org/content/early/2019/06/07/dci19-0028>

*From ADA Media Room*

Nyhetsinfo 11 juni 2019  
www.red Diabetolognytt

## ADA Report. Experts debate delivery time induced 38 w in women with gestational or preexisting diabetes

During a Monday afternoon session at the Scientific Sessions, Chloe Zera, MD, MPH, and Howard Berger, MD, debated the question of whether all pregnant women with gestational diabetes or preexisting diabetes should be induced by 38 weeks. Dr. Zera argued in favor of induction and Dr. Berger made the case against it.

"We know that diabetes is associated with adverse fetal outcomes, including miscarriage, congenital anomalies, preterm delivery, small for gestational age, as well as large for gestational age," said Dr. Zera, Assistant Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology at Harvard Medical School. "There have also been studies that have suggested that pregestational diabetes is associated with stillbirth. While those studies have lacked the statistical power to conclusively prove an association, diabetes is nonetheless considered one of the most significant risk factors for stillbirth."

Dr. Zera added that delivery at 38 weeks may reduce perinatal morbidity

and mortality and may also reduce maternal morbidity.

While Dr. Berger did not argue that there may be an association between diabetes and stillbirths, he said studies have also shown that the majority of stillbirths in diabetic women occur well before 38 weeks, and many are linked to suboptimal control. He also pointed to potential adverse outcomes related to early-term delivery that may outweigh the risk associated with diabetes.

"It's important to remember that, while early-term delivery may reduce the risk of stillbirth, there's robust evidence of increased short- and long-term complications," said Dr. Berger, Deputy Chief of Obstetrics and Head of Maternal Fetal Medicine at St. Michael's Hospital in Toronto, Ontario. "Current ACOG/SMFM (American College of Obstetricians and Gynecologists/ Society for Maternal-Fetal Medicine) guidelines acknowledge the increased risk of nonmedically indicated early-term delivery, then specifically address what is medically

indicated. The guidelines state that pre-existing diabetes and gestational diabetes all should be delivered at full term if well controlled. For most, the sweet spot is likely between 39 to 40 weeks."

Dr. Berger said there's no strong evidence that induction of labor before 38 weeks is superior to expectant management in diabetes patients, and that it would be better to invest in achieving better glycemic control in these patients.

Dr. Zera and Dr. Berger agreed that there's no "one size fits all" answer to the question, and that individualized care is recommended. They also agreed that labor and delivery guidelines related to early-term induction must recognize known disparities and include equity as a key outcome.

*From ADA media room*

Nyhetsinfo 11 juni 2019  
www.red Diabetolognytt



## ADA Report. Da Qing diab prev trial. Can remarkable delay 6 years

SAN FRANCISCO — Middle-aged patients with impaired glucose tolerance (IGT) who can delay their progression to type 2 diabetes by 6 years — usually by making lifestyle changes — have a lower risk of diabetes-related complications when they are in their 70s, Asian researchers report.

Guangwei Li, MD, China-Japan Friendship Hospital, Beijing, China, and team presented the 30-year findings from the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study as a poster and during an oral session here at the American Diabetes Association (ADA) 2019 Scientific Sessions, and Li outlined the results to assembled journalists during a press briefing.

Compared with participants who developed type 2 diabetes within 6 years of study enrollment, those who did not do so were 30% less likely to develop cardiovascular disease (CVD) (defined as stroke, myocardial infarction, or heart failure) and 58% less likely to develop microvascular complications (defined as neuropathy, nephropathy, or severe retinopathy) during the next 24 years.

The findings show that adults with IGT "have a very bright future, if you can delay diabetes for only 6 years," Li told Medscape Medical News.

Clinicians should advise normal-weight patients with IGT to restrict sugar and alcohol, he stressed,

and encourage overweight or obese patients to lose weight. Indeed, the study intervention meant that 32% of patients returned to normal glucose tolerance at the end of the trial.

"To see an effect like that 24 years after the end of the [6-year] intervention is remarkable," press briefing chair and coauthor of the current study, Edward W. Gregg, PhD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, Georgia, told Medscape Medical News.

### REASONS FOR FINDINGS REMAIN TO BE PINPOINTED

However, the reasons for these encouraging findings remain to be determined.

"Is it the behavior change and is that sustainable?" Gregg wondered. "Or were there structural changes in the community? Or was there some sort of long-term physiologic effect?"

In the meantime, "I think the interesting thing today," he said, "is the reminder that if you can [somehow] delay progression to diabetes in high-

risk patients] then "you have a big effect" on long-term health outcomes.

Indeed, the study confirms that "the long-term complications associated with IGT are much greater in people whose glucose tolerance worsens rapidly to diabetes," Li noted.

However, the good news is that "if that progression can be reversed or delayed for 6 years or more, the likelihood of developing long-term serious CVD and microvascular disease is much reduced," he said, echoing Gregg.

The findings, Li summarized, "further reinforce and are consistent with the thesis that the longer the progression to diabetes can be delayed, the fewer the complications."

### EFFECTS OF PREVENTING PROGRESSION FROM PREDIABETES TO DIABETES

People with IGT are at increased risk of developing diabetes and related comorbidities, but it was unclear if stopping or slowing this process would improve these outcomes, Li explained.

To investigate this, researchers analyzed 30-year findings from the Da Qing Diabetes Prevention Study.

During 1986 to 1992, the trial enrolled 577 adults with IGT who lived in Da Qing, China, with a mean age of 46. One participant refused a baseline examination leaving 576 participants.

They were randomized to a control arm (138 participants) that received standard medical care or an investigation arm (438 participants) that received one of three interventions (diet or exercise or both) for 6 years.

The diet intervention was designed to promote weight loss among overweight or obese people and to reduce carbohydrate and alcohol intake in normal weight people.

The exercise intervention was designed to increase the amount of leisure-time physical activity.



In the current analysis, data from the three interventions were combined to provide sufficient statistical power.

At 6 years, 540 participants remained in the study.

By then, 252 participants (47%) had progressed to type 2 diabetes.

Of the participants who progressed to diabetes, 66% developed CVD and 44% developed microvascular disease during a 24-year follow-up.

Another 114 participants (21%) still had IGT at 6 years from study enrollment.

Fewer of these patients developed diabetes-related complications: 51% developed CVD and 31% developed microvascular disease during follow-up.

The remaining 174 participants (32%) regressed to normal glucose

tolerance after 6 years.

In turn, fewer of these participants developed these complications: 46% developed CVD and 23% developed microvascular disease during follow-up.

## RESULTS RECENTLY PUBLISHED

"We just recently published a paper in *Lancet Diabetes & Endocrinology*," Li noted, which compared outcomes of all enrolled patients — the 438 participants in the intervention group versus the 138 participants in the control group.

That study showed that with the lifestyle intervention "CVD events were reduced by 26% and microvascular complications were reduced by 35%."

Overall, patients in the lifestyle

intervention group lived an extra 1.5 years and were free of diabetes-related complications for an extra 5 years.

"The lifestyle intervention," Li added, "reduced the [cost of care] burden and increased quality of life."

The study was funded by the CDC, World Health Organization, China-Japan Friendship Hospital, and Da Qing First Hospital. The study authors have reported no relevant financial relationships.

ADA 2019 Scientific Sessions. Presented June 8 (abstract 1468-P) and June 10 (abstract 153-OR)

*From www.medscape.com*

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red Diabetologytt

## ADA Report. RISE trial. on treatment benefits disappear after treatment in new diagnosed T2DM

SAN FRANCISCO - Interventions intended to boost  $\beta$ -cell function during active treatment did not lead to persistent benefits after treatment withdrawal in type 2 diabetes, a researcher reported here.

In a four-armed intervention study of adults with impaired glucose tolerance or newly diagnosed type 2 diabetes, 12 months of active treatment was associated with a significant reduction in HbA1c levels compared with placebo. This was seen in those on metformin alone, on insulin glargine followed by metformin, and on liraglutide plus metformin, according to Kieren Mather, MD, chair of the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium.

Significant drops in BMI were also seen across all three treatments after 12 months when compared with placebo. However, during the 3 months after treatments were stopped, HbA1c levels and BMI increased across all treatments group.

After 12 months of active treatment, all treatment groups saw significant increases in glucose-stimulated  $\beta$ -cell responses, which was most

pronounced in the liraglutide plus metformin group. However, arginine-stimulated incremental C-peptide response was lower only in the liraglutide plus metformin group at month 12, which was an unexpected result, according to the researchers.

All  $\beta$ -cell responses also disappeared within 3 months of treatment withdrawal, he reported at the American Diabetes Association (ADA) annual meeting. RISE results were simultaneously published in *Diabetes Care*.

A subanalysis of RISE also was presented at ADA, and published in *Diabetes Care*, demonstrated that habitual daily physical activity was tied to greater insulin sensitivity.

## RISE DETAILS

"The question we're addressing in RISE is whether it's possible to prevent the progressive loss of  $\beta$ -cell

function in individuals with dysglycemia," said Mather, who is at the Indiana University School of Medicine in Indianapolis, during an ADA press conference. "There is a general expectation of a progressive loss. It's been described that up to 50% is lost at the time of diabetes."

"Because we wanted to intervene on people who had risk for diabetes but still had some opportunity to improve in function, we identified a group that the threshold between impaired glucose tolerance and new diabetes as the target population for our study," Mather added.

The multicenter analysis included 267 adults with obesity mean age 53.9 (mean BMI 35) with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes diagnosed within the year who had never been on pharmacological therapy.

Those on metformin alone begin treatment with one 500-mg tablet daily, which was increased to a maximum dose of two tablets, twice a day. The insulin glargine (Lantus Solostar,

Toujeo SoloStar, Basaglar KwikPen) group received 3 months of the therapy twice a week with a target fasting glucose of 4.4-5.0 mmol/L, which was then stopped and followed by 9 months of metformin, titrated up to 1,000 mg twice daily. The liraglutide (Victoza, Saxenda) plus metformin group first received liraglutide, with a weekly titration 0.6 to 1.2 to 1.8 mg daily; thereafter 1,000 mg of twice daily metformin was added.

Diabetes was previously present (median duration 17 days) or newly diagnosed during screening in 26% of the cohort. The mean HbA1c in the whole cohort at study entry was 39.3 mmol/mol.

Blinded tablet adherence ranged from 90% to 93% in the metformin arm and 92% to 94% in the placebo arm during quarterly visits over 12 months of treatment.

The authors reported that serious adverse events occurred in 17 participants, but none were determined to be related to randomized study medications or study procedures.

"All on-treatment effects disappeared 3 months after treatment was stopped, arguing against an ongoing effect of any of the tested treatment approaches to alter underlying  $\beta$ -cell function," they stated.

Study limitations included the fact that RISE did not study every available class of medication, such as thiazolidinedione. But the authors noted that "lack of efficacy following treatment withdrawal does not imply lack of efficacy during active treatment, and in fact the current data demonstrate on-treatment benefits that can be used to inform the design of future studies."

## RISE PHYSICAL ACTIVITY

Karla Temple, PhD, RDN, LDN, of the University of Chicago in Illinois, and colleagues, performed a cross-sectional analysis of data obtained during the run-in and baseline phase of RISE.

The multicenter study included 230 ethnically-diverse adults with obesity who had impaired glucose to-

lerance, measured with a 3-hour oral glucose tolerance test and hyperglycemia clamp, or diagnosed type 2 diabetes, diagnosed within the year, who were never treated on pharmacological therapy.

Individuals with a fasting plasma glucose 95-125 mg/dL, along with an elevated 2-hour glucose  $\geq 140$  mg/dL and HbA1c  $\leq 7.0\%$  were included. About 75% of the cohort had impaired glucose tolerance, while a quarter had recently diagnosed type 2 diabetes.

Physical activity was measured by an accelerometer wore on the wrist for 7 consecutive days that measured both patterns of sleep and physical activity. This was then computed into total physical activity counts (daily mean 233,460; about 50th percentile for age).

At baseline, HbA1c levels were similar across the different levels of physical activity. Fasting glucose levels at baseline were 111.29 mg/dL and 110.02 mg/dL according to the oral glucose tolerance test and hyperglycemic clamp, respectively.

As measured by an oral glucose tolerance test, insulin sensitivity -- measured by  $1/\text{fasting insulin}$  ( $\times 10^{-3}$  1/[pmol/L]) -- was 7.92 among the most active quartile of adults compared with 10.80 for the least active adults ( $P=0.033$ ).

However, the authors found that greater amounts of physical activity were not associated with several other markers of  $\beta$ -cell response:

- Fasting plasma glucose: 109.47 mg/dL (least active) vs 111.90 mg/dL (most active)
- 2-hour glucose: 173.63 mg/dL vs 180.46 mg/dL
- Glucose incremental area under the curve (G-iAUC): 9,923.13 mg/dL-min vs 10,454.87 mg/dL-min

Similar findings were reported when measured according to the hyperglycemic clamp versus the oral glucose tolerance test. Higher insulin sensitivity -- measured as M/I ( $\times 10^{-5}$  mmol/kg/min per pmol/L) -- was significantly associated with greater

amounts of physical activity: 2.32 (0.61-8.78) among the least active versus 3.90 (0.8-19.06) for the most active adults.

As seen with the oral glucose tolerance findings, fasting plasma glucose, 2-hour glucose, and G-iAUC were not tied to physical activity when measured by the clamp.

Study limitations included the cross-sectional design, which limits causality, and the possibility that a larger sample size would have revealed a significant association between physical activity and clamp- or oral glucose test tolerance-based measures of  $\beta$ -cell response.

Temple and colleagues concluded that "our data emphasize the potential for physical activity as an adjunct to weight loss to prevent or delay the onset of type 2 diabetes or its complications."

## Primary Source

Diabetes Care

Source Reference: The RISE Consortium "Lack of Durable Improvements in  $\beta$ -Cell Function Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes" Diabetes Care 2019; DOI: 10.2337/dc19-0556.

## Secondary Source

Diabetes Care

Source Reference: Temple K, et al "Association of Habitual Daily Physical Activity With Glucose Tolerance and  $\beta$ -Cell Function in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes From the Restoring Insulin Secretion (RISE) Study" Diabetes Care 2019; DOI 10.2337/dc19-0538.

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

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red Diabetolognytt



## ADA Report. PREVIEW confirms lifestyle can prevent T2DM. Largest study

PREVIEW study confirms lifestyle changes can prevent type 2 diabetes, but half dropped out of study

PREVIEW is the largest randomized control trial (gold standard of clinical trials) to date on the prevention of type 2 diabetes in adults with prediabetes through diet and exercise. Participants were in one of four groups:

1. high protein, low-glycemic index (GI) diets + moderate physical activity,
2. high-protein, low-GI diets + high-intensity physical activity,
3. moderate protein, moderate-GI diets + moderate physical activity, and
4. moderate protein, moderate-GI diets + high-intensity physical activity.

After three years, just 4% of those who remained in the study were diagnosed with type 2 diabetes.

There were no differences between diets or exercise regimes. Researchers estimated that without any intervention, about 21% would have been diagnosed with type 2 diabetes. Dr. Ian MacDonald believes that the comparable results across the four groups was due to the initial and sustained weight loss throughout the trial. Before people were randomly assigned to a group, everyone was put on a low-calorie diet, with an average weight loss of 23 lbs (10.7 kg) from an average starting weight of 220 lbs (100 kg).



Lifestyle change, however, is notoriously difficult to keep up. Only 43% of the participants initially enrolled in PREVIEW completed the three-year program, highlighting the importance of coaching and support.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777893>

From [www.diabtribe.org](http://www.diabtribe.org)

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red Diabetolognytt



## ADA Report. Immunbehandling Teplizumab (anti-CD3) fördröjer typ 1-diabetesdiagnos hos personer med hög risk

Läkemedlet Teplizumab (anti-CD3) som riktar sig mot immunsystemet kan fördröja insjuknandet i typ 1-diabetes i två år hos barn och vuxna med hög risk, visar en ny studie från det forskarnätverket TrialNet. Resultaten publiceras i den vetenskapliga tidskriften New England Journal of Medicine och presenterades på den amerikanska diabeteskonferensen ADA (American Diabetes Association).

De här resultaten visar att typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som kan fördröjas med immunbehandling, säger professor Åke Lernmark vid Lunds universitet.

– Det här är goda nyheter för miljontals människor världen över som påverkas av typ 1-diabetes, särskilt de släktingar till personer med typ 1-diabetes som har 15 gånger större risk

än den allmänna befolkningen att utveckla sjukdomen, säger professor Åke Lernmark vid Lunds universitet som leder TrialNet Sverige.

TrialNet är det största kliniska nätverket någonsin som samverkar för att upptäcka sätt att fördröja och förebygga typ 1-diabetes. I den nu genomförda undersökningen, Teplizumab Prevention Study, har 28 platser runt om i världen deltagit, dock inte den svenska delen.

