



Sykursýkismóttaka í heilsugæslu. Verklag og leiðbeiningar ÞÍH.

Sykurstjórnun meðferðarmöguleikar. EASD/ADA leiðbeiningar

*Meðferðarheldni er grunnur meðferðar,
ef ekki til staðar dugir ekki hátækni til.
Á hvergi betur við en hjá SS 2.*

*Hörður Björnsson HL Miðbæ
Nóv. 2019*

Klínískar leiðbeiningar SS 2 '19

1. ADA/EASD (American Diabetes Association/ European Association for the Study of Diabetes) okt. '18 <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00125-018-4729-5.pdf>
2. ADA - http://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1 - Jan. '18
3. CDA (Canadian Diabetes Association) - <https://guidelines.diabetes.ca/cpg/chapter13>
4. Sænsku (Socialstyrelsens riktlinjer) – okt. '18 - <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/21113/2018-10-25.pdf>
5. Norsku (Nasjonal faglig retningslinje for diabetes) - sept. 2018 - <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes>
6. Dönsku (Endokrinologisk Selskab og Dansk Selskab for Almen Medicin) - 2018 <https://vejledninger.dsam.dk/media/files/4/guidelines-2018-final.pdf>
7. Bresku NICE leiðbeiningarnar - (Nationell Institute for Health and Care Excellence) May 2017 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> - Diabetes type 2 Pathways (Last updated July 2018) – <https://pathways.nice.org.uk/pathways/type-2-diabetes-in-adults>
8. ADS (Australian Diabetes Society) - nóv. '18 <http://t2d.diabetessociety.com.au/plan/>
<https://diabetessociety.com.au/position-statements.asp>
<https://diabetessociety.com.au/documents/T2DTreatmentAlgorithm18112018.pdf>

Meginverkun SS 2 lyfja á blóðsykur

1. **Metformin** - ↓ *sykur frá lifur* - ↑ *insúlínnæmi í vefjum*
2. **SU + Repaglíníð** - ↑ *insúlínlosun*
3. **Píóglítazón** - ↑ *insúlínnæmi í vefjum*
4. **DPP-4 hemlar** - ↓ *niðurbrot GLP-1 og GIP* → ↑ *insúlín-* og ↓ *glucagonlosun*
5. **SGLT-2 hemlar** - *auka sykurútskilnað í nýrum*
6. **Inkretínhermar/GLP-1 RA** - ↑ *insúlín-* og ↓ *glucagonlosun*
7. **Insúlín** - ↑ *insúlín*

- DPP-4 hemlar hemja niðurbrot GLP-1 og gera því ekkert gagn með Inkretínhermum/GLP-1 RA

Lyf	HbA1c	Dánart.	Stóræð.	Smáæð.
Metformin	1-2%	↓	↓	↔
SU	1-2	↔ ↓ ↑	↔ ↓ ↑	↓
Repagliníð	1-1,5	?	?	?
DPP4-hemlar	0,5-0,8	?	↔ ?	?
SGLT2-hemlar	0,5-1	↓ ?	↓ ?	↓ ?
Pioglítason	0,5-1,4	(↓)	↓	?
GLP-1 hermar	0,5-1,5	↓ ?	↓ ↔ ?	?
Insúlín	1,5-3,5	↔ ↓	↔ ↓	↓

Metformin lækkar dánartíðni og stóræðasjd.. skv. UKPDS. En nýlegar metaanalysur??

SU (Glimeryl/Amaryl, Diamicron uno/Gliclazid krk) sýndi ekki áhrif á dánartíðni né stóræðasjd. í UKPDS, en jákvæð Legacy áhrif. Faraldsfr. Neikv. sbr. við Metformin.

Januvia og Galvus hafa ekki sýnt aukna áhættu mtt stóræðasjúkdóms (EÁST). Trajenta?

Bara Empaglifozin! (Jardiance). Forxiga EÁST og fækkar innl. v. hjartabilunar. Steglatron?.

Minnkar tíðni stóræðassjúkdóma og sennilega líka dánartíðni.¹⁰

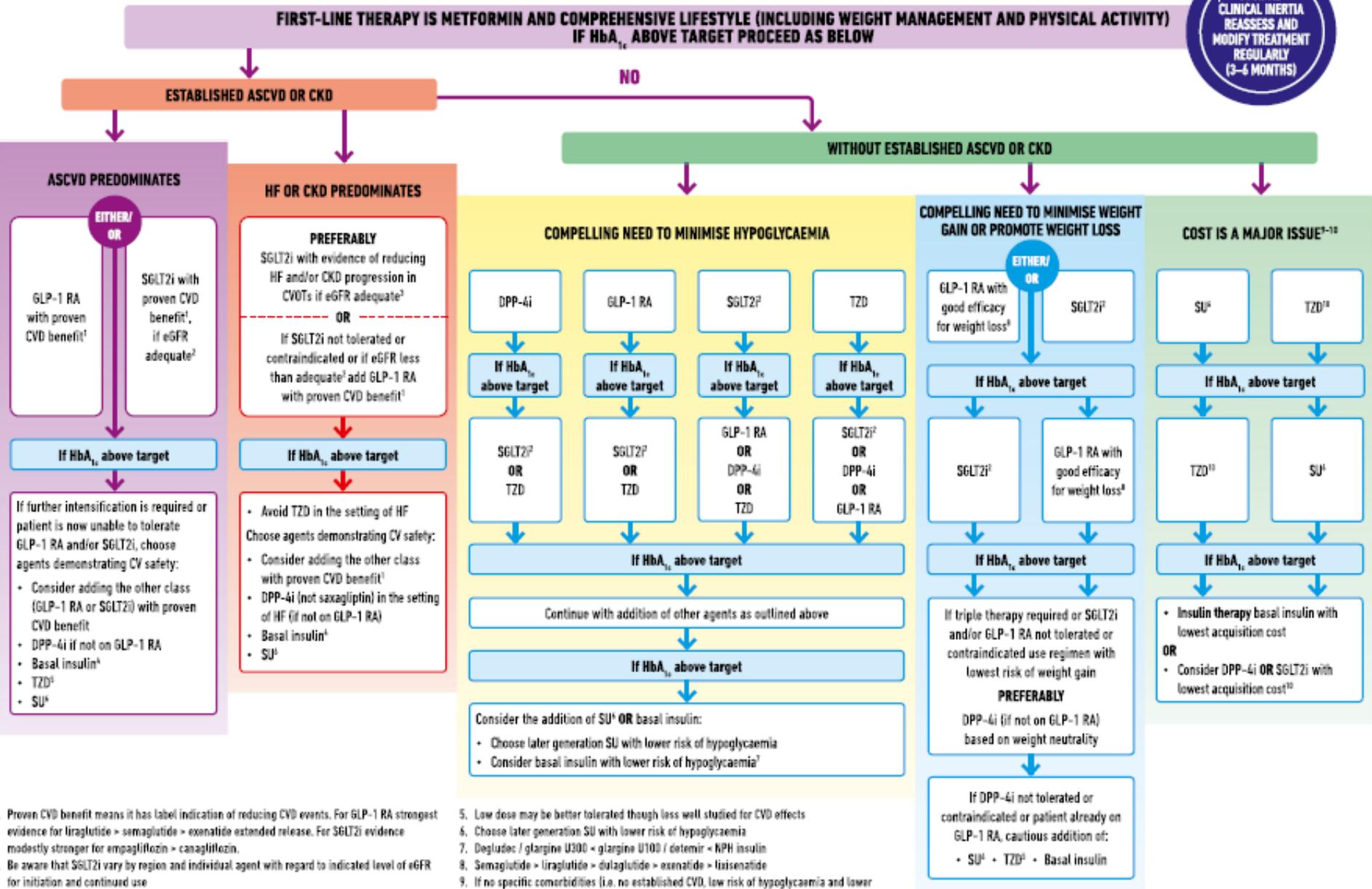
Victoza lækkar dánart. og stóræðasjd.²³

Ozempic fækkar stroke. Lyxumia og Byetta EÁSTs.²²

Insúlín hafði ekki áhrif á dánartíðni eða stóræðar í UKPDS, en sýndi + Legacy áhrif. Lantus og Tresiba 100 ekki aukin áhætta

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
 2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
 3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
 4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
 6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
 7. Degludec / glargine U300 + glargine U100 / detemir + NPH insulin
 8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
 9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
 10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper



Hornsteinar meðferðar eru alltaf lífsstílsmeðferð (þmt þyngdarstjórnun og hreyfing) og metformín.

