

Användning av SGLT-2-hämmare och GLP-1-analoger i Kronoberg hos patienter med typ-2 diabetes och ischemisk hjärtsjukdom

Följs moderna riktlinjer?

Karl Jägervall, ST-läkare, Medicinkliniken, Växjö

karl.jagervall@kronoberg.se

Handledare: Viveca Ritsinger, med.dr,
Specialistläkare internmedicin och kardiologi

Sammanfattning

Bakgrund: Typ 2-diabetes är en vanlig sjukdom med ökande prevalens där ischemisk hjärtsjukdom är en välkänd och fruktad komplikation. De nya läkemedelsgrupperna SGLT-2-hämmare och GLP-1-receptoranaloger har visat positiva effekter på kardiovaskulära utfallsmått för patienter med typ 2-diabetes och kardiovaskulär sjukdom och nya riktlinjer rekommenderar att dessa läkemedel används i högre utsträckning än vad som görs idag och oberoende av HbA1c-nivå.

Syfte: Att studera dagens användning av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranaloger i Region Kronoberg med typ 2-diabetes och manifest ischemisk hjärtsjukdom.

Material och metod: Data för samtliga patienter i Region Kronoberg med typ 2-diabetes (ICD-10 kod startande med E.11) och ischemisk hjärtsjukdom (ICD-10 I.20-I.25) diagnosticerad under perioden 2019-2021 inhämtades tillsammans med data avseende behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranaloger under perioden 2016-2021. Inhämtning av avidentifierade uppgifter skedde via Qlickview.

Resultat: Av totalt 12 606 patienter med typ 2-diabetes hade 19,1 % (n=2 409) också diagnostiserats med ischemisk hjärtsjukdom. Medianvärde för ålder var 79 år, BMI 28,7 kg/m², HbA1c 53 mmol/mol och eGFR 58 mL/min/1,73 m². 67,7% var män och 32,3 % var kvinnor.

Av de 2409 inkluderade patienterna hade 22,8 % (n=549) fått behandling med SGLT2-hämmare/GLP1-receptoranaloger. Faktorer som statistiskt signifikant ökade användningen av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranaloger var: lägre ålder (p<0,001), högre HbA1c (p<0,001), manligt kön (p<0,001), högre BMI (p<0,001) och högre eGFR (p<0,001).

Diskussion: Av patienter i Region Kronoberg med indikation för SGLT2-hämmare/GLP1-receptoranaloger hade knappt en fjärdedel förskrivits detta. Rekommendationen att använda SGLT2-hämmare/GLP1-receptoranaloger oavsett HbA1c-nivå förefaller ej ha implementerats i klinisk praxis och användningen kan med fördel öka i denna patientgrupp givet nya riktlinjer och behandlingsrekommendationer. Vidare studier behövs för att kartlägga eventuella könsskillnader i förskrivningsmönstret.

Innehåll

Introduktion	3
Syfte	5
Material och metod	6
Studiepopulation/urval	6
Metoder	6
Etik	7
Tidsplan	7
Finansiering	7
Resultat	8
Diskussion	12
Styrkor och svagheter	14
Referenser	15

Introduktion

Typ-2 diabetes är en vanlig sjukdom där prevalensen i Sverige uppskattas till omkring 4 procent (1). Det är också en sjukdom på uppgång då prevalensen förväntas öka de närmaste åren och därmed även ökning av komplikationer som kan vara invalidiserande för patienten och mycket kostsamma för samhället (2). Diagnosen diabetes ställs vid följande värden: Fastande p-glukos $\geq 7,0$ mmol/L, venös p-glukos $\geq 11,1$ efter oralt glukostoleranstest (OGTT) eller vid slumpmässig provtagning i kombination med symtom på hyperglykemi ($\geq 12,2$ vid kapillär provtagning) eller vid HbA1c ≥ 48 mmol/mol (3).

Patofysiologin vid typ-2 diabetes har länge ansetts bero på nedsatt glukosupptag i skelett-muskulaturen till följd av insulinresistens, ökad glukoneogenes och på sikt även nedsatt insulinproduktion i bukspottskörtelns β -celler (4). Senare forskning har även betonat påverkan från andra organ som fettväven med ökad lipolys och insulinresistens, mag-/tarmkanalen med försämrad inkretinfunktion, bukspottskörtelns α -celler med ökad glukagonproduktion, njuren med ökad glukosresorption och hjärnan med dysfunktionell neurotransmission (5).

En fruktad komplikation vid diabetes är ischemisk hjärtsjukdom. Förekomst av diabetes har visats ge en dubbelt så stor risk för ischemisk hjärtsjukdom som för personer utan diabetes, justerat för andra kardiovaskulära riskfaktorer (6). Vid etablerad ischemisk hjärtsjukdom är diabetes och nedsatt glukostolerans också associerat med en klart sämre prognos än för icke-diabetiker (7-8). Det är därför mycket angeläget att kunna optimera behandlingen av typ-2 diabetes vid manifest ischemisk hjärtsjukdom för att minska framtida morbiditet och mortalitet.