– Detta är den första studien som

visar att ett läkemedel kan fördröja typ 1-diabetes, med en median på två år hos personer med hög risk, förklarar Kevan Herold, professor i immunobiologi och intern medicin vid Yale University och som leder Teplizumab Prevention Study.

– Varje dag du kan fördröja denna sjukdom är viktig, det kan alla med typ 1-diabetes skriva under på.

## STÖR ATTACKEN PÅ BETACELLERNA

Typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som uppstår när kroppens immunsystem attackerar och förstör betacellerna i bukspottkörteln, vilket leder till insulinbrist som i sin tur orsakar onormala blodsockernivåer. Teplizumab är ett immunterapiläkemedel som är utformat att störa immunsystemets attack på de egna betacellerna.

Medan tidigare studier visat att Teplizumab förlängt insulinproduktion hos personer som nyligen diagnostiserats så är detta den första studien på personer med hög risk för sjukdomen.

Av de 76 deltagarna i studien var 55 under 18 år och alla hade en släkting med typ 1-diabetes. Alla deltagare hade två eller flera autoantikroppar och onormala blodsockernivåer, vilket identifierats genom TrialNet-screening. Dessa individer anses ha en närapå 100-procentig risk att diagnostiseras med typ 1-diabetes under sin livstid.

## 14 DAGARS BEHANDLING ELLER PLACEBO

Deltagarna delades slumpmässigt in i två grupper:

- Behandlingsgruppen fick en 14-dagars behandling med Teplizumab, eller
- Kontrollgruppen, som fick placebo.

Alla deltagare fick regelbundet genomgå glukostoleranstester tills studien var avslutad, eller tills de utvecklade klinisk typ 1-diabetes - vilket som nu kom först.

Sjuttiofem procent av personerna

i kontrollgruppen utvecklade klinisk diabetes jämfört med endast 43 procent i teplizumabgruppen. Mediantiden för personer i kontrollgruppen för att utveckla klinisk diabetes var drygt 24 månader, medan mediantiden för behandlingsgruppen var 48 månader.

Prover som samlats in i studien ska studeras för att hjälpa forskarna att förstå varför vissa personer reagerade på Teplizumab bättre än andra. Därefter hoppas TrialNet-forskarna genomföra ytterligare studier för att leta efter sätt att utöka fördelarna med Teplizumab. För närvarande pågår två andra studier för att se om annan immunbehandling kan fördröja typ 1-diabetes.

## UPPMANAR TILL SCREENING

TrialNets ordförande Carla Greenbaum, chef för diabetesforskningsprogrammet vid Benaroya Research Institute i Seattle, säger:

– Förutom att kunna exakt förutse vilka som utvecklar typ 1-diabetes har vi nu hittat ett sätt att fördröja det. Detta är en otrolig utveckling som för oss ett steg närmare vårt ultimata mål: en framtid utan typ 1-diabetes. Släktingar till personer med typ 1-diabetes uppmanas att bli screenade för risk på TrialNet.org.

– Vi är glada över att vara en del av denna banbrytande forskning och dess potential att påverka människor i riskzonen för typ 1-diabetes. De här resultaten visar att typ 1-diabetes är en autoimmun sjukdom som kan fördröjas med immunbehandling, säger professor Åke Lernmark.

Teplizumab Prevention Study finansierades av National Institute of Health (NIH), främst genom det särskilda diabetesprogrammet, och NIH: s nationella institut för diabetes och matsmältnings- och njursjukdomar (NIDDK), med ytterligare stöd från JDRF, den ledande globala organisationen som finansierar typ 1-diabetes forskning.

*MacroGenics / Provention Bio donerade studiens läkemedel.*



Åke Lernmark

Av: Sara Liedholm  
[www.diabetesportalen.se](http://www.diabetesportalen.se)

Länk till publikationen  
An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902226?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1902226?query=featured_home)

## FAKTA OM TRIALNET

Det största nätverket för kliniska prövningar som någonsin samlats för att hindra utveckling av typ 1-diabetes. TrialNet erbjuder gratis screening för att upptäcka släktingar till personer med typ 1-diabetes i riskzonen, och innovativa kliniska studier som testar sätt att upprätthålla insulinproduktion före och efter diagnos. Det finns också möjlighet att få ett testpaket med posten för att slutföra screening hemma eller ta till ett lokalt labb. För mer information:

<https://www.trialnet.lu.se/>

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
[www.red.Diabetolognytt](http://www.red.Diabetolognytt)

## ADA Report. Njur- och hjärtsvikt är de första kardiovaskulära komplikationerna vid T2DM. 138 000 från Sverige

Första resultat från observationsstudien CaReMe, baserad på registerdata från bland annat Sverige under åren 2007 till 2016, presenterades vid den amerikanska diabeteskongressen, ADA, den 9 juni.

Studien har följt 645 180 personer med typ 2-diabetes som inte tidigare haft etablerad hjärt-kärlsjukdom. Resultatet visar att 17 procent hade utvecklat kardiovaskulära komplikationer vid en uppföljning efter i snitt 4,3 år. För över hälften av dessa personer var kardiorenal sjukdom, det vill säga att njur- och/eller hjärtsvikt, den vanligaste första kardiovaskulära komplikationen.

Resultaten från CaReMe visar att risken för en person med typ 2-diabetes att utveckla hjärtsvikt (26%) som första kardiovaskulära händelse, är dubbelt så vanlig som risken att drabbas av en hjärtinfarkt (13%) (1). Studien bekräftar att kardiorenal sjukdom är en tidig komplikation hos personer med typ 2-diabetes, vilket kompletterar nuvarande kunskap och evidens om förekomsten av tidiga kardiovaskulära händelser hos denna patientgrupp.

– Att bedöma risken för våra personer med typ 2-diabetes är viktigt för val av behandlingsstrategi och behandling och minska komplikationer över tid. Förebyggande åtgärder och förbättrad behandling har minskat risken för komplikationer och död i hjärtinfarkt men hjärtsviktsrisken är ett kvarstående problem för denna patientgrupp, säger Anna Norhammar, docent i kardiologi vid Karolinska Institutet, medförfattare och medlem i den vetenskapliga kommittén för studien CaReMe.

CaReMe visar att utveckling av njursvikt och hjärtsvikt både är de första sjukhuskrävande och de mest allvarliga kardiovaskulära komplikationerna vid typ 2-diabetes. Bland de personer med typ 2-diabetes som utvecklade kardiovaskulär sjukdom (17%) under de drygt fyra åren, var njur- och/eller hjärtsvikt vanligast

(59%) därefter njursvikt (33%) separat, tätt följd av hjärtsvikt (26%). Vidare var stroke första kardiovaskulära händelse hos 18 procent, hjärtinfarkt 13 procent och perifer arteriell sjukdom 10 procent av de som utvecklade en komplikation under uppföljningen.

Resultaten från studien visar även hur respektive första kardiovaskulära händelse påverkar överlevnad, där utveckling av både njur- och hjärtsvikt i kombination var det som mest negativt påverkade överlevnad, följt av hjärtsvikt och därefter njursvikt separat.

Omhändertagande och behandling av typ 2-diabetes syftar till att minska risken för mikro- och makrovaskulära komplikationer, det vill säga skador i små blodkärl i ögon, njurar och nerver, samt de stora blodkärlen i exempelvis hjärtat och hjärnan.

Om CaReMe-studien CaReMe är den första stora internationella observationsstudien i sitt slag, och omfattar över en miljon personer (1 001 554) med typ 2-diabetes. Studien kartlägger förekomsten av kardiovaskulär risk, samt hur respektive första kardiovaskulära händelser påverkar överlevnad hos personer med typ 2-diabetes. Kardiovaskulära komplikationer definierades som kardiorenal sjukdom (det vill säga njursvikt och/eller hjärtsvikt), hjärtinfarkt, stroke, perifer arteriell sjukdom.

Personerna inkluderades från nationella register i Sverige och Norge, hälsovårdsförsäkringsregister i Tyskland (BKK Datapool, Kantar Health & Team Gesundheit) och Japan (Medical Data Vision). Diagnoser identifierades vid slut- och öppenvårdsbesök på sjukhus. Alla data som användes för studien har samlats in

från oidentifierade källor, däribland patientjournaler, försäkringsdatabaser och nationella register.

Analysen som nu presenteras baseras på registerdata från de 645 180 patienter av 1 001 554 (64%) som inte hade någon tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Kardiovaskulära komplikationer utvecklades hos 110 477 (17%) av dessa 645 180 personer. Observationstiden omfattande åren 2007 till 2016, och patienterna hade vid tiden för denna analys följts i snitt 4,3 år (2,9 till 10 års registerdata), vilket motsvarar totalt drygt 2,8 miljoner patientår. Kardiorenal sjukdom, det vill säga njur- och/eller hjärtsvikt, stod för den största andelen av de första kardiovaskulära komplikationerna oavsett land och uppföljningstid: totalt 59 procent för alla länder sammantaget. För respektive land var andelen: Sverige 48 procent, Norge 52 procent, Tyskland 66 procent och Japan 70 procent.

*Forskare vid Uppsala universitet och Karolinska Institutet samarbetar med AstraZeneca kring CaReMe utifrån ett svenskt perspektiv.*

Approval-ID:SE-5253-06-19

Resultaten i sin helhet från denna "Late Breaking Poster Presentations", nu online länk till HELA postern: <http://www.diabetescongressinfo.com/content/dam/website-services/us/277-ada-conference-com/assets/poster2019/poster206.pdf>

137 738 personer med typ 2-diabetes från Sverige som följts 10 år ingår i denna första analys av ny observationsstudie avseende kardiorenal sjukdom

*Pressrelease*

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red.Diabetolognytt



# ADA Report. Dulaglutide (Trulicity®) GLP-1 and CV outcomes in T2DM (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. 12% less MACE. The Lancet

## BACKGROUND

Three different glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes at high cardiovascular risk with high glycaated haemoglobin A1c (HbA1c) concentrations.

We assessed the effect of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide on major adverse cardiovascular events when added to the existing antihyperglycaemic regimens of individuals with type 2 diabetes with and without previous cardiovascular disease and a wide range of glycaemic control.

## METHODS

This multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial was done at 371 sites in 24 countries.

Men and women aged at least 50 years with type 2 diabetes who had either a previous cardiovascular event or cardiovascular risk factors were randomly assigned (1:1) to either weekly subcutaneous injection of dulaglutide (1.5 mg) or placebo.

Randomisation was done by a computer-generated random code with stratification by site. All investigators and participants were masked to treatment assignment. Participants were followed up at least every 6 months for incident cardiovascular and other serious clinical outcomes.

The primary outcome was the first occurrence of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes (including unknown causes), which was assessed in the intention-to-treat population. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01394952.

## FINDINGS

Between Aug 18, 2011, and Aug 14, 2013, 9901 participants (mean age 66.2 years [SD 6.5], median HbA1c

7.2% [IQR 6.6–8.1], 4589 [46.3% women) were enrolled and randomly assigned to receive dulaglutide (n=4949) or placebo (n=4952).

During a median follow-up of 5.4 years (IQR 5.1–5.9), the primary composite outcome occurred in 594 (12.0%) participants at an incidence rate of 2.4 per 100 person-years in the dulaglutide group and in 663 (13.4%) participants at an incidence rate of 2.7 per 100 person-years in the placebo group (hazard ratio [HR] 0.88, 95% CI 0.79–0.99; p=0.026).

All-cause mortality did not differ between groups (536 [10.8%] in the dulaglutide group vs 592 [12.0%] in the placebo group; HR 0.90, 95% CI 0.80–1.01; p=0.067). 2347 (47.4%) participants assigned to dulaglutide reported a gastrointestinal adverse event during follow-up compared with 1687 (34.1%) participants assigned to placebo (p<0.0001).

## INTERPRETATION

Dulaglutide could be considered for the management of glycaemic control in middle-aged and older people with type 2 diabetes with either previous cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.

## EVIDENCE BEFORE THIS STUDY

We searched PubMed for reports published in English between Jan 1, 2010, and March 31, 2019, of double-blind, randomised, placebo-controlled trials that were designed to test the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists on incident cardiovascular events in people with type 2 diabetes. Search terms were “type 2 diabetes”, “GLP1-RA”, “glucagon-like peptide receptor 1 agonist”, “glucagon-like peptide receptor 1 analogue”, “lixisenatide”, “liraglutide”, “semaglutide”, “taspoglutide”, “albiglutide”, “dulaglutide”, “cardio-

vascular disease”, and “randomized controlled trial”.

This search identified five trials that assessed the

- effects of lixisenatide (ELIXA; n=6068),
- albiglutide (Harmony Outcomes; n=9463), liraglutide (LEADER; n=9340),
- semaglutide (SUSTAIN-6; n=3297), or
- long-acting exenatide (EXSCEL; n=14 752) versus placebo on incident cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes whose mean age ranged from 54 years to 64 years and mean glycaated haemoglobin A1c (HbA1c) ranged from 7.7% to 8.8%.

The trials were done in people with previous cardiovascular disease (ELIXA and Harmony Outcomes), or with a prevalence of cardiovascular disease ranging from 73% to 83% (LEADER, SUSTAIN-6, and EXSCEL). Median follow-up durations ranged from 1.6 years to 3.8 years. Trials that reported a reduced hazard ratio (HR) for the primary composite cardiovascular outcome of the first occurrence of non-fatal myocardial infarction or stroke, or death from cardiovascular causes were

- LEADER (HR 0.87, 95% CI 0.78–0.97), SUSTAIN-6 (HR 0.74, 0.58–0.95), and
- Harmony Outcomes (HR 0.78, 0.68–0.90).

These five trials suggested that GLP-1 receptor agonists might only reduce cardiovascular outcomes in people with previous cardiovascular disease. They also were unable to determine the cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists across a wide range of glycaemic control.

## ADDED VALUE OF THIS STUDY

The REWIND trial of 9901 people had a long median follow-up period of 5.4 years, recruited a low proportion of people (31.5%) with previous cardiovascular disease, a high proportion of women (46.3%), and followed people with a mean HbA1c of 7.3%.

Findings showed that weekly injections of the GLP-1 receptor agonist dulaglutide reduced cardiovascular outcomes in both men and women with or without previous cardiovascular disease, and had an effect size similar to that observed in the other GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcomes trials.

## IMPLICATIONS OF ALL THE AVAILABLE EVIDENCE

GLP-1 receptor agonists that have been shown to reduce cardiovascular outcomes should be considered for the management of glycaemic control in people with type 2 diabetes with either previous cardiovascular disease or cardiovascular risk factors.

*From the article*

## INTRODUCTION

Despite the widespread use of many proven cardio protective therapies and a concomitant fall in risk of cardiovascular events<sup>1</sup> during the past 20 years, diabetes continues to increase the risk of death and cardiovascular events by 1.5–2 times.

Although reasons for this higher incidence are debated, the importance of knowing whether glucose-lowering drugs alter these outcomes has justified many large cardiovascular trials in this population. Evidence that three glucagonlike peptide<sup>1</sup> (GLP1) receptor agonists and three sodiumglucose cotransporter (SGLT2) inhibitors reduce cardiovascular events in middleaged and older ( $\geq 50$  years) people with type 2 diabetes and mean glycated haemoglobin A1c (HbA1c) concentrations of 8.0% or more has changed clinical practice guidelines and fuelled debate regarding mechanisms linking dia-

betes to cardiovascular disease.

Dulaglutide is a GLP1 receptor agonist approved for the management of hyperglycaemia in people with type 2 diabetes in many countries. It comprises two modified human GLP1 molecules covalently linked to an IgG4 heavy chain molecule, has a halflife of 5 days, and is administered subcutaneously at weekly doses of 0.75 mg or 1.5 mg.

Evidence that it safely reduces glucose concentration, blood pressure, weight, and albuminuria, and has other actions suggesting possible cardiovascular benefits supported its testing in a large cardiovascular superiority trial. Moreover, the fact that the cardiovascular effects of other GLP1 receptor agonists were being tested in middleaged people with high HbA concentrations and a 4% or higher annual risk of cardiovascular events highlighted higher annual risk of cardiovascular events highlighted the need to test the effect of dulaglutide on cardiovascular events in people with a broader cardiovascular risk and a wider range of glycaemic control.

Thus, the Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) trial was designed to assess whether the addition of dulaglutide to the diabetes medication regimen of middleaged and older people with type 2 diabetes safely reduces the incidence of cardiovascular outcomes compared with placebo

## DISCUSSION

This long duration randomised controlled trial of people with type 2 diabetes and only a 31.5% prevalence of previous cardiovascular disease showed that a weekly injection of 1.5 mg dulaglutide reduced the risk of cardiovascular outcomes compared with placebo, with the KaplanMeier curves starting to diverge within the first year.

Across the three components of the composite primary outcome, the greatest between group difference was seen in the number of nonfatal strokes. In this population of people with a mean duration of type 2 diabetes of 10 years, in whom 25% had a baseli-

ne HbA1c less than 6.6% and 25% had a level more than 8.1%, dulaglutide durably reduced HbA1c by a mean absolute amount of 0.6% more than placebo while not increasing hypoglycaemia.