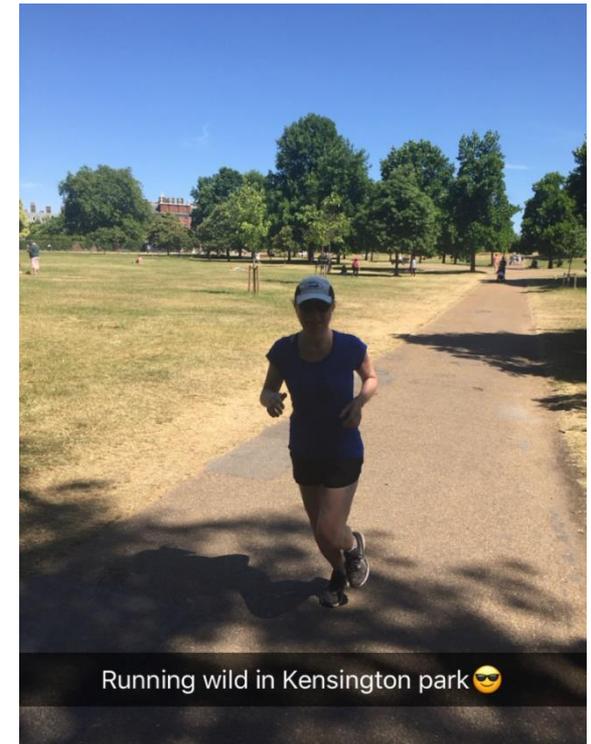
9kg lækka HbA1c um 0.9%

Því meira sprikl því betra!

Aflraunir og sprikl lækkar HbA1c um 0.6%



Mediterranean diet +++



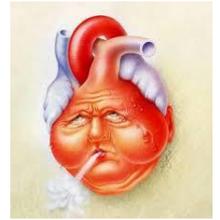
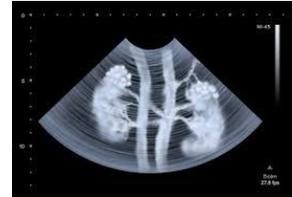
Running wild in Kensington park 😊

Aðaláherslur EASD/ADA

1. Meiri áherslur á lífsstíl og þyngdarstjórnun þmt efnaskiptaaðgerðir
2. Meiri áherslur á sjúklinginn og þáttöku hans í meðferð, sem er undirstaða að takist vel til.
- 3. Val á sykursýkislyfjum stýrist nú af hvort sj. með stóræðasjd., krónískan nýrnasjúkdóm eða hjartabilun sbr. nýjustu rannsóknir.**
4. Einnig stýrist valið af klínískum breytum eins og þyngdarstjórnun og áhættu á sykurfalli.
5. GLP-1 RAs eru nú 1st val á stungulyfjum

Fyrsta skrefið er að meta hvort viðkomandi tilheyrir þessum ca. 30% sem eiga við að etja æðakölkunarsjúkdóm:

- Stóræðasjúkdóm? eða
- Langvinnan nýrnasjúkdóm?
- Hjartabilun?



Sykursjúkir lifa almennt 4 - 6 árum skemur og aðaldánarorsök þeirra eru kransæðasjúkdómar.

Ríflega 1/5 af UKPDS sj. fengið hjartaáfall eða heilablóðfall innan 10 ára.

Vilbergsson S, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Coronary heart disease mortality amongst non-insulin-dependent diabetic subjects in Iceland: the independent effect of diabetes. The Reykjavik Study 17-year follow up. *J Intern Med* 1998;244(4):309-16.

Af hverju?

SGLT-2 hemlar: Empagliflozin (Jardiance)

- Empagliflozin sýnt sig lækka dánartíðni í stóræðasjúkdómum (um 38%) og heildardánartíðni (um 32%) á 3 árum hjá sjúklingum með stóræðasjúkdóm.
- Einnig fækka innlögnum v. hjartabilunar (um 35%) og minnka versnun krónískrar nýrnabilunar.

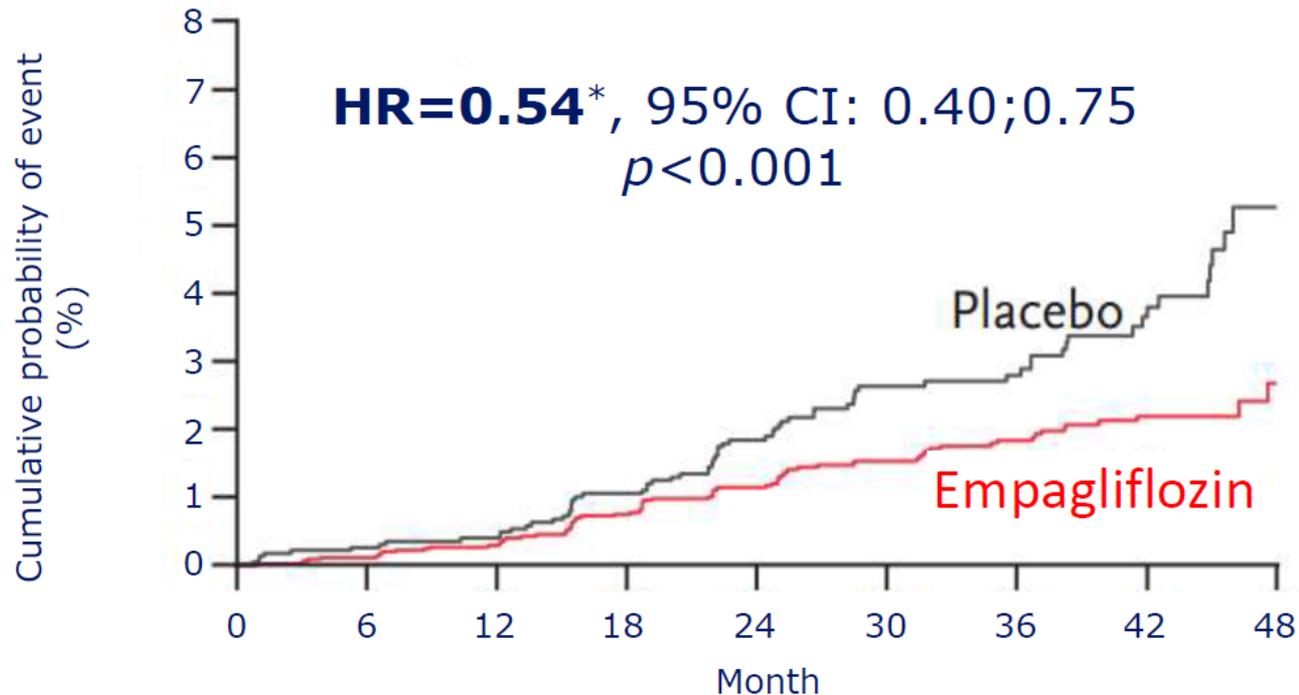
Inkretínhermar(GLP1-RA): Liraglútið (Victoza) (? Semaglutide(Ozempic))

- Liraglútið lækkar heildardánartíðni (um 22%) og dánartíðni í stóræðasjúkdóm (um 15%), hjá einstaklingum í mikilli áhættu .
- Virðist einnig hægja á versnun LNS/CKD
- Semaglutide lækkar „non-fatal stroke“ um 39%, en hefur ekki marktæk áhrif á dánartíðni

EMPA-REG

Time to first renal event (secondary outcome)

Doubling of the serum creatinine level, the initiation of renal-replacement therapy, or death from renal disease