År 2007 publicerades en meta-analys som visade att diabetesläkemedlet rosiglitazon gav, utöver en sänkning av HbA1c, en ökad risk för hjärtinfarkt (9). På grund av oro för den kardiovaskulära säkerheten för diabetesläkemedel utfärdade Federal Drug Agency (FDA) ett krav på att nya diabetesläkemedel måste uppvisa kardiovaskulär säkerhet (10). Därefter har det tillkommit nya läkemedelsgrupper för behandling av typ-2 diabetes som därmed varit välstuderade på just kardiovaskulära utfallsmått. Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT-2)-hämmarna empagliflozin, dapagliflozin och kanagliflozin samt glukagon-like peptide 1 (GLP-1)-receptoranalogerna liraglutid, semaglutid, albiglutid och dulaglutid har inte bara visat kardiovaskulär säkerhet, utan även klart

positiva effekter på kardiovaskulära utfallsmått såsom minskad förekomst av hjärtinfarkt, hjärtsviktsutveckling, progression av njursvikt och i vissa studier även minskad totalmortalitet hos patienter med typ-2 diabetes med redan etablerad, eller i vissa fall endast med hög risk för, kardiovaskulär sjukdom (11-17). De här resultaten har lett till att SGLT-2-hämmare (SGLT-2-i) och GLP-1-receptoranaloger (GLP-1-RA) har fått en allt mer framskjuten position i nya diabetesriktlinjer. De senaste riktlinjerna från European Society of Cardiology (ESC) och American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) rekommenderar nu användningen av en SGLT-2-hämmare eller GLP-1-receptoranalog med kardiovaskulär skyddseffekt hos patienter med typ-2 diabetes och manifest hjärt-kärlsjukdom oavsett HbA1c-nivå (18-19). I ett konsensusdokument från svenska kardiologiföreningen och svensk förening för diabetologi förordas gemensamt att patienter med typ-2 diabetes och etablerad aterosklerotisk hjärtkärlsjukdom eller hjärtsvikt bör erbjudas diabetesläkemedel med påvisad kardiovaskulär skyddseffekt i större omfattning än vad som görs idag och att behandling med SGLT-2 hämmare eller GLP-1-receptoranalog bör ordinerats oavsett HbA1c-nivå (20). Flera av Sveriges regioner har i 2022 års riktlinjer för behandling av typ 2-diabetes med rekommendationer om att SGLT-2-i eller GLP-1-RA är att föredra hos patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom, men regionala skillnader finns huruvida behandlingen bör initieras oavsett HbA1c-nivå eller först vid otillräcklig glykemisk kontroll efter monoterapi med metformin (21-23). Trots rekommendationerna har användningen av SGLT-2-hämmare och GLP-1-receptoranaloger varit sig relativt låg hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom (24), även om användningen ökat det senaste året (25). Även om SGLT-2-hämmare har visat säkerhet och kardiorena skyddseffekter vid nedsatt njurfunktion ner till eGFR 25-30 ml/min/1,73 m² (11,13,26) rekommenderas inte nyinsättning av empagliflozin eller dapagliflozin vid eGFR <60 på diabetesindikation då den blodsockersänkande effekten beror på njurfunktionen (27-28). Behandling med GLP-1-receptoranaloger kan däremot påbörjas oberoende av njurfunktion men rekommenderas ej till patienter med terminal njursvikt (29-31).

Syfte

Syftet med den här studien är att studera dagens användning av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranaloger med dokumenterad kardiovaskulär skyddseffekt hos patienter i Region Kronoberg med typ 2-diabetes och manifest ischemisk hjärtsjukdom.

Delfrågeställning är:

- Finns det på gruppnivå någon skillnad i patientkaraktäristika (ålder, kön, BMI, eGFR och HbA1c) för de som behandlas med SGLT2i eller GLP1-receptornaloger jämfört med de som inte gör det?

Material och metod

Studiepopulation/urval

Studiepopulationen hämtades från Region Kronobergs journalsystem Cambio Cosmic. Datauttag görs från samtliga vårdgivare i Region Kronoberg samt privata vårdvalsenheter. Uttag skedde 2022-01-04. Patienter som under åren 2019-2021 fått diagnosen typ 2-diabetes (ICD-10 kod startande med E.11) inkluderas i studien.

Förekomst av ischemisk hjärtsjukdom hämtades också från Cambio Cosmic. Den utfaller positivt om patienten någon gång fått en diagnos inom gruppen ischemiska hjärtsjukdomar (ICD-10 I.20-I.25).