It also modestly reduced weight, LDL cholesterol, and systolic blood pressure, modestly increased heart rate, and was well tolerated with high adherence.

For every 60 people with type 2 diabetes and additional cardiovascular risk factors who were treated with dulaglutide for a median of 5.4 years versus placebo, one cardiovascular event was prevented. The number needed to treat is 18 for people with a previous cardiovascular event.

The REWIND trial differs from previous cardiovascular outcomes trials with GLP1 receptor agonists in several ways. First, the other trials were designed to show non inferiority to placebo with respect to cardiovascular events, whereas REWIND prospectively tested the hypothesis that dulaglutide was superior.

Second, most of the participants in REWIND did not have previous cardiovascular disease or a previous cardiovascular event. Thus, the average cardiovascular incidence of participants assigned to placebo was 2.7%, which was lower than the annual placebo incidence rates for the same composite outcome of 3.9% or higher in the other trials.

Moreover, the broad inclusion criteria, high proportion of women, and the representativeness of the recruited participants in REWIND suggest that dulaglutide might be effective for both primary and secondary cardiovascular prevention in a high proportion of people with type 2 diabetes.

Third, the 5.4 year median follow-up was much longer than that in the other cardiovascular outcomes trials, in which median followup ranged from 1.5 years to 3.8 years, showing that the cardiovascular benefits of GLP1 receptor agonists extend much longer than previously reported.

Fourth, our trial shows the durability and safety of the effect of dulaglutide on glucose, blood pressure, and

weight, and represents the longest trial of the effect of a GLP1 receptor agonist on these measures. Finally, our findings show that dulaglutide reduces cardiovascular events in people with HbA1c concentrations both within and higher than guideline recommended targets, without increasing weight or the risk of hypoglycaemia, and has effect sizes that are similar to those in the other trials with higher baseline HbA1c concentrations.

Several possibilities could account for the salutary effects of dulaglutide and other GLP1 receptor agonists on cardiovascular outcomes. These include the reduction in HbA1c, LDL cholesterol, blood pressure, and weight.

Emerging evidence also suggests that these drugs might independently improve endothelial function, endothelial cell responses to ischaemia, and platelet function, and might have direct neuroprotective effects. These drugs might also attenuate progression of atherosclerosis, vascular inflammation, and vasoconstriction.

Irrespective of the mechanism, the unique features of this trial add to a growing body of literature describing the cardiovascular effects of GLP1 receptor agonists, and suggest that most middle-aged and older people with type 2 diabetes can achieve cardiovascular benefits with GLP1 receptor agonists such as dulaglutide.

Consistent with the findings from three cardiovascular outcomes trials of other GLP1 receptor agonists, the REWIND trial raises the possibility of a greater effect on stroke than on myocardial infarction.

Although it also raises the possibility of some geographical variation of effect, this variation loses statistical significance after accounting for the seven subgroups that were assessed (for which the Bonferroni-corrected p value for significance is  $<0.05/7$  or  $0.007$ ), and might therefore be a spurious finding.

Finally, the suggestion of a protective effect of dulaglutide on renal outcomes is consistent with the other trials in which renal outcomes were reported, and supports further analyses of these effects. The long-term ef-

fect of dulaglutide on renal outcomes has been assessed in an exploratory analysis, published elsewhere.

Strengths of these findings include the trial's broad and representative inclusion criteria and recruited participants, long follow-up, high retention, measurement of clinically relevant outcomes, and investigator freedom to use any non-GLP1 receptor agonist drug.

Although less than a third of participants had previous cardiovascular disease, the observed cardiovascular effect size is similar to the HR of 0.87 from a meta-analysis of outcome trials of other GLP1 receptor agonists in mainly secondary prevention populations. This observation, and the fact that there was a numerically greater use of proven cardioprotective drugs in the placebo group (which might have diminished the effect size of dulaglutide) further support these findings. The major limitation is the observation that more than 25% of participants were not taking study drug at the time of their last visit. Although this might have also diminished the benefit of allocation to dulaglutide, the observation that participants took study drug for more than 80% of the follow-up time is reassuring.

Our findings show that the addition of dulaglutide to the medical regimen of people with type 2 diabetes and a broad range of glycaemic control reduced a composite of cardiovascular outcomes over a 5-year period.

Moreover, our results suggest that dulaglutide could be added to the management of people with diabetes and additional cardiovascular risk factors to reduce glucose concentrations, minimise hypoglycaemia, reduce weight and blood pressure, and reduce cardiovascular events.

## EDITORIAL THE LANCET

Is it time to REWIND the cardiorenal clock in diabetes?

## COMMENT

Following the regulatory requirements of 2008, randomised trials of glucose-lowering therapies have de-

monstrated safety, and in some cases superiority, with respect to cardiorenal outcomes.

Sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors have been shown to reduce cardiorenal outcomes across a broad spectrum of type 2 diabetes in the presence or absence of established vascular disease, and across a broad range of kidney function.<sup>1</sup> These benefits appear independent of glycaemic control and are mediated through a range of mechanisms including effects on systemic and renal haemodynamics. The greatest cardiovascular benefit is seen for heart failure, with a relative risk reduction of more than 30% observed across the trials. These therapies have also shown kidney protection, decreasing the risks of kidney failure and reduction in kidney function by a third on top of standard of care.

The dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have shown, in patients with established atherosclerotic vascular disease or multiple risk factors, neutrality for major adverse cardiovascular events and composite renal outcomes. Heterogeneity in cardiovascular outcomes has been noted with the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, with some showing superiority for major adverse cardiovascular events, and others neutrality.

From a renal perspective, GLP-1 receptor agonists reduced albuminuria but did not prevent a decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) or end-stage kidney disease. Incretin-based therapies have not consistently affected rates of hospital admission for heart failure, and in some instances, might have worsened this outcome.

In *The Lancet*, Hertzel Gerstein and colleagues report cardiovascular and renal outcomes from the REWIND trial. 9901 individuals (46% women, mean age 66 years) with type 2 diabetes, inadequate glycaemic control, and an eGFR of at least 15 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> were randomly assigned to the GLP-1 receptor agonist dulaglutide (1.5 mg once weekly) or placebo, in addition to baseline medical therapies. More



than two-thirds of the participants were considered to be in the primary cardiovascular prevention with risk factors category; the secondary prevention cohort included patients with atherosclerotic vascular disease with or without history of a cardiovascular event (myocardial infarction or ischaemic stroke).

The primary outcome (the first occurrence of the composite endpoint of non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, or death from cardiovascular causes or unknown causes) occurred in 594 (12.0%) of 4949 participants in the dulaglutide group and in 663 (13.4%) of 4952 participants in the placebo group (hazard ratio [HR] 0.88, 95% CI 0.79–0.99,  $p=0.026$ ), with consistent benefits observed in the primary and secondary prevention cohorts.

The renal composite outcome, which was studied in an exploratory analysis, occurred in 848 (17.1%) participants in the dulaglutide group and in 970 (19.6%) participants in the placebo group (HR 0.85, 95% CI 0.77–0.93,  $p=0.0004$ ).<sup>9</sup> Dulaglutide was associated with a modest reduction in glycated haemoglobin A (HbA1c), bodyweight, and blood pressure, and a small increase in heart rate. There was no imbalance in serious adverse events between groups.

Several features of the REWIND trial deserve mention. Compared with previous studies of GLP-1 receptor agonists, individuals included in the REWIND trial were at a lower risk of cardiovascular events, with an average incidence of major adverse cardiovascular events in the placebo group of 2.7%.

The study enrolled the largest primary prevention cohort as far as we are aware thus far, and showed no heterogeneity in efficacy relative to those with established atherosclerotic vascular disease.

As has been reported in previous GLP-1 receptor agonist trials,<sup>10,11</sup> the absolute risk reduction was higher in patients with atherosclerotic vascular disease compared with those without the condition (number

needed to treat for dulaglutide to prevent one cardiovascular event over 5.4 years was 18 in patients with a previous cardiovascular event and 60 in those with type 2 diabetes and additional cardiovascular risk factors).

The REWIND trial, to our knowledge, had the longest follow-up (5.4 years), highest proportion of women (46%), and lowest baseline median HbA1c (7.2%), as well as showing efficacy over and above excellent background therapy, which, similar to other GLP-1 receptor agonist studies, was independent of baseline glycaemia, duration of diabetes, and weight.

The magnitude of benefit on the composite cardiovascular outcome (12%) was modest, and numerically lower than that seen in the positive GLP-1 receptor agonist studies—namely, LEADER, SUSTAIN-6, and Harmony Outcomes—but consistent with the overall effect size from a meta-analysis of all previous GLP-1 receptor agonist trials.

The primary outcome seemed to be driven largely by a reduction in stroke; a trend that was also observed with semaglutide in SUSTAIN-6.<sup>13</sup> No difference was seen between groups in hospital admission for heart failure.

From a renal perspective, the composite outcome of the first occurrence of new macroalbuminuria, a sustained decline in eGFR of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy was reported on the basis of an exploratory analysis.

The renal benefits are noteworthy, particularly the observation that dulaglutide reduced the risk of eGFR decline when assessed by either a 30%, 40%, or 50% decline in eGFR, with an intriguing suggestion of clearer benefits for the latter two outcomes alone or in combination with end-stage kidney disease.

The magnitude of eGFR preservation (between-group difference of 0.42 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>) was observed as a result of most patients being on an angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin-re-

ceptor blocker, and in the context of a baseline median eGFR of 75 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>, although it appears to be of smaller magnitude than that seen with the SGLT2 inhibitors.

Although mechanisms of action were not studied, the vascular and renal benefits of GLP-1 receptor agonists, mediated independently of HbA1c, blood pressure, and weight changes, are well described.

REWIND also adds to the emerging thesis that human GLP-1 receptor agonists show superiority (versus exendin-4 based agents) in terms of major adverse cardiovascular events. Limitations of the REWIND trial include that about a quarter of the patients were not on study drug at the completion of the study (similar to other studies of GLP-1 receptor agonists in which duration of follow-up was shorter), and the renal outcomes were exploratory and should be studied in further trials.

How do we integrate this growing body of evidence into a treatment approach? Although SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists are recommended in patients with established atherosclerotic vascular disease, we now have evidence from the DECLARE-TIMI 586 and REWIND trials that SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists afford cardiovascular superiority even in primary prevention; with SGLT2 inhibitors preventing heart failure and GLP-1 receptor agonists preventing atherosclerotic events, and both potentially affording renal protection. If we are to reduce the burgeoning pump, pipes, and after complications of diabetes, we will need to overcome clinical inertia, and embrace these disease-modifying therapies early, and preferably in combination.

The REWIND trial makes a strong case in this regard.

*Subodh Verma, C David Mazer,  
Vlado Perkovic*

*From the Lancet*

*Se ledare sid 194*

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red.Diabetolognytt

## ADA Report. CGM accuracy. Intermittent fasting. T2DM cut the pills in two.

Dr. Roy Beck on CGM Accuracy and Use: "The benefit is far exceeding the burden now."

Jaeb Center's Dr. Roy Beck provided a very positive overview of continuous glucose monitor (CGM) options in the US, covering the four available systems: Dexcom's G6, Abbott's FreeStyle Libre, Medtronic's Guardian 3, and Senseonics' Eversense.

We appreciated seeing the system-by-system accuracy stacked up side-by-side. The main takeaway: all four CGMs are pretty comparable on overall accuracy (left side of photo). There were some differences in accuracy of hypoglycemia (right side of photo), with the G6 being the most accurate in this study.

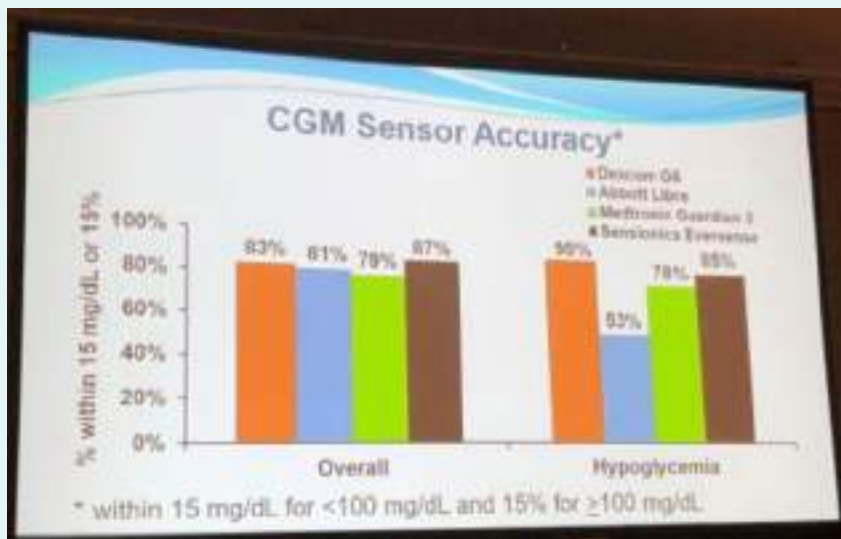
Dr. Beck concluded that CGM is becoming more widespread, and the future will see sensors that are smaller, disposable, and cheaper – facilitating more widespread use, particularly in type 2 diabetes.

### DOES WHEN WE EAT MATTER? EFFECTS OF TIMING ON WEIGHT, METABOLIC RISK FACTORS, AND GLYCEMIC CONTROL

Experts shared the latest data behind intermittent fasting and meal timing. This was one of the most crowded sessions of the day – highlighting the quickly growing interest surrounding meal timing and intermittent fasting!

The experts shared that time-restricted feeding (TRF) – eating in a narrower time period each day, typically within an 8-10 hour window – can improve health. The strongest evidence is from "early TRF", e.g. eating from 8am -6 pm as opposed to 4pm - 2am, because it better aligns eating with the body's circadian rhythm. Early TRF is associated with:

- Decreased hunger or food intake
- Weight loss
- Reduced glucose and insulin levels



- and improving insulin sensitivity
- Lowered blood pressure, and
- Increased fat oxidation (i.e., fat burning)

It was emphasized that TRF can be practiced with or without cutting calories. In addition, benefits are proportional to daily fasting duration; this means even small modifications in one's eating produce results, but a longer fasting time may result in greater health benefits.

Experts stressed, however, that the benefits of changing meal timing do not outweigh the benefits of reducing processed food intake. Dr. Courtney Peterson from University of Alabama at Birmingham stated, "despite the evidence for the benefits of intermittent fasting, I still don't subscribe to the 'you can eat whatever you want' theory." Speak with your healthcare provider if you are interested in time-restricted feeding, as there may be necessary adjustments to your insulin requirements and diabetes medications.

### CUT THE HIGHER DOSE PILLS IN HALF

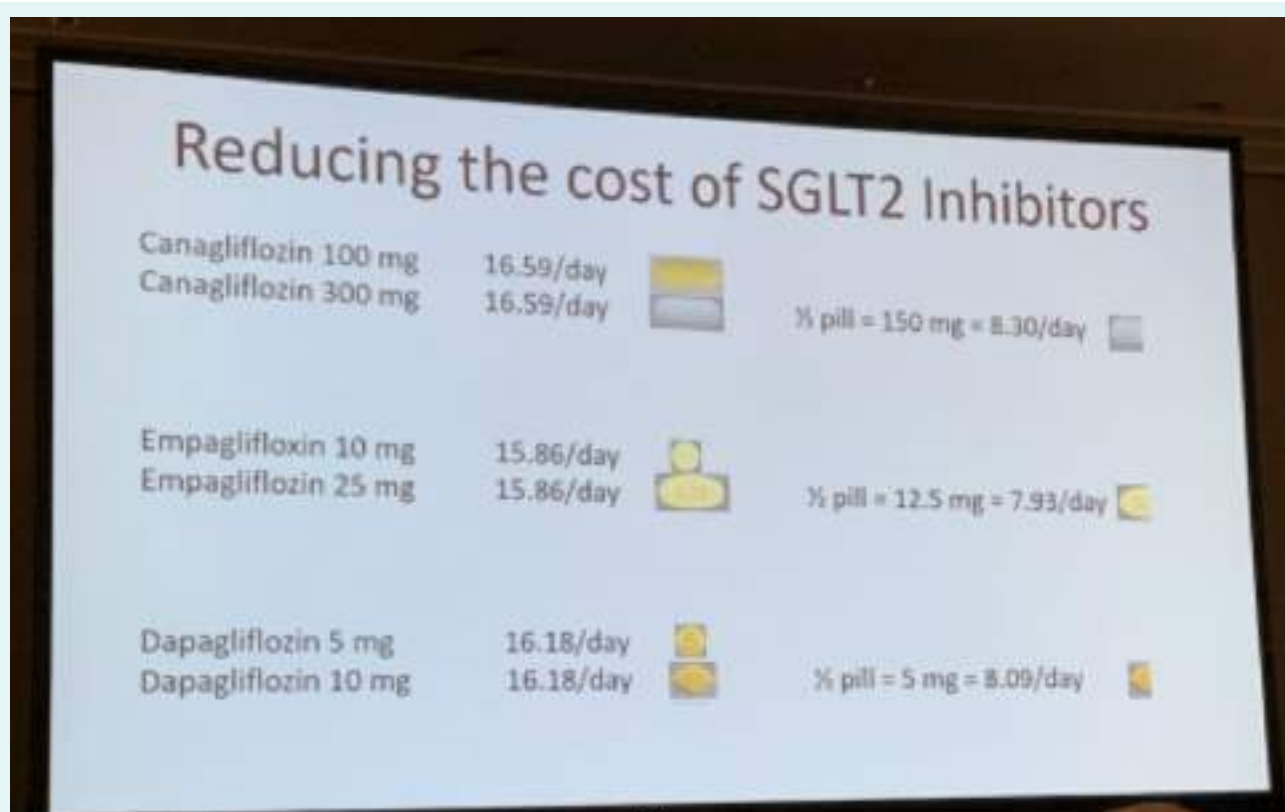
Dr. Jean Francois-Yale from McGill University outlined how, in some instances, healthcare providers might prescribe the higher dose of an SGLT-2 inhibitor (or even a GLP-1

agonist) but tell people with diabetes to cut their dose in half. This leads to a lower copay for people with diabetes, a method that works because the higher and lower doses are the same price.