*CI, confidence interval; HR, hazard ratio

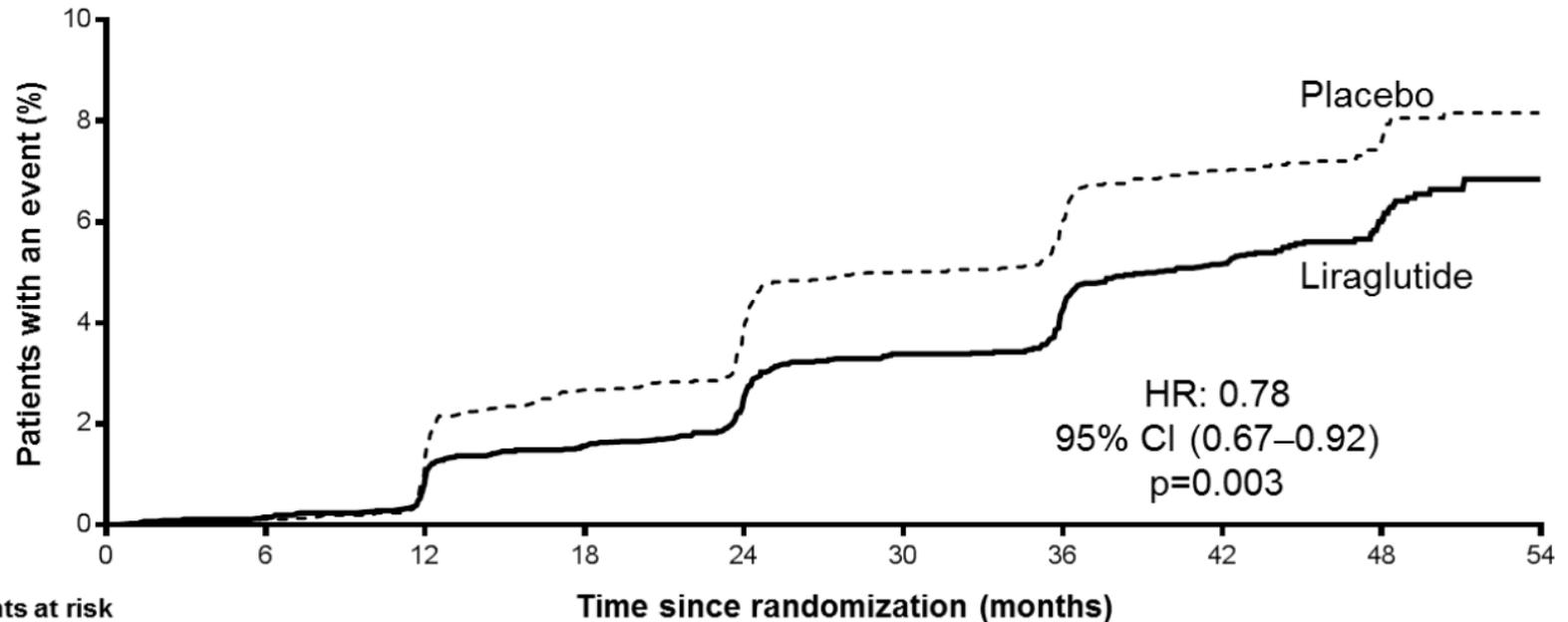
Wanner et al. *N Engl J Med* 2016;375:323-34

SGLT-2 hemlar: Empagliflozin (Jardiance)

LEADER

Time to first renal event (secondary outcome)

Macroalbuminuria, doubling of serum creatinine, ESRD, renal death



	Time since randomization (months)									
Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Liraglutide	4668	4635	4561	4492	4400	4304	4210	4114	1632	454
Placebo	4672	4643	4540	4428	4316	4196	4094	3990	1613	433

The cumulative incidences were estimated with the use of the Kaplan–Meier method, and the hazard ratios with the use of the Cox proportional-hazard regression model. The data analyses are truncated at 54 months, because less than 10% of the patients had an observation time beyond 54 months. CI: confidence interval; ESRD: end-stage renal disease; HR: hazard ratio.

Marso SP et al. *N Engl J Med* 2016;375:311–322

Inkretínhermar (GLP1-RA) - Liraglútið (Victoza)

1. Lífsstíll grunnur meðferðar.

2. Metformín – ef ekki frábending

Já

Stóræðasjúkdómur
eða langvinnur
nýrnasjúkdómur (LNS)
til staðar?

Nei

1. Lífsstíll grunnur meðferðar.

2. Metformín – ef ekki frábending

Stóræðasjúkdómur
eða langvinnur
nýrnasjúkdómur (LNS)
til staðar?

Já

Nei

Hjartabilun
eða LNS
meginvandi?

Nei

Já

**Stóræðasjúkdómur
eða langvinnur
nýrnasjúkdómur (LNS)
til staðar?**

Já

Nei

**Hjartabilun
eða LNS
meginvandi?**

Nei

Já

3. – 4. Annað hvort:

**Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér á landi
Liraglútið (Victoza) og
Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!
eða**

**SGLT2-hemlar. Empagliflozin
(Jardiance)**

**Hvor tveggja sýnt fram á jákvæða
virkni á stóræðasjúkdóm.**

**Stóræðasjúkdómur
eða langvinnur
nýrnasjúkdómur (LNS)
til staðar?**

Já

Nei

**Hjartabilun
eða LNS
meginvandi?**

Nei

Já

3. SGLT2-hemlar, sem sýnt fram á jákvæða virkni á nýrna- og hjartabilun. Hér á landi Empagliflozin (Jardiance), ef ekki frábending

4. Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!

LNS eða hjartabilun

3. SGLT2-hemlar, sem sýnt fram á jákvæða virkni á nýrna- og hjartabilun. Hér á landi Empagliflozin (Jardiance), ef ekki frábending

4. Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!

Stóræðasjúkdómur

3. – 4. Annað hvort:

Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér á landi Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!
eða

SGLT2-hemlar. Empagliflozin (Jardiance)

Hvor tveggja sýnt fram á jákvæða virkni á stóræðasjúkdóm.

Veldu næstu lyf út frá öryggi mtt stóræðasjúkdóms – sjá nánari upplýsingar í tenglum:

- DPP-4 hemla, ef ekki á Inkretínhermum (GLP1-RA)
- Glitazon – forðast í hjartabilun
- Insúlín –
- Insúlínseytur (SU)

Veldu næstu lyf út frá öryggi mtt stóræðasjúkdóms – sjá nánari upplýsingar í tenglum:

- DPP-4 hemla, ef ekki á Inkretinhermum (GLP1-RA)
- Glitazon – forðast í hjartabilun
- Insúlín –
- Insúlínseytur (SU)

Aðaláherslur EASD/ADA

1. Meiri áherslur á lífsstíl og þyngdarstjórnun þmt efnaskiptaaðgerðir
2. Meiri áherslur á sjúklinginn og þáttöku hans í meðferð, sem er undirstaða að takist vel til.
3. Val á sykursýkislyfjum stýrist nú af hvort sj. með stóræðasjd., hjartabilun og eða nýrnabilun sbr. nýjustu rannsóknir.
- 4. Einnig stýrist valið af klínískum breytum eins og þyngdarstjórnun og áhættu á sykurfalli.**
5. GLP-1 RAs eru nú 1st val á stungulyfjum

**Stóræðasjúkdómur
eða langvinnur
nýrnasjúkdómur (LNS)
til staðar?**

Nei

**Ef þörf á að minnka áhættu mtt
sykurfalls, þá snýst valið milli:
3.-6.**

- DPP-4 hemla, ef ekki á
Inkretinhermum (GLP1-RA)
- Inkretinherma (GLP1-RA)
- Glitazon – forðast í hjartabilun
- SGLT2-hemla

**Ef þessi ekki duga til að ná
markmiðum sykurstjórnunar:
Insúlínseytur (SU) eða Insúlín**

**Ef þörf á að minnka þyngdaraukningu eða
hjálpa til með þyngdartap, þá eru fyrstu lyf:
3.-4.**

- Inkretinherma (GLP1-RA)
- SGLT2-hemla

Næst

**5. DPP-4 hemla, ef ekki á
Inkretinhermum (GLP1-RA)**

**Ef þessi ekki duga til að ná markmiðum
sykurstjórnunar:**

**Insúlínseytur (SU), Glitazon – (forðast í
hjartabilun) eða Insúlín**

Lyf	HbA1c	Dánart.	Stóræð.	Smáæð.	Sykurfall	Þyngd?	BP	Blóðfita
Metformín	1-2%	↓	↓	↔	Nei	↓ ↔	↔	↓
SU	1-2	↔ ↓ ↑	↔ ↓ ↑	↓	Já	↑	↑ ?	?
Repagliníð	1-1,5	?	?	?	Já	↑	?	?
DPP4-hemlar	0,5-0,8	?	↔ ?	?	Nei	↔	↔	↔
SGLT2-hemlar	0,5-1	↓ ?	↓ ?	?	Nei	↓	↓	↔
Pioglítason	0,5-1,4	(↓)	↓	?	Nei	↑	↓	↓
GLP-1 hermar	0,5-1,5	↓ ?	↓ ↔ ?	?	Nei	↓	↓	↓
Insúlín	1,5-3,5	↓ ↔	↓ ↔	↓	Já	↑	↑ ?	?