Data för patientens läkemedelsbehandling hämtades från patientens läkemedelslista i Cambio Cosmic och avser läkemedel som vid något tillfälle funnits med på patientens läkemedelslista under åren 2019-2021. Behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranaloger med dokumenterad kardiovaskulär skyddseffekt definieras som förekomst av minst ett utav dessa läkemedel med följande ATC-kod: dapagliflozin (A10BK01), kanagliflozin (A10BK02), empagliflozin (A10BK03), liraglutid (A10BJ02), albiglutid (A10BJ04), dulaglutid (A10BJ05) och semaglutid (A10BJ06). Även kombinationspreparat innehållande dessa substanser inkluderas; insulin degludek + liraglutid (A10AE56), metformin + dapagliflozin (A10BD15), metformin + kanagliflozin (A10BD16), linagliptin + empagliflozin (A10BD19), metformin + empagliflozin (A10BD20) samt saxagliptin + dapagliflozin (A10BD21).

Metoder

Patientkaraktäristika analyserades som median (lägsta och övre kvartilen) för kontinuerliga variabler (ålder, BMI, eGFR, HbA1c) och siffror (procentsatser) för kategoriska variabler (kön). Jämförelsen vad gäller behandling med SGLT2-hämmare/GLP1-receptoranaloger eller ej analyserades som grupper med Chi²-test och inte genom parvis matchade jämförelser. Chi²-test tillämpades för jämförelse av kategoriska variabler mellan grupperna samt Mann-Whitneys test vid jämförelse av medianvärdet för de kontinuerliga variablerna. Ett dubbelsidigt p-värde <0,05 accepterades som

statistiskt signifikant. Alla analyser genomfördes med hjälp av SPSS statistiska program (SPSS version 27.0.0.0).

Etik

Samtliga data till studien har varit avidentifierade och utan möjlighet att koppla ihop med enskilda individer. Studien genomförs inom kursen Medicinsk vetenskap 2020-2021, Region Kronoberg, varpå studien jämföras med ett studentarbete. Vidare bedöms studien även vara en kvalitetsgranskning av verksamheten varför sammantaget ingen etisk prövning anses krävas

Tidsplan

Studien påbörjas under 2021 och avslutas 2022 inom författarens specialiseringstjänstgöring som läkare

Finansiering

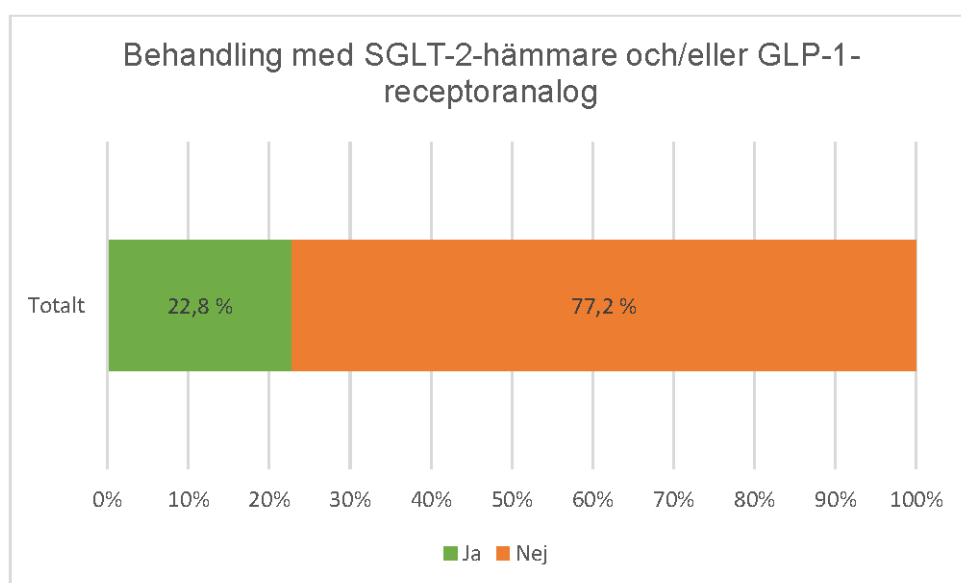
Finansieringen av projektet består av avsatt tid för författaren från medicinkliniken i Växjö under dennes specialiseringstjänstgöring där. Ingen extern finansiering har använts.

Resultat

I den insamlade datan ingick 12 606 patienter. 19,1 procent (n=2 409) hade en diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom vilka därmed inkluderades i studien.

För patientkaraktäristika fanns ett tillgängligt BMI för 69 procent (n=1 670), HbA1c för 88 procent (n=2 130) och eGFR för 94 procent (n=2 255). Aktuell årsålder fanns dokumenterad för samtliga. Medianvärde för ålder var 79 år (Interkvartilavstånd [IQR] 71-86), BMI 28,7 kg/m² (IQR 25.7-32.3), HbA1c 53 mmol/mol (IQR 47-63) och eGFR 58 mL/min/1,73 m² (IQR 43-71). Andelen män var 67,7 procent (n=1 632) och 32,3 procent (n=777) var kvinnor.