SGLT-2 inhibitors (eg. Invokana, Farxiga, Jardiance) and GLP-1 agonists (eg. Victoza, Trulicity, Ozempic) have been shown to reduce A1C, improve weight loss, and protect the heart and kidneys in people with type 2 diabetes. Dr. Francois-Yale turned to what is a big hurdle for some people for these types of drugs: cost. He detailed a simple yet novel strategy that he uses in practice that can make a dramatic difference for people with diabetes who are typically receiving the lower dose of the drug: cut high dose pills in half and take them separately. This effectively halves the price of their medication, but people with diabetes still get the dose of medicine they need.

### MEDTRONIC AND DEXCOM HAVE BECOME OFFICIAL TIDE-POOL LOOP PARTNERS!

In new news, Medtronic announced that its Bluetooth-enabled alternate controller enabled (ACE) pump and Guardian Sensor 3 interoperable continuous glucose monitor (iCGM) will be compatible with



the Tidepool Loop automated insulin delivery (AID) app. Medtronic's Bluetooth-enabled ACE pump and Guardian Sensor 3 iCGM are both under development and not yet submitted to FDA. Dexcom has also partnered with Tidepool Loop to integrate its already-available G6 iCGM.

Tidepool Loop will be an automated insulin delivery app for iPhone and Apple Watch that connects to an insulin pump and CGM using Bluetooth and automatically adjusts the user's basal rate with the goal to reduce high and low blood glucose.

Medtronic and Dexcom join Tidepool Loop's first partner, Insulet's Omnipod, leaving just Tandem, Abbott, and Senseonics as US players not yet on board. Tidepool Loop's Medtronic and Dexcom partnerships are a huge step in developing devices that can be used together and increasing the number of options for people with diabetes.

From [www.diatribe.org](http://www.diatribe.org)

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red Diabetologytt





## ADA Report. What value should clinicians place on real-world evidence trial?

The question about real-world evidence is no longer whether data collected during routine clinical processes can be useful, but rather, how can it best be used?

“In recent years we have several examples of large, international comparative effectiveness studies showing that on a global scale you can do useful, methodologically rigorous studies with good-quality data that are truly informative for clinical practice,” said Mikhail Kosiborod, MD, Cardiologist at Saint Luke’s Mid America Heart Institute and Professor of Medicine at the University of Missouri-Kansas City School of Medicine.



Mikhail Kosiborod, MD

“Real-world evidence can also be very informative for policymakers and regulators. There’s enormous interest in the contributions real-world evidence can bring.”

But with that enormous interest comes enormous questions.

“The question turns on what sort of conclusions and inferences clinicians, policymakers, and payers can make based on day-to-day data. It comes down to association versus causation,” said Hertz C. Gerstein MD, MSc, FRCPC, the Population Health Institute Chair in Diabetes



Hertz C. Gerstein, MD, MSc, FRCPC

Research, Director of the Division of Endocrinology and Metabolism, Director of the Diabetes Care and Research Program, and Deputy Director of the



Population Health Research Institute at McMaster University in Hamilton, Ontario, Canada.

“There are good arguments that unless you control conditions of data collection, you can never have confidence that what you are seeing is actually the result of therapy versus something else they happen to be doing at the same time,” he continued. “How much confidence can you have when you see that people who drink diet soda may be heavier than people who don’t drink much diet soda? Is it because people who are heavier tend to drink more diet beverages? Or does diet soda really make them heavier?”

Misconceptions about what real-world evidence can and cannot do abound, Dr. Kosiborod said, and opinions tend to polarize quickly. Clinical trialists sometimes dismiss real-world evidence as being biased and unreliable.

At the same time, clinical trials cannot answer every important clinical question. Trials are too expensive, take too long, and, most importantly, are too selective. It isn’t possible to do a large clinical trial and answer every relevant clinical question.

“If you look at trials of SGLT2 inhibitors, for example, the majority of our real-world patients would not qualify for inclusion,” Dr. Kosiborod

said. “That raises important questions about generalizability. Clinical trials have excellent internal validity, but inclusion and exclusion criteria are frequently quite strict, such that external validity is often questionable. That’s where real-world evidence can be helpful. It can complement clinical trial data in important ways.”

Regulators recognized the limitations of clinical trials years ago and began to require post-marketing studies to evaluate the safety of newly approved therapeutic agents in real-world patient populations. These post-marketing studies are based on voluntary reporting and designed to detect possible safety signals not seen in clinical trials. But they cannot determine whether the detected signals are caused by the therapy or some other factor, Dr. Gerstein said.

“There are a confusing number of conflicting messages saying that real-world data is either good or bad,” Dr. Gerstein said. “It’s not necessarily a black-and-white issue. This debate will help us all to have some clarity as the limitations of clinical trial evidence and real-world evidence as we scrutinize the information we are faced with every day as we care for patients.”

*From ADA Media Room*

Nyhetsinfo 10 juni 2019  
www.red Diabetolognytt

## ADA Report. Vitamin D without effect for prevention of T2DM. D2d trial. N Engl J Med

SAN FRANCISCO — Vitamin D<sub>3</sub> supplementation in people at high risk of developing diabetes but who did not have vitamin D insufficiency does not reduce the chances of developing the disease compared with placebo, the new results of a randomized, placebo-controlled trial show.

The findings from the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) trial were presented here at the American Diabetes Association 2019 Scientific Sessions by Anastassios Pittas, MD, from Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts.

"Our study results did not show a statistically significant benefit for vitamin D in decreasing progression to type 2 diabetes in people who have sufficient levels," he said.

However, he added that "in a post-hoc analysis we did see that vitamin D supplementation potentially had a benefit in those with very low vitamin D levels (20% of the study population was deemed at least vitamin D 'insufficient' as opposed to the remainder who were vitamin D sufficient)."

After 2.5 years of follow-up of over 99% of the participants, no significant difference was found in the development of diabetes between those taking vitamin D supplementation and those on placebo ( $P = .12$ ).

The study was simultaneously published in the New England Journal of Medicine,

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900906?query=recirc\\_curatedRelated\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900906?query=recirc_curatedRelated_article)

*along with an editorial*

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1906815?query=recirc\\_curatedRelated\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1906815?query=recirc_curatedRelated_article)  
Deborah J. Wexler, MD, from Massachusetts General Hospital Diabetes Center and Harvard Medical School, Boston.

Wexler notes that D2d "is the largest" of a number of randomized

controlled trials looking at vitamin D supplementation to prevent progression to type 2 diabetes and, as such, these results are "long-awaited."

But she points out that the findings show that "Any benefit of vitamin D for diabetes prevention, if present, is modest and clearly does not pertain to a vitamin D-sufficient population."

"Whether targeting populations with vitamin D levels below 12 ng/mL, many of whom have additional risk factors for diabetes, would have an effect on beta-cell function and progression to type 2 diabetes remains unresolved."



### TRIAL PARTICIPANTS HAD PRE-DIABETES BUT MOST WERE NOT VITAMIN D INSUFFICIENT

The D2d multicenter trial aimed to test whether vitamin D supplementation reduces the risk of the development of type 2 diabetes among adults at high risk for the disease, ie, those with prediabetes.

The authors note the biological plausibility of vitamin D status influencing risk for type 2 diabetes, highlighting that "both impaired pancreatic beta-cell function and insulin resistance have been reported with

low blood [levels] of 25-hydroxyvitamin D."

They add that observational studies suggest a low blood vitamin D level is associated with diabetes risk, and this is further supported by mechanistic studies showing that vitamin D supplementation improved pancreatic beta-cell function by 40%.

In the study, a total of 2423 participants across 22 US cities were randomized (1211 to the vitamin D group and 1212 to the placebo group) to receive 4000 IU/day of vitamin D or placebo, regardless of baseline serum 25-hydroxyvitamin D level.

The 4000 IU/day dose was selected to balance safety and efficacy and resulted in a large difference in the serum 25-hydroxyvitamin D level between the trial groups in the first 2 years of follow-up.

Participants were required to meet at least two of three glycemic criteria for prediabetes (fasting plasma glucose level, 100-125 mg/dL; plasma glucose level 2 hours after a 75-g oral glucose load, 140-199 mg/dL; and HbA1c, 5.7%-6.4%) with no diagnostic criteria for diabetes.

Researchers specifically designed D2d to include participants at high risk for type 2 diabetes regardless of their vitamin D level.

When the study began, just under 80% of participants had vitamin D levels considered sufficient by US nutritional standards ( $\geq 20$  ng/mL).

A further 17.4% had levels between 12 and 19 ng/mL, so they were not deficient but did not have sufficient levels, while 4.3% of the overall trial participants were vitamin D "deficient" ( $< 12$  ng/mL).

Women comprised 44.8% of participants, mean age was 60 years, and mean BMI was 32.1 kg/m<sup>2</sup>; 33.3% were nonwhite and 9.3% were Hispanic. Participants had a mean HbA1c of 5.9% (48 mmol/mol).

Participants were followed for



new-onset diabetes, with blood tests performed every 6 months for a median of 2.5 years.

The primary outcome was a diagnosis of new-onset diabetes, based on annual glycemic testing of fasting plasma glucose, HbA1c, and 2-hour postload plasma glucose, and semi-annual testing of fasting plasma glucose and HbA1c.

After 2.5 years of follow-up, new-onset diabetes had developed in 293 participants in the vitamin D group and 323 patients in the placebo group (9.4 events and 10.7 events/100 person-years, respectively), Pittas reported.

So no significant difference was found in the development of diabetes between those taking vitamin D supplementation and those taking placebo (hazard ratio [HR], 0.88; 95% CI, 0.75 - 1.04;  $P = .12$ ).

By month 24, the mean serum 25-hydroxyvitamin D level in the vitamin D group was 54.3 ng/mL (from 27.7 ng/mL at baseline) compared with 28.8 ng/mL in the placebo group (from 28.2 ng/mL at baseline).

The incidence of adverse events did not differ significantly between the two groups, including hypercalcemia, a fasting urine calcium-creatinine ratio of more than 0.375, a low estimated glomerular filtration

(eGFR) rate, and nephrolithiasis.

In the vitamin D supplementation group, 135 participants discontinued their pills, 15 started a diabetes medication, and seven started a weight-loss medication, compared with 107, 19 and 10 participants, respectively, in the placebo group.

"We did a per-protocol exploratory analysis to see if, by excluding patients who started medications or took out-of-trial vitamin D supplements above the trial limit of 1000 IU/day, made a difference."

"We found that the primary outcome occurred in 22.0% in the vitamin D group and 25.1% in the placebo group with an HR of 0.84 [95% CI, 0.71 - 1.00]," Pittas explained.

Finally, Pittas noted that in the US population "the proportion of people with vitamin D insufficiency has improved over recent years; however, the proportion with vitamin D deficiency has remained stable, paving the way for further research with existing data."

### EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN THOSE WITH DEFICIENCY UNKNOWN

In her editorial, Wexler remarks that the observed HR of 0.88 for the primary endpoint of the trial does not rule out a modest benefit of vitamin D. A larger and longer trial

might be necessary to show a significant benefit in a vitamin D-sufficient population, she explains.

Wexler goes on to say that the effect might be greater if vitamin D supplementation was given to people who truly have a vitamin D deficiency, in comparison to participants in the D2d trial who largely did not.

In the US, "correlates of vitamin D insufficiency include older age, black, Asian or Hispanic race, and obesity," among other factors.

"Indeed, in the D2d trial, a post hoc analysis of data from the 103 participants with vitamin D deficiency ( $< 12$  ng/mL) showed an HR for [new-onset] diabetes with vitamin D supplementation of 0.38 (95% CI, 0.18 - 0.80)," compared with placebo, she stresses.

But Wexler adds that, overall, in a prespecified subgroup analysis of those who did not have sufficient levels, "the HR in participants with a level [of vitamin D]  $< 20$  ng/mL was essentially the same as that in participants with a 'sufficient' level of  $\geq 20$  ng/mL or higher (0.87 and 0.89, respectively)."

Pittas noted that other large trials from Japan, the United States, and Norway have shown similar HRs to the D2d trial with a range of 0.87 to 0.9.

ADA 2019 Scientific Sessions. Presented June 7, 2019. N Engl J Med. Published online June 7, 2019. Abstract

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900906?query=recirc\\_curatedRelated\\_article](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1900906?query=recirc_curatedRelated_article)

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

Nyhetsinfo 8 juni 2019  
www.red Diabetolognytt



## SGLT Inhibitors for Type 1 Diabetes: Proceed With Extreme Caution. Diabetes Care Editorial

Intensive insulin management is currently the only option for effective treatment of type 1 diabetes. Recent data from the T1D Exchange (T1DX) registry, which comprises leading U.S. diabetes treatment centers, show that despite the widespread availability of insulin analogs and increasing use of insulin pumps and continuous glucose monitoring systems, only about 20% of adult patients achieve the A1C target of <7% (53 mmol/mol) recommended by the American Diabetes Association. It is reasonable to assume that glycemic control of patients receiving care outside of major centers might be even worse. The T1DX registry has also shown that nearly 5% of adult participants experienced one or more episodes of diabetic ketoacidosis (DKA) within the past 12 months, and the Centers for Disease Control and Prevention recently reported a 6.3% annual increase in hospitalization rates for DKA from 2009 to 2014, with highest rates in persons aged <45 years. Moreover, the majority of patients are either overweight or obese, potentially increasing their risk of cardiovascular disease. There is clearly an unmet need for noninsu-

lin adjunctive therapies that improve glycemic control without increasing the risk of hypoglycemia or contributing to weight gain, and it is noteworthy that among nearly 50,000 pediatric and adult participants in the T1DX registry in the U.S. and the Prospective Diabetes Follow-up (DPV) registry in Germany and Austria, two large consortia of diabetes centers, adjuvant medications are being used off-label by 5.4% of participants in T1DX and 1.6% in DPV.

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors block the SGLT2 transporter in the proximal renal tubule resulting in glucosuria and natriuresis and are approved and indicated for type 2 diabetes. Dual SGLT1+2 inhibitors have the additional effect of inhibiting SGLT1 in the gastrointestinal tract, thereby delaying intestinal absorption of glucose and galactose. Owing to their oral route of administration, low risk of hypoglycemia, and proven cardiovascular and renal protection in type 2 diabetes, there is increasing interest in using these drugs for type 1 diabetes. Clinical trials of SGLT2 inhibitors added to intensified insulin therapy in adults with type 1 diabetes

have shown moderate reductions in A1C, glycemic variability, total daily insulin dose, blood pressure, and body weight and increased time in range without an increase in hypoglycemia, accompanied by significant patient-reported benefits. SGLT2 inhibitors, therefore, are a potentially valuable adjunct to insulin therapy for people with type 1 diabetes. In fact, ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor currently available in Japan, Korea, and Thailand, is now approved in Japan for use together with insulin in adults with type 1 diabetes. The dual SGLT1+2 inhibitor sotagliflozin, added to insulin therapy, has similarly shown improvements in A1C, weight loss, and systolic blood pressure and has enabled reductions in total daily insulin dose.

In contrast to these salutary effects, an increase in genital mycotic infections and a dose-dependent increase in the absolute risk of DKA have been reported. Importantly, some patients using these medications off-label and study participants have presented with euglycemic DKA (near-normal or only mildly elevated blood glucose levels), which delayed recognition, diagnosis, and treatment. Under experimental conditions, the rate of ketogenesis is not accelerated after interrupting insulin delivery. The increased risk of DKA appears to be attributable to the failure of patients on SGLT inhibitors to promptly recognize early metabolic decompensation, which occurs at substantially lower than usual glucose levels. Marked hyperglycemia is a typical feature of DKA; its absence, therefore, eliminates a vital alert to patients and clinicians that metabolic decompensation is occurring.