Lyf	HbA1c	Dánart.	Stóræð.	Smáæð.	Sykurfall	Þyngd?	BP	Blóðfita
Metformín	1-2%	↓	↓	↔	Nei	↓ ↔	↔	↓
SU	1-2	↔ ↓ ↑	↔ ↓ ↑	↓	Já	↑	↑ ?	?
Repagliníð	1-1,5	?	?	?	Já	↑	?	?
DPP4- hemlar	0,5-0,8	?	↔ ?	?	Nei	↔	↔	↔
SGLT2- hemlar	0,5-1	↓ ?	↓ ?	?	Nei	↓	↓	↔
Pioglítason	0,5-1,4	(↓)	↓	?	Nei	↑	↓	↓
GLP-1 hermar	0,5-1,5	↓ ?	↓ ↔ ?	?	Nei	↓	↓	↓
Insúlín	1,5-3,5	↓ ↔	↓ ↔	↓	Já	↑	↑ ?	?

Jóna 69 ára –

SS 2 síðan 2003 HP til fjölda ára, offita og þvagsýrugikt. Hnéprotesur bilat. mm
Lyf: **Metformin 1000 mg x2, Glimeryl 6 mg x1, Valpress comp 172,5 mg x1, Feldil**
10 mg x1, o.fl.

Nú 124 kg og 165 cm – BMI 45,5 BP 140/90

Microalbuminúria í nokkur ár – A/K vel yfir 3 í nokkur ár og nú yfir 30

Krea 90 GFR 60

HbA1c 8,5% eða 69 mmól/mól



Hvaða spurningar vakna?

Stóræðasjúkdómur
eða langvinnur
nýrnasjúkdómur (LNS)
til staðar?

Já

Nei

Hjartabilun
eða LNS
meginvandi?

Nei

Já

Er hún með LNS (CKD)?

3. SGLT2-hemlar, sem sýnt fram á jákvæða virkni á LNS/(CKD) og hjartabilun. Hér á landi Empagliflozin (Jardiance), ef ekki frábending

4. Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!

Classification of chronic kidney disease using GFR and ACR categories

GFR and ACR categories and risk of adverse outcomes			ACR categories (mg/mmol), description and range		
			<3 Normal to mildly increased	3–30 Moderately increased	>30 Severely increased
			A1	A2	A3
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	≥90 Normal and high	G1	No CKD in the absence of markers of kidney damage		
	60–89 Mild reduction related to normal range for a young adult	G2			
	45–59 Mild–moderate reduction	G3a ¹			
	30–44 Moderate–severe reduction	G3b			
	15–29 Severe reduction	G4			
	<15 Kidney failure	G5			



Increasing risk



Increasing risk

¹ Consider using eGFR_{cystatinC} for people with CKD G3aA1 (see recommendations 1.1.14 and 1.1.15)

Abbreviations: ACR, albumin:creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate

Adapted with permission from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2013) KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International (Suppl. 3): 1–150

CKD Considerations

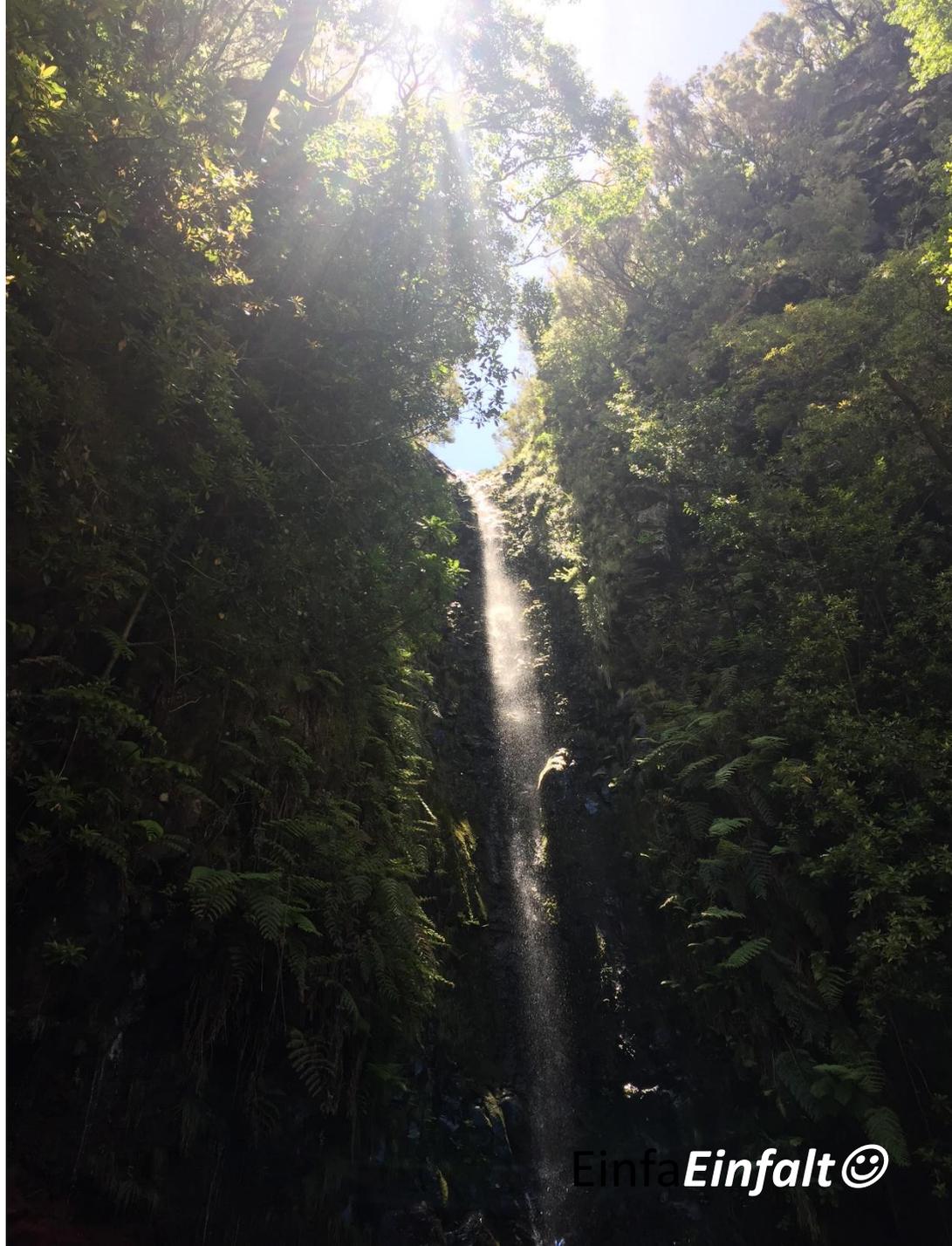
For SGLT2-i adequate eGFR differs between countries and compounds

SGLT2-i are registered as glucose-lowering agents to be started if eGFR > 45-60 ml/min/1.73m² and stopped at eGFR 45-60, as glucose-lowering effect declines with eGFR

SGLT2-i CVOTs included patients with eGFR > 30, and there were no excess adverse events in subjects with eGFR < 60

For GLP-1 RA gastrointestinal side effects increase with declining renal function

GLP-1 RA are not recommended in end stage renal disease due to limited experience



Einfa **Einfalt** 😊

LNS eða hjartabilun

3. SGLT2-hemlar, sem sýnt fram á jákvæða virkni á nýrna- og hjartabilun. Hér á landi Empagliflozin (Jardiance), ef ekki frábending

4. Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!