Av de 2409 inkluderade patienterna var det 22,8 procent (n=549) som fått och 77,2 procent (n=1 860) som inte fått behandling med SGLT2-hämmare/ GLP1-receptoranaloger (Figur 1).



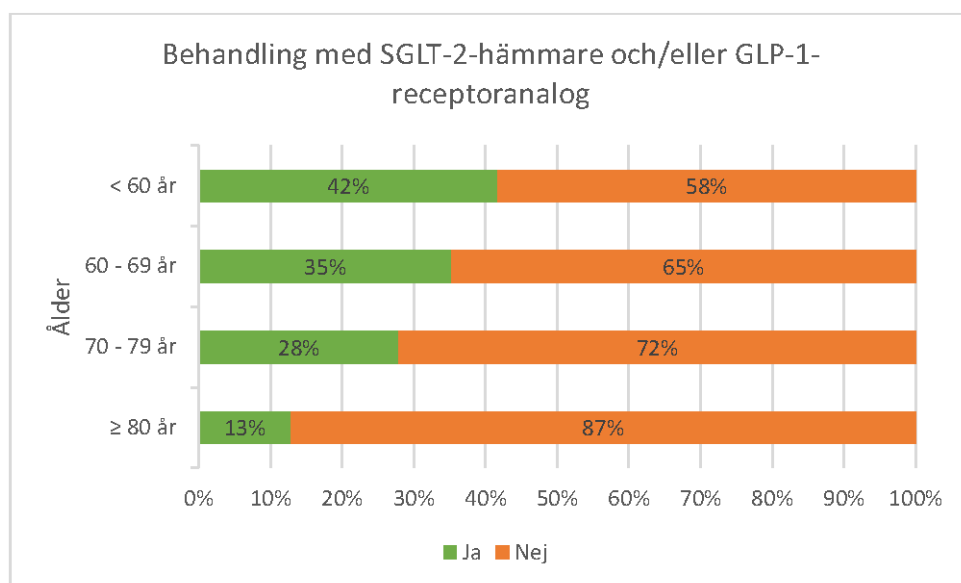
Figur 1. Totala andelen patienter som fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog

Subgruppsanalyser visade att faktorer som statistiskt signifikant ökade användningen av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranaloger var: lägre ålder, högre HbA1c, manligt kön, högre BMI och högre eGFR. (Tabell I). Dessa skillnader visualiserades ytterligare genom gruppering av undergrupperna (Figur 2-5). För de som fick behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-

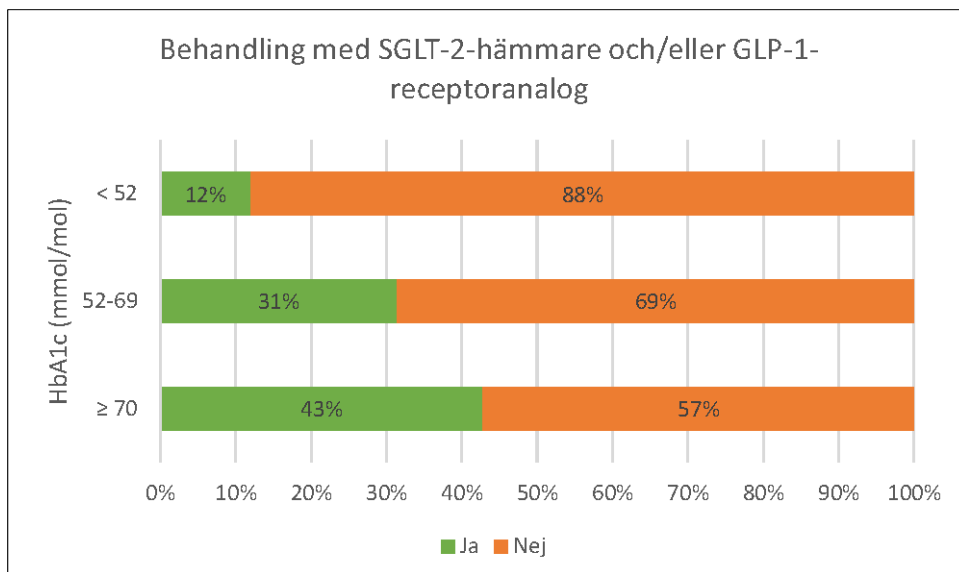
1-receptoranalog saknades data för HbA1c hos 25 patienter (4,6 %), BMI hos 87 patienter (15,9 %) och eGFR hos 16 patienter (2,9 %). För de som inte erhöll behandling saknades data för HbA1c hos 254 patienter (13,7 %), BMI hos 652 patienter (35,1 %) och eGFR hos 138 patienter (7,4 %).