The U.S. Food and Drug Administration's (FDA) Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee recently reviewed a new drug application for the use of sotagliflozin in type 1 diabetes. In the studies



supporting the application, DKA was considered an event of special interest. Study participants received extensive protocol-driven education, strips and meters for ketone screening, and instructions on detecting and treating ketosis. Despite the exclusion of subjects with recent DKA or ketosis and the inclusion of specific steps to detect and manage ketosis, therapy with sotagliflozin increased the relative risk of DKA between 5- and 17-fold, with a number needed to harm per year between 21 and 31 (Table 1). The low incidence of DKA in the placebo control group clearly suggests that the precautions and intervention in the protocol were highly effective in reducing DKA risk in the absence of SGLT inhibitor therapy.

### STATISTICAL COMPARISON OF DKA RISK FOR SOTAGLIFLOZIN VERSUS PLACEBO

To address this important safety concern, an international group of experts has written a Consensus Report that comprehensively reviews the use of SGLT inhibitors in type 1 diabetes and provides detailed recommendations to enhance safety and mitigate the risk of DKA. The recommendations are based on evidence from clinical trials such as those described above and the expertise and experience of the authors using SGLT inhibitors with their patients with type 1 diabetes. Several specific criteria are listed for selecting appropriate patients for SGLT inhibitor therapy. Of these, perhaps the most important is the willingness and ability to follow prescribed regimens for monitoring ketones and responding appropriately to elevated ketone levels, as well as access to a clinician if blood or urine ketone levels are elevated. The authors also list numerous risk factors for DKA associated with SGLT inhibitor therapy, predominantly related to lifestyle and behavioral considerations. Because euglycemic DKA cannot be detected by glucose monitoring, ketone measurement (ideally with a blood ketone meter or urine testing) is absolutely essential. Blood

$\beta$ -hydroxybutyrate  $>0.6$  mmol/L or a trace or greater of ketonuria indicates early ketosis. The Consensus Report recommends ketone measurement whenever there are symptoms consistent with DKA, including malaise, fatigue, nausea, or vomiting. In addition, ketones should be measured with changes in diet, physical activity, or insulin dose and in the event of infection, dehydration, surgery, injury, occlusion of the infusion cannula, pump malfunction, or stress. A major paradigm shift will be necessary to ensure patient safety and mitigate the occurrence of DKA. Both patients and their care providers must learn to replace a "glucose-centric" with a "ketone-centric" approach to metabolic monitoring.

It is instructive to consider the consensus recommendations in light of a recent report describing current ketone monitoring behaviors of adults with type 1 diabetes participating in the T1DX registry. The American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes guidelines advise patients to monitor ketones with any condition leading to a deterioration in glycemic control, and yet ketone monitoring was infrequent when blood glucose was  $>300$  mg/dL for 1 h or more, when participants experienced nausea or vomiting, and when fever was detected. It is evident, therefore, that adherence to the proposed ketone monitoring recommendations for patients using SGLT inhibitors will require robust and continuous patient education and support. The additional cost of a ketone meter and blood or urine ketone test strips must also be considered. Whereas urine ketone strips are relatively inexpensive (\$14.99 for 50 Ketostix Reagent Strips, or about \$0.30 per strip at a major U.S. pharmacy chain), blood ketone strips each cost 5–10 times as much. The authors of the consensus recommendations acknowledge that much of the evidence for DKA risk has been obtained from randomized clinical trials with highly selected patients and that additional research

is needed to evaluate the efficacy and DKA risk of SGLT inhibitors in patients with type 1 diabetes in "real-world" practice.

In several countries with well-developed health care systems, hospitalization rates for DKA are increasing, and while mortality rates for DKA are generally low ( $<1\%$  in the U.K. and U.S.), a report from India indicated that up to 30% of hospitalized DKA cases resulted in death. The risk of DKA is increased in young adults and is strongly associated with A1C levels, with a substantial increase in risk at A1C  $\geq 9\%$  (75 mmol/mol), presumably representing more frequent missed insulin doses and less meticulous self-care and adherence to prescribed treatment. Thus, patients who might benefit most from therapy with SGLT inhibitors are least likely to adhere to the complex safety recommendations required to mitigate DKA risk and would be at highest risk of DKA.

In conclusion, the increase in absolute risk of DKA, even in closely supervised patients participating in clinical trials, raises a serious concern that DKA will be even more common if SGLT inhibitors are used in routine clinical practice by practitioners who do not have the expertise and resources of the clinical trialists to implement the complex recommendations necessary to mitigate risk for DKA. It would be prudent to limit adjunctive use of SGLT inhibitors in type 1 diabetes to specialists well versed in the risks associated with such therapy and who have the requisite resources to educate, train, and support carefully selected patients.

### Article Information

Duality of Interest. No potential conflicts of interest relevant to this article were reported

<http://care.diabetesjournals.org/content/42/6/991>

Nyhetsinfo 8 juni 2019  
www.red Diabetologytt

# Rapport Diabetes och Nutrition

## Internationellt symposium DNSG

Referat från det internationella symposiet om diabetes and nutrition i arrangemang av diabetes and nutrition study group (dmsg), nederländerna 12-15 juni 2019.

Mette Axelsen, docent och universitetlektor, Institutionen för invärtesmedicin och klinisk nutrition, Sahlgrenska Akademien, Göteborgs Universitet.

Nya europeiska riktlinjer för nutritionsbehandling vid diabetes är i danande, och i juni i år hölls det 37:e årliga Internationella Symposiet om Diabetes and Nutrition i arrangemang av Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG). DNSG en underorganisation till European Association for the Study of Diabetes (EASD). Symposiet hölls i det vackra antika klostret ROLDUC i Kerkrade, nära Maastricht, Nederländerna. Symposiet samlar årligen forskare från hela världen, såväl som doktorander, läkare och dietister, för att presentera och diskutera de senaste framstegen inom området nutrition och diabetes på djupet. Mötet omfattar både basal och tillämpad forskning, med särskilt fokus på ämnen av vikt för kommande riktlinjer.

### NUVARANDE KOSTREKOMMENDATIONER TILL PERSON MED PREDIABETES OCH DIABETES I VÄRLDEN

Den första huvudsessionens talare var Jim Mann, Nya Zeeland. Mann inledde med att presentera en översikt över diabeteskostriktlinjer i världen, som hade kompletterats med personliga intervjuer med personer som ingått bland författarna. Samtliga rekommendationer hävdar unisont att kvalitén på kolhydraterna och fett är viktigare än den relativa mängden dem emellan (s.k. energiprocent, E%). Det översätts i rekommendationerna till rekommenderade "hälsosamma livsmedelsgrupper". De flesta personer med (såväl som utan) diabetes har ett intag av animalier (inklusive fett), som är i överkant. De skulle alla få hälsomässiga fördelar av att växla över till mer vegetabilier i sin kost. Likaså äter många för lite fisk, nötter/frön, baljväxter och fullkorn. Det behövs ett ordnat uttåg av livsmedel med hög halt mättat fett och socker, samt fiberfatta livsmedel, och ett ökat intag av de mer hälsosamma alternativen. Raps- och olivolja, nötter och frön, kan med fördel ingå i högre mängder, i utbyte av mättat fett och/eller snabba kolhydrater.

Enligt Jim Mann, hävdar majoriteten av riktlinjerna att forskningsunderlaget är för bräckligt för att ännu kunna ta ställning gällande lågkolhydratkost. Men intresset (populariteten) gällande

kosten hos kliniska utövare, såväl som patienter, är fortfarande stort. De Nederländska rekommendationerna skriver att strikt låg-kolhydratkost kan vara till fördel för vissa patienter, men att det ska användas under särskild medicinsk uppföljning. De brittiska riktlinjerna pläderar att låg-kolhydratkost är effektivt för snabb viktminskning (3-6 månaders sikt), men understryker bristen på effekt på 1-2 års sikt<sup>1</sup>. Den mest positiva slutsatsen dras i de nyaste riktlinjerna från ADA<sup>2</sup>. I dessa finns en skrivelse som lyder att "en reduktion av kolhydrater har bäst evidens för effekt på diabetes". Enligt Jim Mann finns det ingen referens för vad de baserar denna slutsats på. Det finns även en olycklig intressekonflikt i att den som lett arbetet (corresponding author, William Yancy) även arbetar som medicinsk rådgivare i teamet bakom Kostdoktorn ("DietDoctor").

Jim Mann's rekommendation för kommande rekommendationer

- Större diskussion och hänsyn gällande hållbarhet och miljö, som följd av råden.
- Mindre fokus på kost och mer på livsmedel, då en "kost" ute i verkliga livet inte säkert motsvaras av samma kost som i studierna (t.ex. gällande kolhydrat och fettkvalitet). Hur vet man att man äter "medelhavskost"? Är det en pizza? Inte ens experter kan bygga sin mat utifrån "kost". Det är livsmedel som konsumeras.
- Att varje ord vägs noggrant i riktlinjerna, eftersom varje slutsats kan lyftas ut ur sitt sammanhang och användas i "fake news". Exempel: I DietDoctor refereras ADAs nya riktlinjer "landmark diabetes report says low-carb is a top option".
- Att undvika författare med allvarlig intressekonflikt.

Jim Mann fick en fråga från auditoriet: Om fett kommer från växtriket, är då en låg-kolhydratkost acceptabel? Hans svar var; Ja, men de personer som behöver ta till en så drastisk diet är få. Han



underströk även att det är viktigt att ta hänsyn till miljöaspekter, och behandlande personal förstår vilka mekanismer strikt lågkolhydratkost verkar igenom (d.v.s. att det är en uteslutningsdiet).

## **FINNS DET EVIDENS FÖR ATT MINSKA KOLHYDRATINTAGET VID TYPE 2 DIABETES?**

Många kolhydratrika livsmedel visar en beskyddande effekt på kardiometabola variabler<sup>3</sup>. Anne-Marie Aas, Norge, presenterade en systematisk review och metaanalys av hög- versus lågkolhydratkost. Resultaten påvisade en måttlig minskning i HbA1c i tidsspannet 3-6 månader (0.1 mmol/mol), men inte i studier med en duration längre än 6 månader. Vidare förbättrades vare sig vikt, blodtryck eller HDL-kolesterol. Den enda skillnad man fann till fördel för lågkolhydratkost som var bestående var en liten förbättring i triglycerider. Det var ytterst få som klarade att hålla mer strikt lågkolhydratkost. Följsamheten är något bättre till de kosten som ligger närmare 40E%. Tyvärr hade högkolhydratkosterna inte fokus på fiberrika livsmedel, så detta gäller bara jämfört med den typ av kolhydrater som vi äter mycket av idag. Vi kan således inte utesluta att det eventuellt kunde ha varit större hälsomässiga fördelar med fiberrika kolhydrater än att minska det totala kolhydratintaget. Anne-Marie betonar att alla riktlinjer idag säger "one size doesn't fit all". Det är viktigt att se på om kosten är förenligt med ett bra näringsintag, och med livsmedel som vi vet är beskyddande vad gäller den kardiometabola risken.

## **DEBATT OM HÖG- VERSUS LÅGKOLHYDRATKOST**

David Jenkins, Canada, inledde med ett historiskt perspektiv. Han berättade om kostbehandling på 70-talet, en tid när man åt väldigt mycket fett. Behandling med kosten med väldigt lite fett och högt halt kolhydrater gav då lika fantastiska resultat hos patienterna. Det kan hända idag, att vi har så högt intag av bröd, socker osv att vi idag ser bäst effekt av att ta bort kolhydrater, citat "om man nu skulle känna sig tvingad att välja en makronutrient". Emellertid handlar det sannolika om att välja bort det ena eller andra, och byta ut mot mer grönsaker och frukt, för att få ner energiintaget och alla de metabola fördelar, som följer när man minskar i vikt. Fred Brouns kommenterade att det är kvalitén som är avgörande, men om man har inte förmåga att införliva dessa beskyddande livsmedel, så kan det vara kortsiktigt positiva effekter att helt enkelt bara minska snabba, raffinerade kolhydrater.

Jim Mann ställde frågan på sin spets på följande

de vis. Han bad om en handuppräckning efter att ha lagt fram följande: "Antaget de data vi nu har, d.v.s. att vi inte kan se någon skillnad i vikt eller Hb1c mellan olika kolhydratnivåer:

– Är vi villiga att ge en bred rekommendation för personer med typ-2 diabetes, alltså som täcker majoriteten av patienter, av en kost som kan ge SAMMA effekt som högkolhydratkost (med snabba kolhydrater), trots dess brist på "safety information long term" och dess potentiellt negativa effekt på hållbarhet och miljö?"

Stor majoritet för ett "nej"! Många la ner sin röst. Två personer (av ca 100) sa ja till förslaget.

## **KOLHYDRATER, PROTEIN OCH FYSISK AKTIVITET VID DIABETESPREVENTION**

Det svåraste med viktnedgång ofta är att bibehålla viktnedgången. I en tidigare studie (Diogenes studien) sågs ett minskat vikt-recidiv (återhämtning av vikt) för de patienter som randomiserats till en kost med lägre glykemiskt index, och ökad proteinhalt i utbyte mot snabba kolhydrater. Fysisk aktivitet är ytterligare en evidensbaserad metod för att bibehålla en viktnedgång. På denna konferens presenterade Anne Raben, Danmark, data från en ny studie på detta koncept. Denna gång för att studera om glykemiskt index och proteinhalten i kosten har betydelse även inom diabetesprevention. Studien, PREVIEW (Prevention of Diabetes through Lifestyle Intervention and Population Studies in Europe and around the World) var ett projekt med 15 partners, och var EU-finansierat. Det var 9 deltagande center. Uppföljning varade i 3 år. Den initiala behandlingen var pulverdiet, och 80% uppnådde mer eller lika med 8% viktförlust. Efter den initiala viktreduktionen jämfördes två olika kosten: 25 vs 15 E% protein, 45 vs 55 E% kolhydrater. Det fanns även en arm som jämförde hög versus måttlig fysisk aktivitet. Ingen skillnad mellan kosten på diabetesincidens kunde ses. Heller ingen skillnad mellan hög och måttlig fysisk aktivitet på diabetesincidens. Studien hade dock mycket liten power: Det var bara hälften så många som insjuknade i diabetes, jämfört med vad man sett i tidigare studier. Ett problem kan ha varit att båda grupper behandlades så ambitiöst. Det fanns ingen obehandlad kontrollgrupp. Man såg heller ingen skillnad i kroppsvikt efter 3 år mellan hög glykemisk belastning och låg. Hälften av alla, i båda grupper, behöll en viktförlust på 5% efter 3 år. Resultat: Små men statistiskt säkerställda skillnader i

- Glykemiskt index, på 4,0 units (54 vs 51)
- Kolhydratintag (158 g vs 170 g kolhydrater)
- Protein (85 vs 75 gram)



Anne-Marie Aas, Medicinska Fakulteten, Oslo Universitet, tillsammans med ordföranden för DNSG, Ulf Risérus, forskare vid Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, klinisk nutrition och metabolism, Uppsala Universitet.

Andreas Pfeiffer presenterade data som visade att en ökad proteinhalt kan minska mängden leverfett och ha en positiv påverkan på insulinkänsligheten. Nivån på den mängd som rekommenderas kommer dock sannolikt inte att vara motiverad att vara högre än i nuvarande rekommendationer, men det kan komma fram mer om specifika aminosyror, som kan ha terapeutisk effekt.

#### MÅLTIDSRYTM

Det har varit svårt att förklara varför personer som äter frukost har bättre viktkontroll, ty de som äter frukost har även många andra hälsosamma vanor. James Betts, UK, presenterade randomiserade kontrollerade studier från sitt lab. Deras metod är strikt kontrollerade måtidsstudier på ca 6 veckor. Axplock från resultaten:

- Minskning i energiintag på 300 kcal mindre i den gruppen hoppade över frukost. De kompenserade inte för bortfallet i energi under resterande måltider under dagen.
- Frukostgruppen blev mer fysiskt aktiva. Kompenserar för en del av den extra energi som frukosten medförde.
- Att hoppa över frukosten till en större glukosvariabilitet jämfört med de som var frukostätare (40% jämfört med 14%) enligt en studie av Betts et al med CGM.

### MÅLTIDSMÖNSTER OCH SAMMAN-SÄTTNING PÅ MELLANMÅL

I England söker man efter bättre alternativ för snacks, i samband med den tilltagande fetmaprevalensen som ses i alla åldrar. Wendy Hall, UK, presenterade data från the ATTIS study, som visade att ett utbyte (4 portioner per dag) från snabba kolhydrater (bullar, muffins osv) till snack baserade på nötter, gav oförändrad vikt men förbättring i blodfetter med nötter.