Stóræðasjúkdómur

3. – 4. Annað hvort:

Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér á landi Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!
eða

SGLT2-hemlar. Empagliflozin (Jardiance)

Hvor tveggja sýnt fram á jákvæða virkni á stóræðasjúkdóm.

Veldu næstu lyf út frá öryggi mtt stóræðasjúkdóms – sjá nánari upplýsingar í tenglum:

- DPP-4 hemla, ef ekki á Inkretínhermum (GLP1-RA)
- Glitazon – forðast í hjartabilun
- Insúlín –
- Insúlínseytur (SU)



Svolítið erfiðara!
Hvaða leið veljið þið
með Jónu?

SU/insúlínseytur á niðurleið?

- **Dönsk faraldsfræðileg rannsókn 2011 – 107.000 SS 2 sem byrjuðu á sem fyrsta lyfi SU eða metformin fylgt eftir að meðaltali 3,3 ár –**
 - *Sbr. við metformin var aukin áhætta á dauða og CVD*
 - Heildardánartíðni án eða með fyrri sögu um MI:
 - **Glimepiride(Amaryl): 1.32 (1.24–1.40), - - 1.30 (1.11–1.44)**
 - Glipizide(Minidiab): 1.27 (1.17–1.38), - - 1.53 (1.23–1.89)
 - **Gliclazide(Diamicron) 1.05 (0.94–1.16), - - 0.90 (0.68–1.20)**
 - **Repaglinide 0.97 (0.81–1.15), - - 1.29 (0.86–1.94)**

UK Clinical Practice Research Datalink
were [published online](#) July 18 in *BMJ*

- *Patients taking sulfonylureas as second-line therapy had increased risks for myocardial infarction, all-cause mortality, and severe hypoglycemia compared with those remaining on metformin monotherapy, even when the latter was in the face of suboptimal glycemic control.*
- *The associations with myocardial infarction and mortality were driven by switching from metformin to sulfonylureas, rather than the addition of sulfonylureas to metformin.*

Jóna er með LNS/CKD og HbA1c ofan markmiða!

- ***Setja inn Empaglifozin(Jardiance) og trappa út Glimeryl***
- ***Bæta við GLP1-hemli ef þarf***
- ***Næstu lyf út frá öryggi mtt stóræðasjúkdóms, sbr. Flæðiskema og tengla þar***

Jóna 69 ára –

SS 2 síðan 2003 HP til fjölda ára, offita og þvagsýrugikt. Hnéprotesur bilat. mm
Lyf: **Metformin 1000 mg x2, Glimeryl 6 mg x1, Valpress comp 172,5 mg x1, Feldil**
10 mg x1, o.fl.

Nú 124 kg og 165 cm – **BMI 45,5** BP 140/90

Microalbuminúria í nokkur ár – A/K vel yfir 3 í nokkur ár og nú yfir 30

Krea 90 GFR 60

HbA1c 8,5 eða 69 mmól/mól



*Hún er frekar
stórvaxin!*



Hjáleið!?

Efnaskiptaaðgerðir - íhuga ef $LPS \geq 40.0 \text{ kg/m}^2$ eða ef léleg sykurstjórnun með $LPS \geq 35.0 \text{ kg/m}^2$

Mikilvægt að beina þessum einstaklingum til þjónustustofnana, sem geta boðið þverfaglega, alhliða nálgun við mat og meðferð.

Langtíma eftirfylgd er einnig mikilvæg.

Frábendingar:

- ómeðhöndluð átröskun
- ómeðhöndluð geðröskun
- misnotkun vímuefna
- ófær um að fylgja næringaráðleggingum

Jóna 69 ára –

SS 2 síðan 2003 HP til fjölda ára, offita og þvagsýrugikt. Hnéprotesur bilat. mm

Lyf: **Metformin 1000 mg x2, Píoglitazon 30 mg**, Valpress comp 172,5 mg x1,

Feldil 10 mg x1, o.fl.

Nú 124 kg og 165 cm – **BMI 45,5** BP 140/90

Microalbuminúria í nokkur ár – A/K vel yfir 3 í nokkur ár og nú yfir 30

Krea 90 GFR 60

HbA1c 7,0 eða 53 mmól/mól



Hvert fljúgum við næst?



Njótum Núsins?

Jóna er með LNS/CKD og HbA1c innan markmiða!

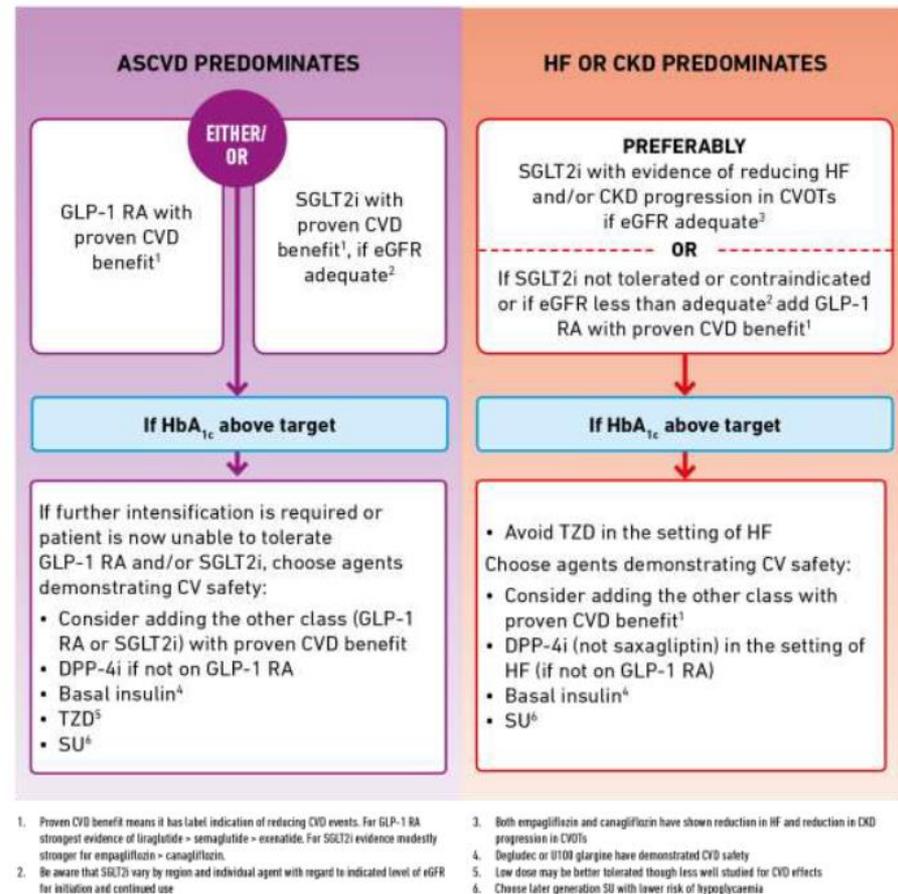
- ***Áfram óbreytt***
- ***Eftirfylgd 3ja hvern mánuð og ef hækkar setja inn SGLT2-hemla***
- ***Íhuga lækka markmiðin og setja inn Empagliflozin (Jardiance)?***