Tabell 1. Behandling med SGLT2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog utifrån olika subgrupper. * p-värde beräknat med Mann Whitney U-test. ‡ p-värde beräknat med Chi²-test.

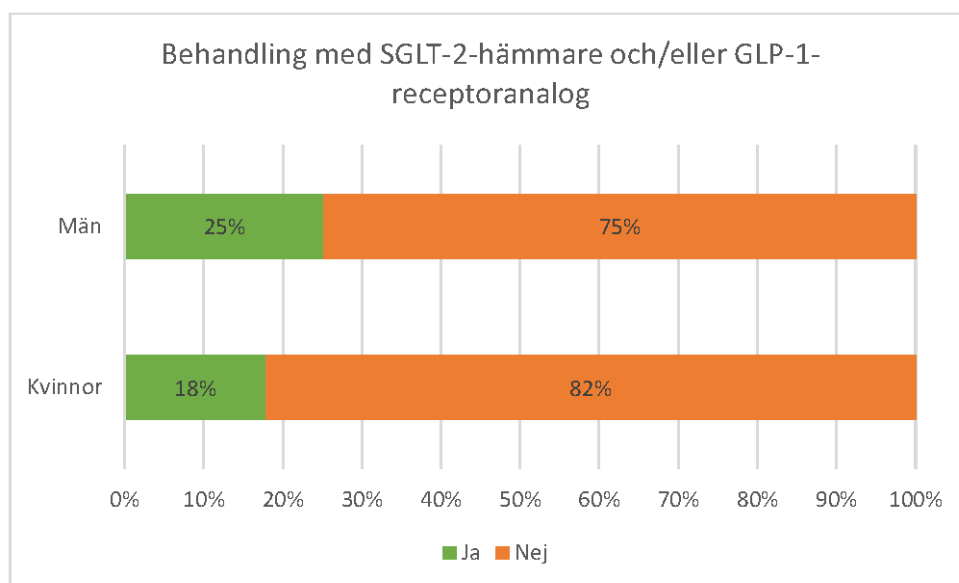
	Behandling med SGLT2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog?		
	Ja	Nej	
Ålder (år), median (IQR)	75 (67-80)	80 (73-87)	p<0,001*
HbA1c (mmol/mol) median (IQR)	59,5 (52,5-70)	51 (46-59)	p<0,001*
BMI (kg/m ²), median (IQR)	29,4 (26,5-33,0)	28,3 (25,5-32,0)	p<0,001*
eGFR (mL/min/1,73 m ²), median (IQR)	63 (46-77)	56 (41-70)	p<0,001*
Kön, antal (andel i % av respektive kön)	Män: 411 (25,2 %) Kvinnor: 138 (17,8 %)	Män: 1221 (74,8 %) Kvinnor: 639 (82,2 %)	p<0,001‡



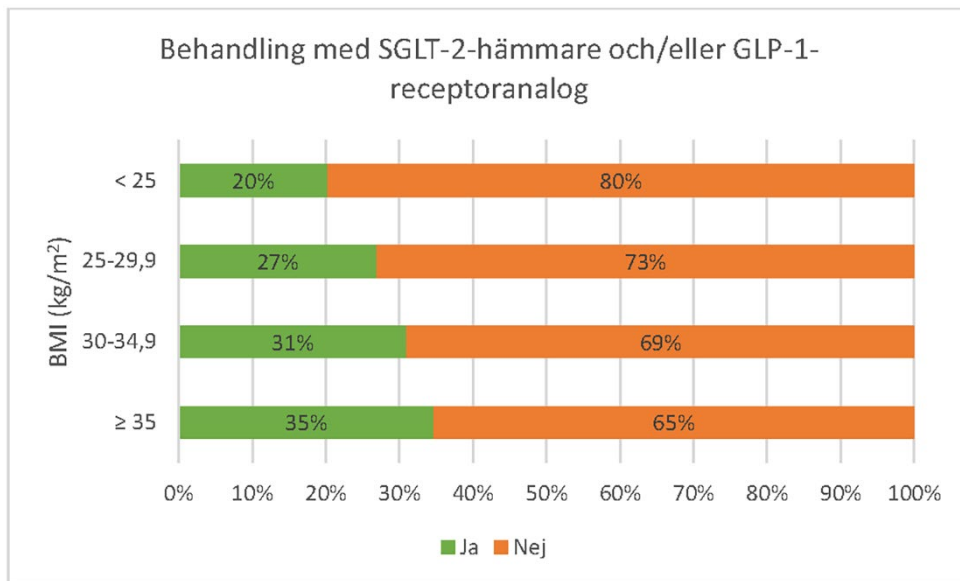
Figur 2. Andelen som fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog utifrån åldersgrupper