Mireille Serilie, Nederländerna redogjorde för en 6 veckors studie, som visade att småätande av både socker och fett-rika mellanmål ökade leverförfettningen och minskade insulinkänsligheten oberoende av viktökning, jämfört med att äta socker eller fett tillsammans med huvudmåltiderna. Det tycks även vara bättre att äta en större frukost. En nyhet var att Dopamin i hjärnan påverkar insulinkänsligheten positivt. När majoriteten av kalorierna intogs på morgonen hos insulinresistenta män, sågs fler dopamintransportörer i hjärnan. Detta var även associerat med minskad leverförfettning. Mekanismen är ännu oklar.

### MJÖLKPRODUKTER OCH KARDIOVASKULÄR HÄLSA

Det finns en hypotes som rör mjölksocker och dess potentiellt negativa effekt på hjärt- och kärlhälsa. Mjölkssocker, laktos, är en di-sackarid som består av en molekyl glukos och en molekyl galaktos. Det specifika sockret i mjölk är således galaktos, och hypotesen kalla "Galaktos hypotesen". Fredrik Rosqvist, Sverige, presenterade på kongressen ny forskning gällande galaktos och hjärt-kärlhälsa. Djurstudier har visat att galaktos tycks kunna inducera oxidativ stress och inflammation. Det finns även observationella data, som stödjer detta, men de har stora brister i studiedesign (exempelvis att grad av oxidativ stress var uppmätt 6 år efter att man införskaffat kostintagsdata). Vidare har människan en stor endogen (egen) produktion av galaktos, så att exkludera det från kosten är ganska meningslöst. Rosqvist sammanfattade ett brett spektrum av studier med att mjölk och mjölksocker tycks "neutralt" i termer av hjärt- och

kärlhälsa och att det sannolikt är obefogat att söka minska mängden laktos.

### FRUKT OCH FRUKTJUICE

I Europa, konsumerar hälften åtminstone 1 portion frukt per dag. Jordi Salas Salvados, Spanien, presenterade nya data från PREDIMED studien, om frukt och kardiometabol hälsa. I PREDIMED Plus study ingick 6000 personer (varav <20% med diabetes). Data visade att

- Mer än 3 frukter per dag var associerat med lägre blodglukos, triglycerider, midjemått
- 1-5 "servings" av fruktjuice är beskyddande mot metabola syndromet, medan >5 portioner är associerat med ökad risk.

Föreläsarens slutsatser var: Frukt är bra. Kan man inte få tag i en frukt eller har dåliga tänder, så är ett litet glas juice bättre än inget. Fruktjuice ska inte användas som "törstsläckare". Juice ska drickas som champagne, sakta i samma volym som champagneglas. Smoothies på frukt (och ev grönsaker) kan vara riktigt bra alternativ om man gör dem själv, med yoghurt eller sojamjölk, och tillsätter chiafrön eller krossade linfrön.

David Jenkins, Canada, var positiv till att både frukt, fruktjuice och torkad frukt kan ingå i diabeteskosten. Han visade att det är en myt att hel frukt har lägre GI än fruktjuice. Skillnaden ligger i mängden man får i sig, om man äter frukten hel, jämfört med färdigpressad. Han visade även att torkad frukt inte ger någon effekt på metabola variabler (t.ex. blodtryck och glukos). Utbyte mot annan stärkelse (t.ex. frukostflingor) mot torkad frukt (ad-libitum) ger däremot förbättrat HbA1c.

John Sievenpiper, Canada, presenterade evidens som visar att frukt och fruktjuice i rätt mängd har en beskyddande effekt vad gäller CVD och diabetesinsjuknande vid intag inom rekommendationen. En ny opublicerad metaanalys, på personer fria från CVD vid baseline, visade en signifikant beskyddande effekt av frukt.

- 3-8% reduktion i CVD per ökning med 1 portion frukt.
- Platå i reduktionen vid ett intag av > 5 portioner frukt.

Föreläsaren var inte enig med IDF, som enligt vad de sa, år 2015 rekommenderade att man bör vara försiktig med fruktjuice till personer med diabetes.

### ÄR VI PÅ VÄG MOT PERSONALIZED NUTRITION?

Det är bara en 40 procentig korrelation mellan kolhydratmängd och blodglukosrespons enligt vissa data. Några forskare på konferensen presenterade metoder för att kunna ge mer personliga kostråd i



framtiden. Möjligen kan man få en bättre prediktion om man fastställer en individs tarmgenom. Det finns ännu många metodologiska problem i denna gren av forskningen, men det är ett spännande fält att följa. Ellen Baack, Nederländerna, diskuterade att följande faktorer är "personliga": Grad av insulinresistens, nedsatt insulinproduktion, och var i diabetesförloppet en person befinner sig (IGT, diabetes, diabetesduration). Hos Ellen Baack och medarbetare har de därför tagit fram en OGTT-modell där man tar glukos och insulinprov var 30 minut. Man har därefter definierat de som är i den sämsta kvintilen för HOMA tid 0 till 30 för leverinsulinresistenta, och de som är i den sämsta kvintilen för HOMA tid 90 till 120 minuter för muskelinsulinresistenta. Vissa personer har båda tillstånden. Deras studier visar att:

- Muskelinsulinresistenta svarar bäst på medelhavskost
- Leverinsulinresistenta svarar bäst på högkolhydratkost.
- Muskelinsulinresistenta har försämrad lipidoxidation, en förändring som tros leda till ökad inlagring av fett som ceramider och diacylglycerol, försämrad insulinsignallering och insulinresistens.
- Mättat fett, men inte omättat, leder till dysfunktionell lipidoxidation hos muskelinsulinresistenta, men inte hos leverinsulinresistenta.

Helene Roche, Irland, är lipidforskare och presenterade att omättade fetter pro-adipogena, alltså stimulerar bildning av nya små adipocyter från preadipocyter. Detta är något som satts i samband med förbättrad insulinkänslighet. De har funnit den gen som utgör kopplingen mellan fettkvalitet och adipocytbildning: NLRP3 inflammasome. Vissa personer kan möjligen äta mycket mättat fett utan negativa konsekvenser. De gener som här beskrevs finns emellertid hos 85% av befolkningen, och så lite som 1% ökning i mättat fett leder till försämrad insulinkänslighet. Inflammationsassocierade SNIPs kan påverkas av intaget av mättat fett, och såtillvida ha stor betydelse för både prevention och behandling av typ-2 diabetes. Detta behöver dock bekräftas i prospektiva uppföljningsstudier.

## AVSLUTANDE PERSONLIG REFLEKTION PÅ KONFERENSEN

Personligen anländer jag lagom till en fika inför denna konferens. Jag kommer i samspråk med en holländsk läkare, som – för mig – omedelbart sätter sökljuset på den största diskussionspunkt under detta symposium. Läkaren annonserar att han själv har prediabetes, som han kurerar med strikt lågkolhydratkost. På denna konferens får han dock be om en specialtallrik för att slippa bröd. Lågkolhydratkostalternativen lyser med sin frånvaro. Tänk att denna diskussion fortfarande är så dominerande i kliniken. Jag tror vi gick ifrån konferensen, allesammans, opåverkade i vårt tidigare ställningstagande gällande kolhydrater och fett (lågkolhydratkost). Hur är det möjligt att se samma data, men i så olika ljus?

Det pågår upp till 100 studier för närvarande på lågkolhydratkost, så vi får vara beredda på att evidensen kan komma att stärkas, antingen för eller emot lågkolhydratkost. Tills vidare är de svenska rekommendationerna<sup>4</sup> väl i linje med de internationella riktlinjer som här presenterades.

Jag noterade att data gällande måltidsrytm visar att det är en fördel för att minska energiintaget, att minska "ätfönstret". Dock vill jag föreslå att detta vägs emot blodglukoskontroll hos personer med diabetes. Om viktminskning är något som eftersträvas så är det troligen bättre (om än svårare) att behålla sina måltider men minska lite på mängden energi i varje måltid.

Avslutningsvis är det positivt att vi har börjat uppmärksamma individen, inom personalized nutrition, d.v.s. inte bara ser på genomsnitt. Som Anne-Marie Aas sa: "one size doesn't fit all". Det vore bra om vi hade mer som stöd för att individualisera våra råd. Oaktat om vi kommer att ge kostråd utifrån en genkarta eller ej i framtiden, så är jag övertygad om att denna forskning kommer att bidra med många viktiga pusselbitar som kan komma patienten till gagn

på sikt. Jag hoppas att ni har haft lika mycket glädje som jag av denna uppdatering!



## Referenser

1. Dyson PA, Twenefour D, Breen C, Duncan A, Elvin E, Goff L, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. *Diabet Med*. 2018;35(5):541-7.
2. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019;42(5):731-54.
3. Micha R, Penalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA*. 2017;317(9):912-24.
4. Kost vid diabetes - en vägledning till hälso- och sjukvården. Socialstyrelsen. 2011.

# Insändare BMJ studie om HbA1c barn-ungdomar kritiseras

Målet att HbA1c fortsatt bör vara 48 mmol/mol eller lägre är välgrundat och kvarstår. Svenska Barndiabetes-riktlinjer ligger kvar.

För två år sedan sänkte Barnläkarför-  
eningens delförening för endokrinologi  
och diabetes HbA1c-målet för barn  
med typ 1 diabetes till 48 mmol/mol  
på gruppnivå i enlighet med NICE  
guidelines. NICE guidelines bygger på  
en omfattande genomgång av interna-  
tionell forskning. Detta beslut kritise-  
ras nu av Lind et al i en uppmärksam-  
mad artikel i BMJ open access. Målet  
att HbA1c fortsatt bör vara 48 mmol/  
mol eller lägre är välgrundat och bör  
därför kvarstå.

Lind et al har studerat data från de  
svenska kvalitetsregisterna för diabe-  
tesvård, barndiabetesregistret SWE-  
DIABKIDS och vuxendiabetesre-  
gistret NDR. De har analyserat data  
på personer med typ 1 diabetes med  
upp till 20 års sjukdomshistoria. Lind  
et al ser ingen signifikant skillnad i  
komplikationsrisk hos personer som  
under upp till 20 år haft HbA1c under  
48 mmol/mol jämfört med de som  
haft HbA1c 48-53 mmol/mol. Utifrån  
denna studie argumenterar nu artikel-  
författarna för att HbA1c-målet vid  
insulinbehandling av barn med typ 1  
diabetes skall höjas.

Lind menar att riskreduktionen un-  
der 48 mmol/mol ej är studerad med  
god vetenskaplig metod tidigare. Detta  
beskrevs dock redan på 90-talet. Den  
stora studien DCCT från 1993 visade  
att det är större riskreduktion att sänka  
HbA1c från 70 till 65 än att sänka från  
53 till 48. Så den förväntade skillna-  
den i nytta med att ha målet 48 jäm-

fört med 52 är inte extremt stor. Det  
fanns 136 patienter med HbA1c under  
48 mmol/mol i DCCT-studien. Jäm-  
fört med 53 mmol/mol var deras risk  
för utveckling av retinopati 27% lägre:  
8% risk jämfört med 11% (fig 1 och  
2) (DCCT Research Group). Sett på  
tillräckligt lång sikt, eftersom många  
av dagens barn med typ 1 diabetes  
förväntas på sikt ska bli äldre och äld-  
re-äldre "(85-plussare)", kan den acku-  
mulerade riskskillnaden dock tänkas  
påverka hälsan. I artikeln av Lind et  
al saknas analys av data från personer  
med längre duration är 20 år vilket är  
en tydlig begränsning i studien.

I DCCT-studien drogs slutsat-  
sen: "For each 10% reduction in  
HbA1c, such as from 9 to 8.1% or  
from 7 to 6.3, there was a constant  
39% reduction in risk." och "We se-  
arched for evidence of a significant  
change point or a threshold for mi-  
croalbuminuria and sustained re-  
tinopathy over the range of HbA1c  
from 6.0 to 9.9% in increments of  
0.1%, and found none." Således  
finns resultat från en randomiserad  
studie som klart visar att frekvensen  
komplikationer minskar ända ner  
till 42-48 mmol/mol (DCCT Re-  
search Group). Den klassiska DC-  
CT-studien från 1993 hade målet  
42 mmol/mol, men man uppnådde  
ett medelvärde på 52 i intensivgrup-  
pen, dvs på gruppnivå uppnår man  
ett HbA1c-värde som ligger över

målvärdet. Detta fenomen är även  
känt från andra studier (Hanberger,  
Swift), och var bidragande när både  
NICE (England) och Sverige satte  
målvärdet 48 mmol/mol (vuxna och  
barn i England, barn i Sverige). Mål  
på gruppnivå är dock inte detsamma  
som mål på individnivå.

Om man inte ser någon skillnad i  
komplikationsrisk för behandlingsnivå  
A jämfört med behandlingsnivå B kan  
det tänkas bero på att det inte är någon  
skillnad. Det kan också tänkas bero på  
bristande power i studien, vilket i sin  
tur kan tänkas bero på för få deltaga-  
re, för kort uppföljningstid eller för få  
komplikationer. Tex bygger data om  
personer med mer än 20 års duration,  
tillgängliga data om njurpåverkan och  
HbA1c <48 mmol/mol, på endast 8  
(åtta) individer. Det hade behövt pre-  
senteras en poweranalys i artikeln.  
Konfidensintervallen indikerar att stu-  
dien är för liten för sitt syfte.

Författarna anser att HbA1c –må-  
let ≤48 mmol/mol är satt för lågt och  
att det baserat på resultat från studien  
bör höjas. Se intervjun i [www.lakemedelsvarlden.se](http://www.lakemedelsvarlden.se).

Lind et al inkluderade patienter  
med upp till 5 års diabetesduration  
vid första uppgift i registren. Detta är  
en felkälla eftersom vi vet att en snabb  
sänkning av ett högt HbA1c kan för-  
värra en retinopati, och vi vet inte om  
en del patienter i studien har gjort just  
detta, dvs fått en tidig retinopati som  
medfört en stark motivation till sänkt  
HbA1c till under 48 redan innan de  
kom in i studien. För att kunna dra  
säkra slutsatser bör detaljer i sjukhis-  
torien för dessa patienter granskas. Pa-  
tienter med annan typ av diabetes kan  
felaktigt ha fått diagnosen typ 1 dia-  
betes, till exempel typ 2 diabetes som  
tidigt kan få komplikationer.

Vi delar författarnas uppfattning  
att det är viktigt att barn med diabetes  
har god livskvalitet, både på kort och

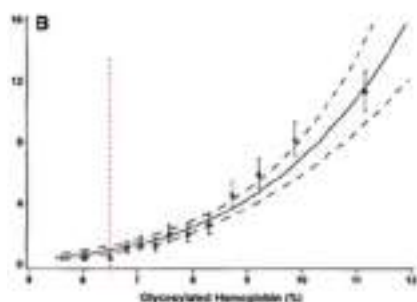


Fig 1. Retinopati per 100 patientår på y-axeln, HbA1c på x-axeln. 6% = 42 mmol/mol, 6,5% = 48 och 7% = 52,5 mmol/mol.

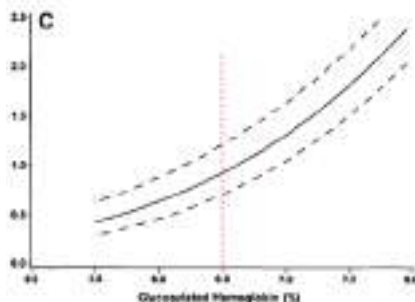


Fig 2: Samma data som fig 1 men uppförstorat i det låga HbA1c-området

lång sikt, och att en låg förekomst av hypoglykémier (låga blodsocker) är angeläget.

Forskning (Karges, Haynes) visar, att det med modern diabetesbehandling är möjligt att uppnå ett lägre medelblodsocker (HbA1c) utan att risken för hypoglykémier ökar. Sambandet mellan lägre HbA1c och ökad risk för hypoglykémier fanns på 90-talet men har minskats kraftigt under senare år. I studien blandar Lind et al data från 90-talet med modernare data. Man kan därför inte uttala sig om risken för allvarliga hypoglykémier med dagens behandling utifrån dessa data – och inte heller analysera data för hela perioden gemensamt. Linds beskrivning av risken för allvarliga hypoglykémier kopplat till lägre HbA1c är inte relevant för dagens behandlingssituation när alla barn med diabetes har

tillgång till någon form av kontinuerlig glukosmätning och minst 90-95% använder sig av denna möjlighet. Enligt barndiabetesregistret (SWEDIAB-KIDS) har frekvensen svåra hypoglykémier snarare minskat samtidigt som medel-HbA1c har gått ner.