***Kannski gerum við meira gagn með að skoða
aðra áhættuþætti nánar!***

Caveats and Questions

No evidence of CVD benefit in those at lower cardiovascular risk

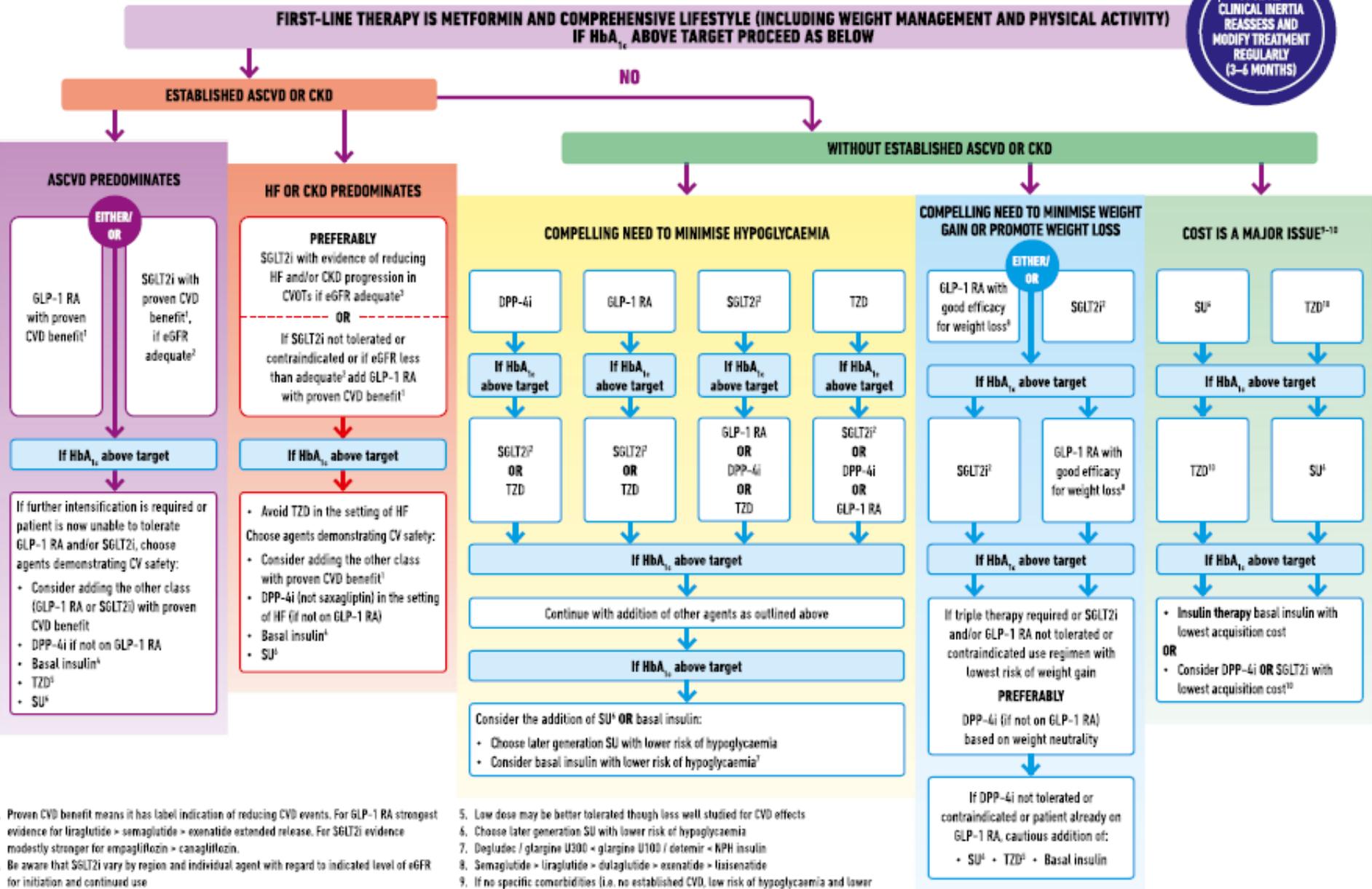
The combination of SGLT2-i and GLP-1 RA has not been tested in cardiovascular outcome trials



Ekki gleyma því að ekki hefur verið sýnt fram á sömu jákvæða áhrif á einstaklinga án sögu um æðakölkunarsjúkdóm

GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IN TYPE 2 DIABETES: OVERALL APPROACH

TO AVOID CLINICAL INERTIA REASSESS AND MODIFY TREATMENT REGULARLY (3-6 MONTHS)



1. Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1 RA strongest evidence for liraglutide > semaglutide > exenatide extended release. For SGLT2i evidence modestly stronger for empagliflozin > canagliflozin.
2. Be aware that SGLT2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use
3. Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs
4. Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety

5. Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects
6. Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia
7. Degludec / glargine U300 + glargine U100 / detemir + NPH insulin
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide
9. If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities)
10. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper

Sykurstjórnun – meðferðarmöguleikar

Efnaskiptaaðgerðir - ihuga ef LDS ≥ 40.0 kg/m² og lífsstill dugir ekki. Einnig ef léleg sykurstjórnun með LDS ≥ 35.0 kg/m²

1. Lífsstill grunnur meðferðar.

2. Metformín – ef ekki fráþending

Já

Stóræðasjúkdómur eða krónískur nýrnasjúkdómur (KNS) til staðar?

Nei

Já

Hjartabilun eða KNS meginvandir?

Nei

3. – 4. Annað hvort:

Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér á landi Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!
eða

SGLT2-hemlar, Empagliflozin (Jardiance)
Hvar tveggja sýnt fram á jákvæða virkni á stóræðasjúkdóm.

Já

3. SGLT2-hemlar, sem sýnt fram á jákvæða virkni á nýrna- og hjartabilun. Hér á landi Empagliflozin (Jardiance), ef ekki fráþending

4. Inkretínhermar (GLP1-RA) – Hér Liraglútið (Victoza) og Semaglutide (Ozempic) – Sjá tengil!

Veldu næstu lyf út frá öryggi mtt stóræðasjúkdóms – sjá nánari upplýsingar í tenglum:

- DPP-4 hemla, ef ekki á Inkretínhermum (GLP1-RA)
- Glitazon – forðast í hjartabilun
- Insúlín –
- Insúlínseytur (SU)

Ef þörf á að minnka áhættu mtt sykurfalls, þá snýst valið milli:

- 3.-6.
- DPP-4 hemla, ef ekki á Inkretínhermum (GLP1-RA)
- Inkretínherma (GLP1-RA)
- Glitazon – forðast í hjartabilun
- SGLT2-hemla

Ef þessi ekki duga til að ná markmiðum sykurstjórnunar:
Insúlínseytur (SU) eða Insúlín

Ef þörf á að minnka þyngdaraukningu eða hjálpa til með þyngdartap, þá eru fyrstu lyf:

- 3.-4.
- Inkretínherma (GLP1-RA)
- SGLT2-hemla
- Næst
- 5. DPP-4 hemla, ef ekki á Inkretínhermum (GLP1-RA)

Ef þessi ekki duga til að ná markmiðum sykurstjórnunar:
Insúlínseytur (SU), Glitazon – (forðast í hjartabilun)