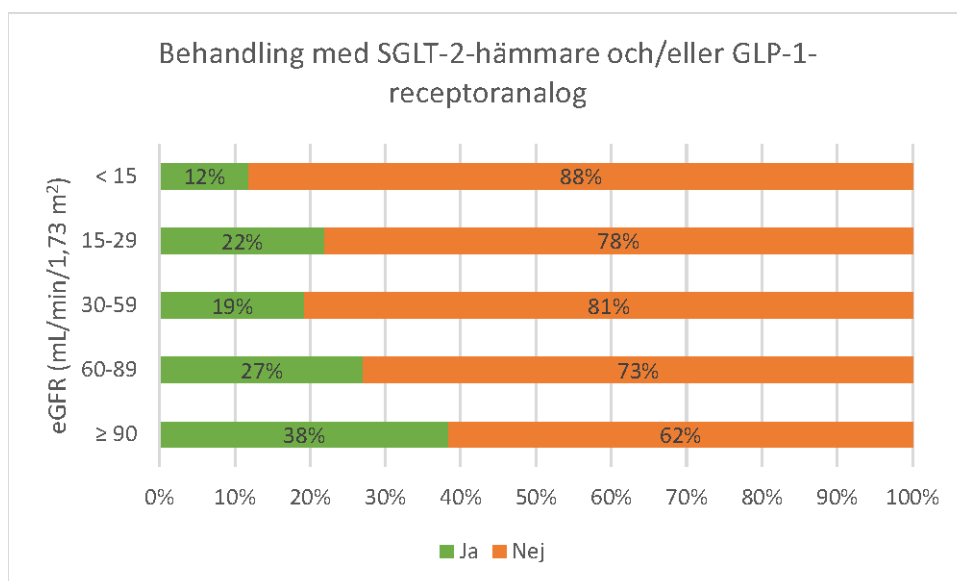
Figur 3. Andelen som fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog utifrån HbA1c-grupper



Figur 4. Andelen som fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog utifrån kön



Figur 5. Andelen som fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog utifrån BMI-grupper



Figur 6. Andelen som fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog utifrån eGFR-grupper

Diskussion

Studien visade att 22,8 procent av patienterna med typ 2-diabetes och en diagnostiserad ischemisk hjärtsjukdom fick behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog. Utifrån rådande riktlinjer kan det anses att den siffran bör öka. Det belyser vikten av att fortsatt identifiera patienter som ska erbjudas dessa kardioprotektiva diabetesläkemedel för att kunna erbjuda optimal behandling. Det kan vara att identifiera patienter med äldre ischemiska händelser i en primärvårds-kontext, att ompröva behandlingen inom slutenvården vid nya ischemiska händelser samt att aktivt identifiera patienter med en tidigare odiagnostiserad typ-2-diabetes vid en ny ischemisk hjärtsjukdom.

Målet bör inte vara en användning på 100 procent då flertalet patienter varken kan eller bör använda dessa preparat. SGLT-2-hämmare bör till exempel användas med försiktighet till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion, insulinberoende diabetes, ketosbenägenhet eller recidiverande komplicerande urinvägsinfektioner (23-24), medan GLP-1-receptoranaloger bör användas vid försiktighet vid bland annat genomgångna pankreatiter (26-28). En fördel med studiens metod är att även patienter som har fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog men som av någon anledning fått behandlingen utsatt, t.ex. på grund av intolerans, inkluderats. För de mest sjuka äldre bör diabetesbehandlingen syfta till biverkningsfrihet och symtomkontroll för stunden snare än förhindrandet av långsiktiga komplikationer. Då bör både SGLT-2-hämmare och GLP-1-receptoranalog i många fall undvikas då de inte sällan medför kliniskt signifikanta biverkningar för denna patientgrupp (32).

Användningen av nya diabetisläkemedel har ökat nationellt de senaste åren (33). Till exempel ökade antalet sålda dygnsdefinierade doser med SGLT-2-hämmare med 35 procent i Sverige bara mellan 2019 och 2020 (34), och för patienter med genomgången hjärtinfarkt ökade antalet patienter som fick SGLT-2-hämmare från 25 procent till 35 procent och GLP-1-receptoranaloger från 6 procent till 8 procent mellan 2020 och 2021 (25). Dock måste poängteras att SGLT-2-hämmare nu också används för patienter utan diabetes med hjärtsvikt med nedsatt vänsterkammarfunktion och kronisk njursjukdom, vilket sannolikt bidragit till den kraftigt ökade användningen (27-28). I en svensk studie från 2020 studerades patienter med diabetes som genomgått koronarangiografi på grund av hjärtinfarkt 2012-2017 bland annat avseende vilken diabetesbehandling de hade inom sex