Självklart skall HbA1c-målet alltid individualiseras, och även ett HbA1c på 50 mmol/mol är ett lågt värde som förväntas medföra en relativt liten komplikationsrisk. Som Lind et al påpekar bör man se till helheten för varje barn och tillsammans med barnet och dess familj komma fram till vilket individuellt mål, som kan vara rimligt utan att arbetsbelastningen blir för hög och sömnen för påverkad. På gruppnivå bör dock rekommendationen om mål HbA1c 48 mmol/mol eller lägre kvarstå.

För Redaktionen för Nationella riktlinjer och för Swediabkids styrgrupp

Annelie Carlsson, Gun Forsander, Anna-Lena Fureman, Lena Hanberger, Ragnar Hanås, Anna Olivecrona, Auste Pundziute-Lyckå, Ulf Samuelsson, Frida Sundberg, Stefan Särnblad, Karin Åkesson och Eva Örtqvist.

Corresponding author: Ragnar Hanås, överläkare och docent, Sahlgrenska Akademien, Institutionen för kliniska vetenskaper, Göteborgs Universitet och Barn- och Ungdomskliniken, NU-sjukvården, Uddevalla Sjukhus, ragnar.hanas@vgregion.se

#### Referenser

1. DCCT Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45(10):1289-98.
2. Swift PG et al Hvidoere Study Group on Childhood D. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere childhood diabetes study group centre differences study 2005. *Pediatric Diabetes* 2010;11:271-8.
3. Hanberger L, Samuelsson U, Bertero C, Ludvigsson J. The influence of structure, process, and policy on HbA1c levels in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2012;96:331-8.
4. Karges B et al for the DPV Initiative. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2015. doi: 10.1111/pedi.12348
5. Haynes A et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes*. 2017;18:643– 650. <https://doi.org/10.1111/pedi.12477>

## Forskare vill ändra gräns för blodsocker

Det svenska målvärdet för blodsockerkontrollen HbA1c hos barn och ungdomar med diabetes typ 1 är onödigt lågt sagt, enligt en aktuell forskningsstudie, skriver nyhetsbyrån Helene Wallskär, [www.lakemedelsvarlden.se](http://www.lakemedelsvarlden.se)

Forskare vid Göteborgs och Linköpings universitet har kartlagt kopplingen mellan blodsockernivå och ögon- och njurskador vid diabetes typ 1. Forskarna följde med hjälp av diabetesregistren drygt 10 000 barn och vuxna med diabetes typ 1 i årtia till tjugo år. Studien har publicerats 28/8 i *British medical journal*.

En slutsats av studien är att det målvärde för blodsockret som den svenska diabetesvården tillämpar för barn med diabetes typ 1 är oomtvärat lågt.

– Jag tycker det är viktigt att vår studie beaktas när värden sätter målvärden för barn med diabetes typ 1, både i Sverige och internationellt, säger studiens författare Marcus Lind, professor i diabetologi vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet och överläkare vid NU-sjukvården i Uddevalla.

#### ENTYDIGA SVAR SAKNAS

Ett av de viktigaste syftena med behandlingen av diabetes typ 1 är just att förebygga framtida skador på blodkärl, nerver och andra organ som ögon, njurar och hjärta. Därför mäts blodsockret fortlöpande och nivån justeras vid behov med hjälp av insulin, diet och fysisk aktivitet. Allt för att hålla blodsockret på en nivå som minimerar risken för organskador.

Ett problem är dock att forskningen hittills inte har gett något entydigt svar på var gränsen går för vad som är en riskabel blodsockernivå. Olika gränsvärden tillämpas i olika länder och det saknas internationell konsensus.

– Det råder en brist på studier och de studier som finns har tolkats på olika sätt, säger Marcus Lind.

De svenska forskarna har analyserat vilka skaderisker som finns vid olika nivåer av så kallat långtidsblodsocker, det vill säga det genomsnittliga blodsockret under två-tre månader. Långtidsblodsockret mäts med markören HbA1c.

I den svenska diabetesvården är målsättningen att vuxna med diabetes typ 1 ska ha HbA1c på 52 mmol/mol eller lägre, och barn 47 mmol/mol eller lägre. Målvärdet för barn finns i riktlinjer från Svenska barnläkarföreningens delförening för delförening för endokrinologi och diabetes.

[http://endodiab.barnlakarföreningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/VP\\_2016\\_Kap8-Uppf-Glucoskontroll.pdf](http://endodiab.barnlakarföreningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/03/VP_2016_Kap8-Uppf-Glucoskontroll.pdf)  
På andra håll i världen ligger riktvärdena på mellan 48 och 58 och är tvärtemot de svenska rekommendationerna ofta högre för barn än vuxna.

#### INGET STÖD FÖR BARNGRÄNSEN

Resultatet av den aktuella svenska studien ger stöd för det svenska vuxengränsvärdet. I sin analys såg forskarna att högre långtidsblodsocker än 52 mmol/mol ökade risken för att drabbas av förändringar i ögonen och på njurarna.

Men däremot hittade forskarna inget stöd för det lägre målvärdet som tillämpas för barn. Skaderisken sjönk inte ytterligare på den nivån.

– Vi såg inga ytterligare vinster med värden under 48. Dessutom hade personer med så lågt HbA1c en något ökad risk för svår hypoglykemi, för lågt blodsocker, som bland annat kan leda till medvetlöshet, säger Marcus Lind.

Han gjorde studien tillsammans med Johnny Ludvigsson, senior professor i pediatrik vid

Linköpings universitet med barndiabetes som specialområde.

– Vår studie är viktig eftersom det behövs ökad kunskap om sambandet mellan blodsockernivå och risk. Värden, samhället, patienter och föräldrar använder stora resurser för att nå en viss blodsockernivå och målvärdena bör vara så väl underbyggda som möjligt, säger Johnny Ludvigsson.

#### VILL LUGNA PATIENTER OCH FÖRÄLDRA

– Många barn, tonåringar och deras föräldrar kämpar intensivt för att nå det låga HbA1c som är dagens målvärde. Det kan handla om extra glukosmonitorering, att väcka barnet flera gånger per natt och att dag efter dag noga anpassa diet och fysisk aktivitet. För vissa utan att ändå lyckas nå målet. Det kan bli extremt betungande, säger Johnny Ludvigsson.

Han hoppas att den aktuella studien ska få många patienter och föräldrar att känna sig lite lugnare och att värden ska anpassa sitt budskap.

– Blodsockernivån måste inte till varje pris pressas ned till dagens målvärde, att ligga under 53 tycks räcka för att förebygga skador. Det är viktigt att patienten kan leva ett rimligt liv med sin diabetes i stället för att leva för sin diabetes, säger han.

– Samtidigt behöver vi fortsätta att studera sambanden mellan blodsocker och skador eftersom behandlingarna och monitoreringen hela tiden utvecklas. I den forskningen är det viktigt att även inkludera livskvaliteten för patienter och anhöriga.

De båda forskarna hoppas nu att deras resultat ska leda till en omprövning av rekommendationerna i de gällande riktlinjerna.

Nyhetsinfo 190909  
[www.redDiabetologNytt](http://www.redDiabetologNytt)



# Kvalitetsmålet för HbA1c

## – Sverige är bäst i världen

HbA1c har länge varit en av hörnpelarna i uppföljningen av diabetessjukdomen. Men testet är inte urgammalt. Det var först på 1970-talet som det blev klarlagt att glukos i blod binds till hemoglobin, s.k. glykering, och att graden av glykering speglade graden av glykemi vid diabetes. Under 1980-talet utvecklades olika mätmetoder, bl a den svenska Mono S-metoden, för att mäta HbA1c. Samtidigt startades studier för att undersöka värdet av att följa HbA1c vid diabetes. Efter 10 år kunde resultaten av de första studierna publiceras, och det stod då klart att HbA1c-värdet var både en prognostisk och påverkbar faktor för kommande utveckling av diabeteskomplikationer.

Diabetesvården i Sverige började tidigt använda HbA1c. Vår diabetesvård var dessutom mycket tidig med att sätta upp kvalitetsmål för hur tillförlitliga HbA1c-resultaten skulle vara. Vid den här tiden varierade fortfarande HbA1c-resultaten beroende på vilket laboratorium som analyserade proverna. 1997 ställde sig Svensk förening för diabetologi, Svensk förening för klinisk kemi, Svenska barnläkarföreningens sektion för diabetologi och endokrinologi, Svensk förening för allmänmedicin, Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård och Svenska diabetesförbundet bakom ett unikt och konkret kvalitetsmål. Målet var i första hand att inom- och mellanlaboratoriesspridningen för HbA1c-resultaten skulle vara <3 %, för att vara harmoniserade och likvärdiga över hela landet.

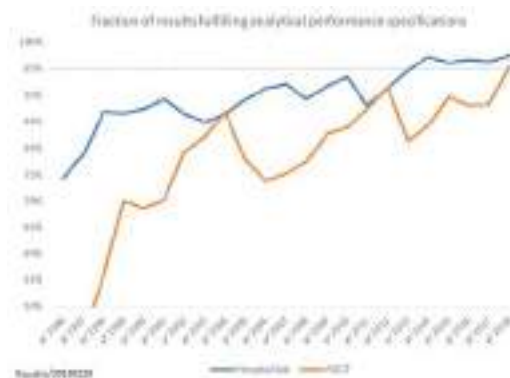


Vid den tiden var man inte helt överens om vilket som var det mest sanna HbA1c-värdet; olika metoder mätte helt enkelt på olika nivåer. Det skulle krävas mycket mer arbete innan man internationellt, inom den internationella laboratorieorganisationen IFCC, kunde komma överens om exakt om vad som skulle mätas och hur det skulle mätas. Därefter har man skapat referensmaterial och referensmetoder som kan användas för att mäta ett sant HbA1c-värde. Referensmetoderna används för att justera rutinmetoderna, som används för patientprov, så att dessa visar så riktiga resultat som möjligt.

2011 kunde Sverige börja rapportera HbA1c-resultat som var spårbara till den slutligen erkända internationella referensmetoden. I samband med övergången bytte vi också enhet från ”%” till dagens ”mmol/mol”. Kvalitetsmålet från 1997 formulerades om på grund av den nya måttenheten. Samtidigt kunde målet utökas till att inte bara gälla harmonisering (så lika resultat som möjligt), utan även noggrannhet (resultat så nära sanningen som möjligt). På nivån HbA1c 48 mmol/mol uttrycks det nya målet så att minst 95% av alla resultat som rapporteras från svenska laboratorier ska avvika högst +/- 3,5 mmol/mol från ett sant värde. På högre nivåer kan en något större avvikelse accepteras, medan avvikelsen på lägre nivåer ska vara lägre. I övrigt motsvarar kvalitetsmålet 2011 i stora drag det mål som formulerades 1997. Equalis, som är en svensk organisation för extern kvalitetssäkring inom bland annat laboriemedicin, har haft ett program för kvalitetssäkring av HbA1c-analyser sedan 1994. Tio gånger om året samlas provmaterial in som blivit över efter ordinarie HbA1c-analyser, och blandas noga till ett blodprov som samtliga deltagande laboratorier mäter HbA1c på. Resultaten på detta blodprov visar i vilken utsträckning det överenskomna kvalitetsmålet är uppfyllt av landets laboratorier.

Figuren nedan visar resultaten, grupperat per år, från alla laboratorier sedan den första omgången 1994. För att kunna jämföra resultaten över hela perioden har samtliga resultat före 2011 räknats om till måttenheten mmol/mol. Det sanna värdet för varje provmaterial har mätts med en noggrann

Mono S-metod. Från början uppfyllde således endast 60 % av HbA1c-resultaten kvalitetsmålet. Kvaliteten har därefter ökat gradvis genom att laboriemetoderna successivt förbättrats. Kring 1997 introducerades även patientnära metoder som kunde mäta HbA1c i ett kapillärblodprov medan patienten väntade. Till en början var kvaliteten för dessa metoder klart lägre jämfört med sjukhusmetoderna, och de kom därför delvis i vanrykte. Men även för de patientnära metoderna har kvaliteten successivt blivit bättre.



2018 blev ett märkesår i fråga om analyskvalitet. För första gången uppfylldes kvalitetsmålet av både metoderna vid sjukhuslaboratorier och de patientnära metoderna. Målet har alltså äntligen uppfyllts 20 år efter den ursprungliga överenskommelsen om kvalitet. Heder åt den framsynta grupp som för 20 år sedan slog fast ett kvalitetsmål som många därefter kunnat kraftsamla kring, och som till slut uppfyllts. Störst enskild betydelse har Jan Olof Jeppsson vid kliniskt kemiska laboriet på Universitetssjukhuset MAS i Malmö haft. Tack vare hans insatser kunde vi tidigt mäta HbA1c med god kvalitet i Sverige. Jan Olof Jeppsson var även en av initiativtagarna till det svenska kvalitetsmålet och en viktig drivkraft till den internationella standardisering av HbA1c-metoderna som gör att vi nu kan jämföra HbA1c-resultaten över hela världen.

Den som jagar besparingar inom sjukvården kanske undrar om kvalitetsarbetet för HbA1c kan avvecklas eftersom målet har nåtts? Så är det inte! Tvärtom kommer det att krävas intensivt arbete för att bibehålla kvaliteten som vi nu uppnått med gemensamma krafter. En aktuell utmaning är att den gamla Mono S-metoden kommer att avvecklas inom kort. Via Sahlgrenska Universitetssjukhuset har vi under de senaste åren haft tillgång till Mono S-metoden som utgjort en nationell referens vid sidan av de internationella referensmetoderna.

Behöver kvaliteten bli ännu bättre? Med pågående och framtida teknikutveckling finns det säkert förutsättningar för att HbA1c-analysen kan bli ännu noggrannare än vad den är idag. För närvarande finns det emellertid ingen klinisk anledning att skärpa kvalitetsmålet ytterligare. Just nu är det i stället viktigare att förbättra bedömningen av HbA1c-resultaten. För vissa personer fungerar tyvärr inte HbA1c som en bra markör för glykering,

| Year    | Hospital lab | POCT        |
|---------|--------------|-------------|
| yr 1994 | 0,654863258  |             |
| yr 1995 | 0,77078062   | 0,013333333 |
| yr 1996 | 0,744523769  | 0,181551616 |
| yr 1997 | 0,78771533   | 0,44857199  |
| yr 1998 | 0,869115221  | 0,558715952 |
| yr 1999 | 0,865835204  | 0,699970527 |
| yr 2000 | 0,873347008  | 0,687410752 |
| yr 2001 | 0,892427638  | 0,703738576 |
| yr 2002 | 0,864888421  | 0,793451544 |
| yr 2003 | 0,849783394  | 0,821029528 |
| yr 2004 | 0,86487315   | 0,868059184 |
| yr 2005 | 0,890997484  | 0,775832428 |
| yr 2006 | 0,913596247  | 0,738805867 |
| yr 2007 | 0,921623764  | 0,753009966 |
| yr 2008 | 0,893102222  | 0,774321672 |
| yr 2009 | 0,917458186  | 0,826440283 |
| yr 2010 | 0,93483655   | 0,839024647 |
| yr 2011 | 0,880624542  | 0,874337277 |
| yr 2012 | 0,913832319  | 0,916047191 |
| yr 2013 | 0,947676816  | 0,814111763 |
| yr 2014 | 0,973326746  | 0,840856762 |
| yr 2015 | 0,962132371  | 0,896851701 |
| yr 2016 | 0,96745991   | 0,880217377 |
| yr 2017 | 0,963101904  | 0,881650383 |
| yr 2018 | 0,975586735  | 0,954398522 |

oavsett hur bra analyskvaliteten är. Det gäller t ex personer med vissa hemoglobinvarianter som inte kan glykeras på samma sätt som det mest vanliga hemoglobinet, och personer som av någon anledning har en onormal omsättning av de röda blodkropparna. Det är alltså en kommande utmaning för laboratorerna och diabetesvården att hjälpas åt att identifiera personer som har ett HbA1c-resultat, som i och för sig är tekniskt korrekt, men som ändå riskerar att misstolkas.

För DiabetologNytt  
Gunnar Nordin Equalis

# Preliminärt program 11-13/3 Uppsala

## Endodiabetes och BLF barndiabetes

Varmt välkomna till tre mycket spännande dagar fyllda med intressanta föreläsningar av framstående kliniker och forskare från USA, Europa och Sverige. Vi bjuder på föreläsningar, symposier, interaktiva faldiskussioner, postrar, samt högtidsföreläsning.

Mötet vänder sig till endokrinologer, diabetologer, allmänläkare, barnläkare, diabetessjuksköterskor, barndiabetessköterskor inom såväl sjukhusvård som primärvård, endokrinologsköterskor, dietister, sjukgymnaster och alla som är intresserade av och behandlar personer med diabetes och andra endokrina sjukdomar. Under

torsdagen hålls även dels en heldagssession om diabetes i primärvården, samt dels en heldags-session för endokrinologsköterskor. Mötet hålls i Uppsala Universitetshuset som ligger mitt i Uppsala precis bredvid Domkyrkan, Carolina Rediviva, och Gustavianum.