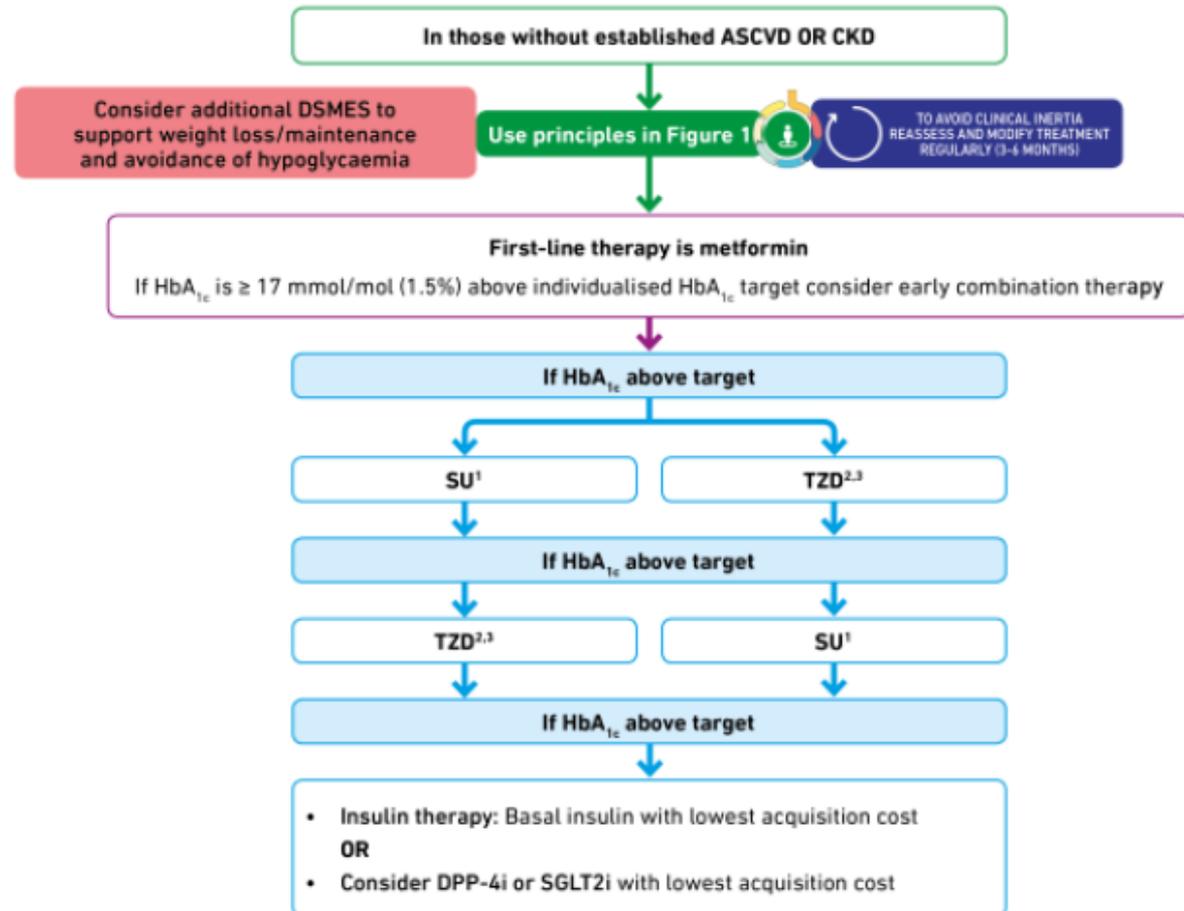


Má bjóða ykkur mola?



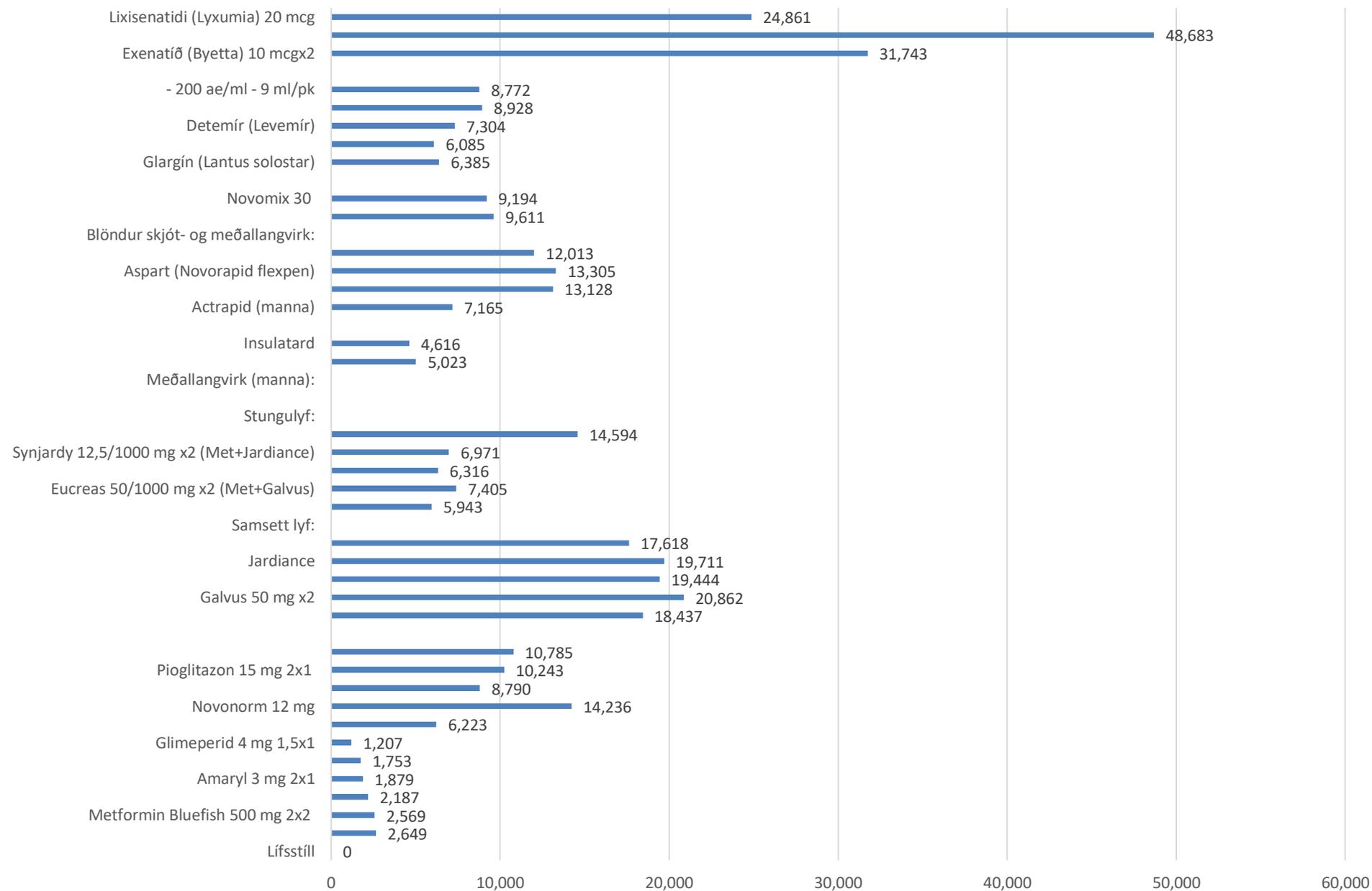
Syndarjåtning!

CHOOSING GLUCOSE-LOWERING MEDICATION IF COST IS A MAJOR ISSUE



1. Choose later-generation SU to minimise risk of hypoglycaemia
2. Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZD relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper
3. Low-dose TZDs are better tolerated