månader efter händelsen. Då hade endast 5 procent behandling med antingen SGLT-2-hämmare eller GLP-1-receptoranalog (24), så vid jämförelse med denna studies resultat förefaller det tydligt att användningen ökar, även om det är en bit kvar till önskvärda nivåer. Att jämföra studiens resultat från Region Kronoberg med riket i helhet vid samma tidpunkt vore önskvärt, men då motsvarande studie för riket i helhet saknas och då det är ett dynamiskt område där användningen av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog snabbt förändras är svårt att göra en relevant jämförelse. Som tidigare nämnts fick 35 procent av alla patienter med hjärtinfarkt och diabetesbehandling med SGLT-2-hämmare och 8 procent behandling med GLP-1-receptoranalog 2021 (25), men att jämföra de siffrorna är svårt då denna studie även inkluderade patienter som ej fått sin hjärtinfarkt det senaste året. Hur som helst kan man notera att sett till antal förskrivna definierade dygnsdoser per invånare för SGLT-2-hämmare år 2020 ligger Region Kronoberg strax under riksgenomsnittet (34).

Studien visade en del intressanta skillnader i behandlingen i olika subgrupper. Låg ålder var signifikant associerad med en högre användning av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog vilket kan förklaras med att annan behandling bör övervägas till de mest sjuka äldre.

Högre HbA1c var också signifikant associerat med en högre användning av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog. Det är ett förväntat fynd då den traditionella behandlingen av typ 2-diabetes går ut på att addera nya läkemedel/behandlingar när patienten inte uppnår sitt målvärde för HbA1c, vilket följaktligen leder till att de med högre HbA1c får behandling med fler läkemedel. Att endast 12 procent av de med HbA1c > 52 mmol/mol har behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog talar för att de nya rekommendationerna om behandling oavsett HbA1c-nivå inte implementerats i kliniskt bruk. Då SGLT-2-hämmare och GLP-1-receptoranalog dessutom i flertalet fall kan ha initierats vid ett högre HbA1c och lett till bättre metabol kontroll kan man anta att nyinsättningen vid HbA1c < 52 mmol/mol i själva verket är ännu lägre.

Fler män än kvinnor får behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog. Studien är inte justerad för faktorer som rökning, lipidnivåer eller blodtryck så det kan inte uteslutas att könsskillnaden beror på mer intensiv behandling pga. en generellt högre kardiovaskulär risk hos män. Hur som helst är det en intressant observation och ett uppslag för framtida studier då det funnits belägg för att kvinnor får sämre hjärtsjukvård än män med bland annat lägre andel kvinnor som fått behandling med hjärtsviktspace-maker (CRT) och implanterbar defibrillator (ICD) jämfört med män (35).

Högre eGFR var också associerat med ökad användning av SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog. Man kan spekulera om det beror på en omotiverad rädsla för att använda dessa läkemedel vid måttligt nedsatt njurfunktion eller om det, i SGLT-2-hämmarnas fall, behöver förtydligas att även om den glukossänkande effekten minskar vid nedsatt njurfunktion så kvarstår den kardiovaskulära skyddseffekten ner till eGFR 25-30 ml/min/1,73 m².

Styrkor och svagheter

Studiens styrkor är att den inte bara ser till användningen av läkemedlen i hela befolkningen, utan till just denna riskpopulation med typ 2-diabetes och en ischemisk hjärtsjukdom då det är hos denna patientgrupp där behandlingen är extra angelägen. En annan styrka är att studien sannolikt inkluderat en klart betydande del av samtliga patienter med typ 2-diabetes i Region Kronoberg med insamlad data för 12 606 patienter sett till en befolkning på 202 978 personer 2021-09-30 (36). Som en potentiell svaghet i studien kan man spekulera kring en överdiagnostik av typ 2-diabetes då den uppskattade prevalensen enligt Nationella Diabetesregistret (NDR) är omkring 4 procent (1), vilket i så fall borde betyda att drygt 8 000 personer med typ 2-diabetes hade identifierats. Då studien även inkluderade patienter som avlidit under perioden 2019-2021 och då det kan förmodas finnas patienter som ej registrerats i NDR bedöms antalet inkluderade patienter vara ungefär som förväntat. En annan potentiell felkälla är kring diagnostiseringen av ischemisk hjärtsjukdom. Då studien inkluderade patienter som fått en ischemisk hjärtsjukdom-diagnos under perioden 2019-2021 kan det finnas patienter med äldre ischemiska hjärthändelser inte fått sin diagnos registrerad under denna tidsperiod. Det kan leda till att patienter med äldre ischemiska hjärthändelser missats i studien.