Utöver det vetenskapliga programmet ger mötet möjlighet för er att på plats träffa kollegor, knyta nya kontakter och kanske starta upp nya samarbeten. Vi kommer att ha trevliga samkväm dels på onsdagens mingelkväll i Universitetshuset och på torsdagens högtidsmiddag i Uppsala Slotts Rikssal.

### Internationella Keynote Speakers:

**D. Matthews**, Professor i Diabetic Medicine, Oxford University. President för EASD. Varit koordinator för UKPDS-studien och författat ca 300 vetenskapliga artiklar med tyngdpunkt på behandling vid typ 2 diabetes.

**P. Choudhary**, senior Lecturer and Consultant, King's College, London. Författare av mer än 100 vetenskapliga artiklar och under lång tid bidragit till internationella riktlinjer rörande ny teknologi inom diabetes såsom pumpar, cgms, och closed-loop.

**L. Nieman**, Senior Investigator och Chief of the Endocrinology Consultation Service, NIH Clinical Center, Bethesda, USA. Författare av mer än 225 vetenskapliga artiklar, innefattandes världsledande bidrag inom forskningen runt Cushing's syndrom.

**W.M. Wiersinga**, Professor Emeritus i Endokrinologi, Universitetet i Amsterdam, Nederländerna. Forskat livslångt inom autoimmun tyroidea sjukdom, och under lång tid bidragit till internationella guidelines inom behandling av tyroidea sjukdom.

### För programgruppen

Niclas Abrahamsson, Jarl Hellman, Jan Eriksson, Petros Katsogiannis, Per-Ola Carlsson, Endokrin & Diabetes, Akademiska Sjukhuset i Uppsala

Eva Rask, Anna-Karin Åkerman, Erik Schwarcz, Endokrin & diabetes, Universitetssjukhuset i Örebro

Frida Sundberg, Diabetesteamet Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus Göteborg

Ricard Nergårdh, Barnmedicin Akademiska Sjukhuset i Uppsala

Mats Martinell, Akademiskt Primärvårdscentrum, Region Uppsala och Inst för folkhälso och vårdvetenskap, Uppsala universitet

Maria Pedersen, Endokrin, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna

Programmet finns uppdaterat på [www.endodiabetes.se](http://www.endodiabetes.se)

Från 191001 kan anmälan till mötet ske liksom bokning av hotel

| SFD+SEF            | Helsal - Internationell föreläsare                                                                                                           | Förtäring                           |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>ONSDAG 11/3</b> |                                                                                                                                              |                                     |
| 09:45-10:00        | Välkomnande                                                                                                                                  |                                     |
| 10:00-10:45        | Diabetes & Komplikationer: kardiologi - <i>Emil Hagström</i>                                                                                 | Hyperpara<br><i>M Palmer (SVED)</i> |
| 10:55-11:40        | Njure inkl SGLT-2 hämmare<br><i>Hans Furland</i>                                                                                             | Hypofysit (SVED)                    |
| 11:40-13:00        | Lunch & utställning                                                                                                                          |                                     |
| 13:00-14:00        | EASD/ADA Guidelines - David Matthews                                                                                                         |                                     |
| 14:10-14:55        | GLP-1 analoger och/eller SGLT-2 inhibition vid behandling av patienter med typ 2 diabetes - reflektioner från en kardiolog <i>Lars Rydén</i> | CAH<br><i>Anna Nordenström</i>      |
| 15:00-15:30        | Regenerativ betacellsbehandling<br><i>Per-Ola Carlsson</i>                                                                                   | Addison<br><i>Öystein Huseby</i>    |
| 15:30-16:00        | Fika                                                                                                                                         |                                     |
| 16:00-17:00        | Cushings Disease - <i>Lynnette Niemann</i>                                                                                                   |                                     |
| 18:00              | Mingelbuffe i Universitetshuset                                                                                                              |                                     |
|                    | Högtidsföreläsning                                                                                                                           |                                     |



| TORSdag 12/3 |                                                               |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
|--------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 08:15-09:15  | Transplantation inkl patientfall – Amir Sedig                 | Diabetes i primärvården | Insulinbehandling - tba                                                                                | Fria Föredrag                                                     | Aclasta direkt<br>Anne Breikert                                |
| 09:25-10:10  | Öceller<br>Olle Korsgren                                      | Diabetes i primärvården | Ätstörningar & diabetes<br>Ulf Wallin                                                                  | Diagnostikpass - Feokromocytom/paragangliom<br>Christoffer Juhlin | Gynendokrinologi                                               |
| 10:10-10:40  | Fika                                                          |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
| 10:40-11:25  | Körkort & Diabetes<br>Karin Filipsson &<br>Elisabeth Granstam | Diabetes i primärvården | Glykemisk kontroll hos inläggande patienter<br>Mikael Alvarsson                                        | NET - Pit<br>Olivera Casar Borota                                 | Kortisonskola<br>A-K Åkerman                                   |
| 11:30-12:00  | Körkort & Diabetes<br>Karin Filipsson &<br>Elisabeth Granstam | Diabetes i primärvården | Bariatrisk kirurgi – SO-REG-uppföljning primärvård, vad göra om viktåteruppgång?<br>Niclas Abrahamsson |                                                                   | Ssk-ledd incidentalom-mött                                     |
| 12:00-13:00  | Lunch & Utställning                                           |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
| 13:00-14:00  | Årsmöten                                                      |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
| 14:00-14:45  | Nya smarta pennor<br>Anders Frid                              | Diabetes i primärvården | Falldiskussion Jarl Hellman & David Nathansson                                                         | Meet the Professor - Hypopara S Björnsdottir                      | Seneflekter barncancer-överlevare Cecilia Fohlin               |
| 15:00-15:45  | Nya appar mm<br>Jarl Hellman                                  | Diabetes i primärvården | Charcot-fot Fall – Katarina Fagher & Johan Schoug, moderator Magnus Löndahl                            | Meet the Professor - Hypopara S Björnsdottir                      | RJ beh och nuklearmott KS<br>Joachi Nilsson & Ingela Holmström |
| 15:45-16:15  | Fika                                                          |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
| 16:15-17:15  | Thyroidit - W Wiersinga                                       |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
| 17:30        | Postervandring                                                |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |
| 19:00        | Middag - Uppsala Slott, Rikssalen                             |                         |                                                                                                        |                                                                   |                                                                |

| FREDag 13/3 |                                                                |                                                                         |                                                                    |  |  |
|-------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--|--|
| 08:15-09:00 | Framtida behandling - SMART-studien samt SGLT2<br>Jan Eriksson | Träning & Diabetes<br>Fredrik Nystrom                                   | Childhood cancer survivors - endokrina följder<br>Ricard Nergård   |  |  |
| 09:10-09:55 | Tolka CGMkurvor - tba                                          | Kost vid diabetes - Kerstin Brismar                                     | Biologiska Läkemedel - endokrina biverkningar<br>Antonios Valachis |  |  |
| 09:55-10:25 | Fika                                                           |                                                                         |                                                                    |  |  |
| 10:25-11:05 | Sömnapne-fetma/T2DM<br>Eva Lindberg                            | NDR - AI + maskininläring/ framtida behandlingshjälp<br>Aidian Rawshani | Endokrinologisk radiologi<br>Anders Sundin                         |  |  |
| 11:15-12:15 | Closed Loop - Patrit Choudhary                                 |                                                                         |                                                                    |  |  |
| 12:15-12:30 | Avslutning                                                     |                                                                         |                                                                    |  |  |
| 12:30-14:00 | Lunch med presentation från endokrina arbetsgrupper            |                                                                         |                                                                    |  |  |
|             | Satellitmöten - SFD                                            |                                                                         |                                                                    |  |  |



Beskyddare:  
HKH  
Kronprinsessan  
Victoria

## Barndiabetesfonden

vars ändamål är att förebygga, bota eller lindra diabetes hos barn och ungdomar **utlyser minst 22 miljoner kr år 2019 till forskning. Alla ansökningar om typ 1 diabetes välkomnas.**

Ansökan kan rekvireras från Barndiabetesfondens kansli eller från hemsidan - [www.barndiabetesfonden.se](http://www.barndiabetesfonden.se)

Elektronisk ansökan ska ha inkommit till Barndiabetesfondens kansli senast den 15 oktober 2019. För vidare information och instruktioner hänvisas till hemsidan och till Barndiabetesfondens kansli.

Inkomna ansökningar remitteras till Barndiabetesfondens vetenskapliga råd för bedömning.

Beslut om utdelning sker i december år 2019.

### Barndiabetesfondens kansli

Gränsliden 10  
582 74 Linköping

Tel. 013-10 56 90  
[kansli@barndiabetesfonden.se](mailto:kansli@barndiabetesfonden.se)

*Barndiabetesfondens styrelse*

# Res med SFD på Diabeteskonferens 2019

– Enkelt Smidigt Tryggt

## ISPAD i Boston den 29 oktober–2 november 2019

### Res med oss till ISPAD i Boston!

Vi erbjuder:

- Bokning av hotell med bra läge och standard
- Bokning av reguljärflyg och tåg
- Bästa möjliga pris – valuta för pengarna!
- Kongressregistrering – slipp alla krångliga registreringssidor!
- Möjlighet att förlänga din vistelse i samband med kongressen
- Vi hjälper dig med bokning av medföljande resenär t ex. sambo/make/maka
- Alla kostnader samlade på en och samma faktura eller uppdelade – en del till arbetsgivaren och en del privat om så önskas.
- Vi erbjuder avbeställningsförsäkring samt reseförsäkring genom Europeiska ERV eller Gouda
- Vi skräddarsyr din resa utefter just Dina behov
- Vid frågor eller bokning är kontaktperson Camilla Stattin. Kontakt sker i första hand per mejl [camilla.stattin@linnetravel.se](mailto:camilla.stattin@linnetravel.se)

### Exempel på flygtider SAS/United – Arlanda (OBS! 2018's tidtabell, tiderna kan ändras för 2019)

|        |        |                     |                |
|--------|--------|---------------------|----------------|
| 29 okt | SK1419 | Stockholm – Kastrup | 09.55-11.05    |
| 29 okt | SK927  | Kastrup – Boston    | 12.50-16.15    |
| 02 nov | SK8890 | Boston - Chicago    | 16.12-18.07    |
| 02 nov | SK946  | Chicago - Stockholm | 20.45-11.10 +1 |

Prisexempel från **8.790:- inkl. skatter och bränsletillägg**

### Hotell:

Copley House Hotel

<https://www.copleyhouse.com/>

Det tar ca 3 minuter att promenera till Sheraton Boston

*Pris 2.710:-/ enkelrum/natt EX. frukost*

*- kan avbokas utan kostnad fram till den 27/10 därefter debiteras 100% av kostnaden*

**Ju tidigare du anmäler dig ju bättre pris på hotell och flyg.**

### Kongressregistrering:

Det finns inga uppgifter om kongressregistrering i dagsläget.

*Arvode kongressregistrering*

**350:-**

*Om Du har bokat resa med Linnetravel, så har du 24 timmars reseservice +46 8 665 08 15*

### Linné Travel Service AB

Box 19097

104 32 Stockholm

Tel: 08-459 16 60

Fax: 08-662 08 85

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



**LINNÉ**  
TRAVEL





## ATTD i Madrid den 19–22 februari 2020

### Res med oss till ATTD i Madrid!

Vi erbjuder:

- Bokning av hotell med bra läge och standard
- Bokning av reguljärflyg och tåg
- Bästa möjliga pris – valuta för pengarna!
- Kongressregistrering – slipp alla krångliga registreringssidor!
- Möjlighet att förlänga din vistelse i samband med kongressen
- Vi hjälper dig med bokning av medföljande resenär t ex. sambo/make/maka
- Alla kostnader samlade på en och samma faktura eller uppdelade – en del till arbetsgivaren och en del privat om så önskas.
- Vi erbjuder avbeställningsförsäkring samt reseförsäkring genom Europeiska ERV eller Gouda
- Vi skräddarsyr din resa utefter just Dina behov
- Vid frågor eller bokning är kontaktperson Camilla Stattin. Kontakt sker i första hand per mejl [camilla.stattin@linnetravel.se](mailto:camilla.stattin@linnetravel.se)

### Exempel på flygtider - Arlanda:

|        |        |                      |             |
|--------|--------|----------------------|-------------|
| 18 feb | IB3315 | Stockholm - Madrid   | 14.45-18.45 |
| 22 feb | LO434  | Madrid - Warszawa    | 15.30-19.10 |
| 22 feb | LO455  | Warszawa - Stockholm | 19.45-21.35 |

Prisexempel från 3.390,- inkl. skatter och bränsletillägg

### Hotell:

VP Jardín de Recoletos

[www.recoletos-hotel.com](http://www.recoletos-hotel.com)

Det tar ca 25 minuter att resa med kollektivtrafik till Ifema Feria de Madrid

Pris **2.150,-/rum/natt inkl. frukost**

- kan avbokas utan kostnad fram till den 17/2 därefter debiteras 100% av kostnaden

### Kongressregistrering:

|                                |       |
|--------------------------------|-------|
| Early Bird fram till den 04/12 | 545 € |
| Regular fee fram till den 05/2 | 640 € |
| Onsite from den 06/2           | 725 € |
| Arvode kongressregistrering    | 350,- |

Om Du har bokat resa med Linnetravel, så har du 24 timmars reseservice +46 8 665 08 15

### Linné Travel Service AB

Box 19097

104 32 Stockholm

Tel: 08-459 16 60

Fax: 08-662 08 85

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



**LINNÉ**  
TRAVEL



## ADA i Chicago den 12–16 juni 2020

### Res med oss till ADA i Chicago!

Vi erbjuder:

- Bokning av hotell med bra läge och standard
- Bokning av reguljärflyg och tåg
- Bästa möjliga pris – valuta för pengarna!
- Kongressregistrering – slipp alla krångliga registreringssidor!
- Möjlighet att förlänga din vistelse i samband med kongressen
- Vi hjälper dig med bokning av medföljande resenär t ex. sambo/make/maka
- Alla kostnader samlade på en och samma faktura eller uppdelade – en del till arbetsgivaren och en del privat om så önskas.
- Vi erbjuder avbeställningsförsäkring samt reseförsäkring genom Europeiska ERV eller Gouda
- Vi skräddarsyr din resa utefter just Dina behov
- Vid frågor eller bokning är kontaktperson Camilla Stattin. Kontakt sker i första hand per mejl [camilla.stattin@linnetravel.se](mailto:camilla.stattin@linnetravel.se)

### Exempel på flygtider SAS - Arlanda:

11 juni SK945 Stockholm - Chicago 10.20-12.20

16 juni SK946 Chicago - Stockholm 16.20-07.20 +1

*Prisexempel från 7.830:- inkl. skatter, bränsletillägg & bagage - Mat ingår*

### Hotell:

Hotel Julian

[www.hoteljulianchicago.com/Chicago/Hotel](http://www.hoteljulianchicago.com/Chicago/Hotel)

Det tar ca 25 minuter att resa med kollektivtrafik till McCormick Place (West Building).

*Pris 2.880:-/ enkelrumt/natt EX. frukost*

### Kongressregistrering:

Det finns inga uppgifter om kongressregistrering i dagsläget.

*Arvode kongressregistrering*

**350:-**

*Om Du har bokat resa med Linnetravel, så har du 24 timmars reseservice +46 8 665 08 15*

### Linné Travel Service AB

Box 19097

104 32 Stockholm

Tel: 08-459 16 60

Fax: 08-662 08 85

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



**LINNÉ**  
TRAVEL

# Kongress- och möteskalender

## OKTOBER

29/10–2/11 ISPAD. Boston, USA. [www.ispad.org](http://www.ispad.org)

25/10 Diabetes Postkonferens ADA och EASD. Stockholm. SFD och Dagens Medicin. Kostnadsfritt för medlem i SFD. Anmälan [dagensmedicin.se/seminarier](http://dagensmedicin.se/seminarier)

---

## NOVEMBER

4/11 Världsdabetesdagen. SFD med Dagens Medicin. [www.dagensmedicin.se/seminarier](http://www.dagensmedicin.se/seminarier)

---

## 2020

### FEBRUARI

19–22/2 ATTD Madrid, Spanien. [attd.kenes.com](http://attd.kenes.com)

---

### MARS

11–13/3 SFDs vårmöte tillsammans med barnläkareföreningens endodiabetes sektion och endokrinföreningen. Uppsala. [www.endodiabetes.se](http://www.endodiabetes.se). Se sid 270.

---

## OKTOBER

14–17/10 ISPAD Dubai

---

## 2021

Våren Diabetesforum. Göteborg

---

### REKRYTERA NY MEDLEM TILL SVENSK FÖRENING FÖR DIABETOLOGI

Medlemsavgift 200 kr per år. 2019 ingen kostnad.  
Sänd namn, yrke och adress per e-post till: [sfdmedlem@gmail.com](mailto:sfdmedlem@gmail.com)