Þriggja mánaða kostnaður við lækun HbA1c um 0,5%

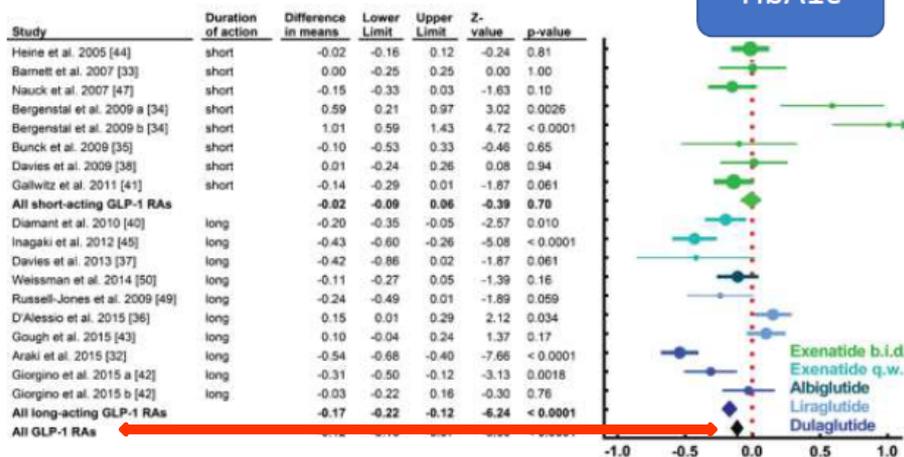


Aðaláherslur EASD/ADA

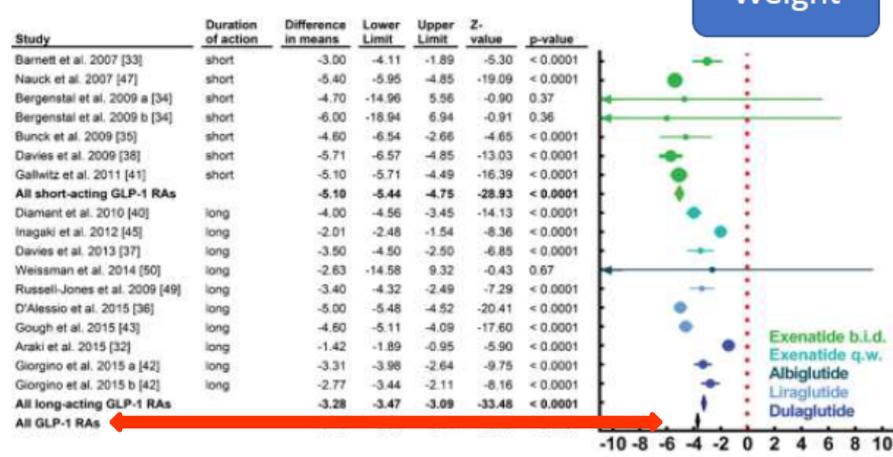
1. Meiri áherslur á lífsstíl og þyngdarstjórnun þmt efnaskiptaaðgerðir
2. Meiri áherslur á sjúklinginn og þáttöku hans í meðferð, sem er undirstaða að takist vel til.
3. Val á sykursýkislyfjum stýrist nú af hvort sj. með stóræðasjd., hjartabilun og eða nýrnabilun sbr. nýjustu rannsóknir.
4. Einnig stýrist valið af klínískum breytum eins og þyngdarstjórnun og áhættu á sykurfalli.
5. **GLP-1 RAs eru nú 1st val á stungulyfjum**

Consensus Recommendation: In patients who need the greater glucose-lowering effect of an injectable medication, **GLP-1 receptor agonists are the preferred choice to insulin**. For patients with extreme and symptomatic hyperglycaemia, insulin is recommended.

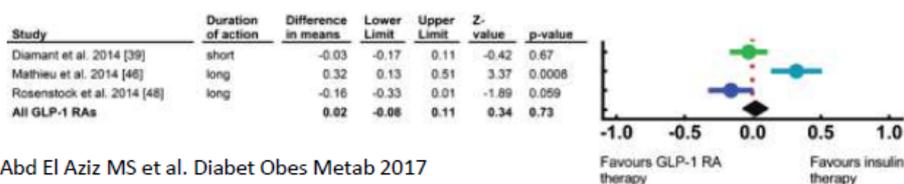
GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)



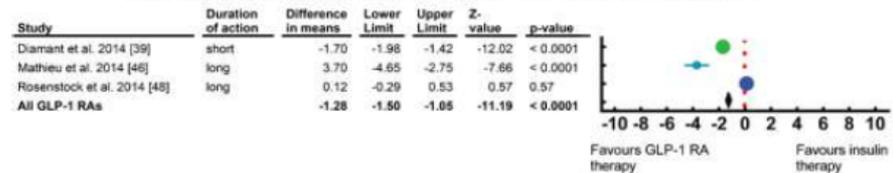
GLP-1 RA versus insulin treatment (OGLM background)



GLP-1 RA versus rapid-acting insulin (basal insulin + OGLM background)



GLP-1 RA versus rapid-acting insulin (basal insulin + OGLM background)



Léttast um 4 kg að meðaltali á GLP-1 hermunum og HbA1c lægra!

Figure 8

CONSIDERING ORAL THERAPY IN COMBINATION WITH INJECTABLE THERAPIES

METFORMIN



Continue treatment with metformin

SGLT2i



If on SGLT2i, continue treatment

Consider adding SGLT2i if

- Established CVD
- If HbA_{1c} above target or as weight reduction aid

TZD¹



Stop TZD when commencing insulin OR reduce dose



Beware

- DKA (euglycaemia)
- Instruct on sick-day rules
- Do not down-titrate insulin over-aggressively

SULFONYLUREA



If on SU, stop or reduce dose by 50% when basal insulin initiated

DPP-4i



Stop DPP-4i if GLP-1 RA initiated



Consider stopping SU if prandial insulin initiated or on a premix regimen

Consensus Recommendation: Patients who are unable to maintain glycaemic targets on basal insulin in combination with oral medications can have treatment intensified with GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, or prandial insulin.

1. Contraindicated in some countries, consider lower dose. This combination has a high risk of fluid retention and weight gain

INTENSIFYING TO INJECTABLE THERAPIES



Varðandi insúlín meðhöndlun vísum við á verkfærakistuna og göngudeild sykursjúkra!



1. Consider choice of GLP-1 RA considering patient preference, HbA_{1c} lowering, weight-lowering effect or frequency of injection. If CVD, consider GLP-1 RA with proven CVD benefit.
 FPG = Fasting Plasma Glucose
 FRC = Fixed Ratio Combination
 PPG = Post Prandial Glucose

Fig. 7 Intensifying to injectable therapies

***Ekki gleyma ykkur í sykurstjórnun!
Aðrir áhættuþættir ef eitthvað
mikilvægari mtt stóræðasjúkdóms !***

- **UKPDS - NNT í 10 ár til að hindra 1 "end-point":**
 - ***BP kontroll: - 6 (95 % CI 3-10)***
 - ***Sykurkontroll: - 20 (95% CI 10 - 500)***

Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal

Table 1 The epidemiological and interventional relationships of cholesterol, blood pressure and HbA_{1c} with cardiovascular disease

Variable	CHD ^a	Stroke (all)	Cardiovascular disease
Cholesterol (1 mmol/l)			
Epidemiological (%)	-30	-10	
Intervention (%)	-23	-17	
NNT for 5 years	59.2	177.7	44.4
Blood pressure (10/5 mmHg)			
Epidemiological (%)	-25	-36	
Intervention (%)	-22	-41	
NNT for 5 years	61.8	73.7	33.6
Glycaemia (HbA_{1c} 0.9%)			
Epidemiological (%)	-12	-15	
Intervention (%)	-9.7	-4.0	
NNT for 5 years	140.3	767.7	118.5

Epidemiological data are derived from overviews of published studies on cholesterol [25], blood pressure [12] and glycaemia [15]. For each variable, the data are shown for a change corresponding to the mean change of the variable in intervention studies. Interventional data for cholesterol and blood pressure are derived from published meta-analyses [26, 27] and for glycaemia from the meta-analysis of the CONTROL Group [23] and ESM Table 1.

Gæti það verið að þau lyf sem hafa jákvæð áhrif á stóræðasjúkdóm og dauða, geri það gegnum jákvæð áhrif á BP og blóðfitur, frekar en blóðsykur??

- Skoðið næstu slæðu mitt þessa!

Lyf	HbA1c	Dánart.	Stóræð.	Smáæð.	Sykurfall	Þyngd?	BP	Blóðfita
Metformín	1-2%	↓	↓	↔	Nei	↓ ↔	↔	↓
SU	1-2	↔ ↓ ↑	↔ ↓ ↑	↓	Já	↑	↑ ?	?
Repagliníð	1-1,5	?	?	?	Já	↑	?	?
DPP4-hemlar	0,5-0,8	?	↔ ?	?	Nei	↔	↔	↔
SGLT2-hemlar	0,5-1	↓ ?	↓ ?	?	Nei	↓	↓	↔
Pioglítason	0,5-1,4	(↓)	↓	?	Nei	↑	↓	↓
GLP-1 hermar	0,5-1,5	↓ ?	↓ ↔ ?	?	Nei	↓	↓	↓
Insúlín	1,5-3,5	↔ ↓	↔ ↓	↓	Já	↑	↑ ?	?

Réttar áherslur í heilbrigðismálum á Íslandi?



Lágtæknilækningar í allri sinni dýrð!