Sammanfattningsvis visar studien att knappt en fjärdedel av patienterna i Region Kronoberg med typ 2-diabetes och en ischemisk hjärtsjukdom-diagnos under åren 2019-2021 fått behandling med SGLT-2-hämmare och/eller GLP-1-receptoranalog och att lägre ålder, högre HbA1c, manligt kön och högre eGFR var faktorer som var signifikant associerade med en högre behandlingsandel. Rekommendationen att använda SGLT2-hämmare/GLP1-receptoranaloger oavsett HbA1c-nivå förefaller ej ha implementerats i klinisk praxis och användningen kan med fördel öka i denna patientgrupp givet nya riktlinjer och behandlingsrekommendationer. Vidare studier behövs för att kartlägga eventuella könsskillnader i förskrivningsmönstret.

Referenser

1. Nationella diabetesregistret. Årsrapport 2019. Göteborg, Sverige: Nationella diabetesregistret (NDR); 2019. Hämtad från: www.ndr.nu <2022-02-10
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Bryssel, Belgien: 2019. Hämtad från: www.diabetesatlas.org <2022-02-10
3. World Health Organization and International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva; 2016. Hämtad från: www.who.int/diabetes <2022-02-10
4. DeFronzo RA. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37(6):667-87.
5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58(4):773-95.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
7. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: Long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12(1):23-32.
8. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229-34.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
10. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Hämtad från: www.fda.gov <datum?
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.

12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med** 2019;380(4):347-57.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med** 2017;377(7):644-57.
14. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. **N Engl J Med** 2016;375(4):311-22.
15. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. **N Engl J Med** 2016;375(19):1834-44.
16. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **Lancet** 2018;392(10157):1519-29.
17. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **Lancet** 2019;394(10193):121-30.
18. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. **Eur Heart J** 2020;41(2):255-323.
19. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 (Suppl 1):S111-S124.
20. James S, Löndahl M. Konsensusdokument kring nya diabetes-hjärtriktlinjer från Svenska Kardiologföreningen och svensk förening för diabetologi avseende användning av SGLT-2 hämmare och GLP-1RA hos patienter med förhöjd risk för kardiovaskulär händelse. Svenska kardiologföreningen & svensk förening för diabetologi. Hämtad från: www.sls.se <datum?
21. Region Stockholms läkemedelskommitté. Kloka listan 2022. Kapitel endokrinologi – diabetes mellitus typ 2. Stockholm: Region Stockholms läkemedelskommitté. Hämtad från: klokalistan.se <2022-02-10
22. Läkemedelskommittén Region Kronoberg. Rekommenderade läkemedel 2022 för vuxna. Växjö: Läkemedelskommittén Region Kronoberg. Hämtad från:

- <https://www.regionkronoberg.se/contentassets/029934af77e0496183c6f401f1288e90/diabetesalgorithm-kronoberg-2022.pdf> <2022-02-10
23. Läkemedelsrådet, Region Skåne. Bakgrundsmaterial till skånelistans rekommendationer. Läkemedelsrådet, Region Skåne. Hämtad från: vardgivare.skane.se <2022-02-10
 24. Ritsinger V, Lagerqvist B, Lundman P, Hagstrom E, Norhammar A. Diabetes, metformin and glucose lowering therapies after myocardial infarction – insights from the SWEDHEART registry. **Diab Vasc Dis Res** 2020;17(6):1479164120973676.
 25. SWEDHEART. Årsrapport 2021. SWEDHEART; 2022
 26. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. **N Engl J Med** 2020;383(15):1436-46.
 27. FASS [Internet]. Jaridance (Empagliflozin) 10 mg. Hämtad från: www.fass.se <2021-03-10
 28. FASS [Internet]. Forxiga (Dapagliflozin) 10 mg. Hämtad från: www.fass.se <2021-03-10
 29. FASS [Internet]. Victoza (Liraglutid). [Citerad 10 Mars 2021]. Hämtad från: www.fass.se <2021-03-10
 30. FASS [Internet]. Ozempic (Semaglutid) 1mg. Hämtad från: www.fass.se <2021-03-10
 31. FASS [Internet]. Trulicity (Dulaglutid) 0,75 mg. Hämtad från: www.fass.se <2021-03-10
 32. Läkemedelsverket. Läkemedel för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation. Stockholm: Läkemedelsverket; Oktober 2017. Hämtad från: www.lakemedelsverket.se <2021-03-10
 33. Socialstyrelsen. *Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2020 – 2023*. Stockholm: Socialstyrelsen; April 2020. 2020-4-6751.
 34. Trysell, K. Nya glukossänkare på uppgång – men många står utan behandling. **Läkartidningen** 2021;13-14.
 35. Socialstyrelsen. *Jämställd behandling mellan kvinnor och män med diabetes och hjärt-/kärlsjukdomar*. [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; Mars 2017. 2017-3-65.
 36. Statistiska centralbyrån (SCB). Folkmängd i riket, län och kommuner 30 september 2021 och befolkningsförändringar 1 juli –30 september 2021. Hämtad från: www.scb.se <2022-02-10