



**Karolinska
Institutet**

Antidiabetika hos patienter med demens

Longitudinella studier baserad på Svenska Demensregistret

Juraj Secnik
SveDem årligt möte
24.9.2018



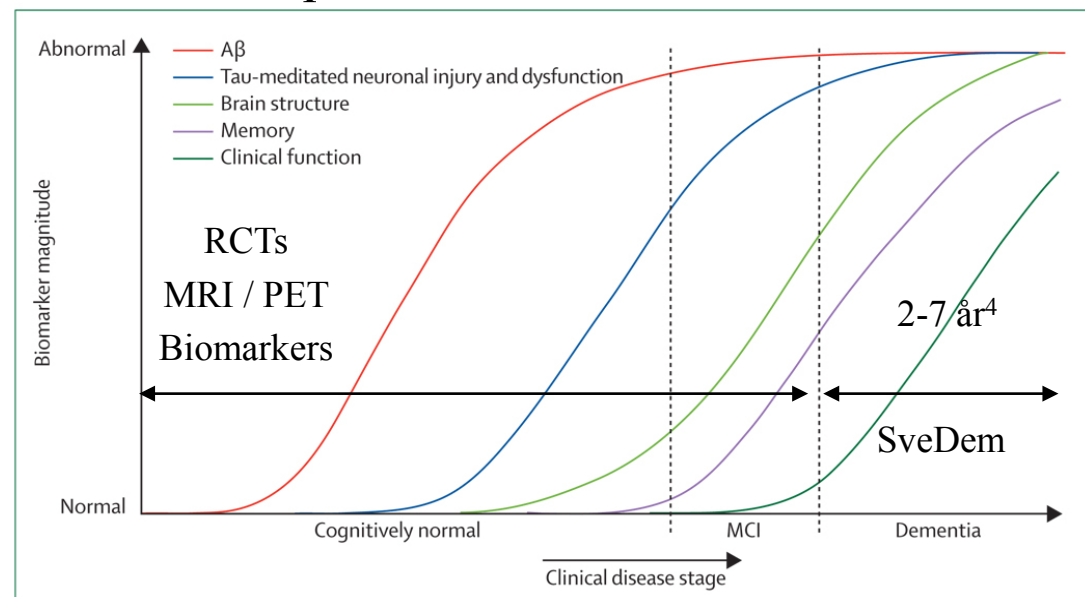
Översikt

- Bakgrund diabetes och demens
- Data och metoder
- Resultat av mortalitet och stroke studier
- Preliminära resultat av kognitionsnedsättning



Bakgrund

- ~ 50 miljoner patienter med demens i världen¹
- 4 ytterligare sjukdomar genomsnittlig²
- 13-20% diagnoserad med diabetes (7-10 miljoner!)³
- Riktlinjer saknas
- Antidiabetika – oklar effektivitet hos demenspatienter
- Kognitionspåverkan?



Jack et al, "Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade". *Lancet Neurology* (2010)

¹World Health Organisation (2019)

²Poblador-Plau et al, *BMC Psychiatry* (2014)

³Bunn et al, *BMC Medicine* (2014)

⁴Brody et al, *Lancet Neurology* (2012)

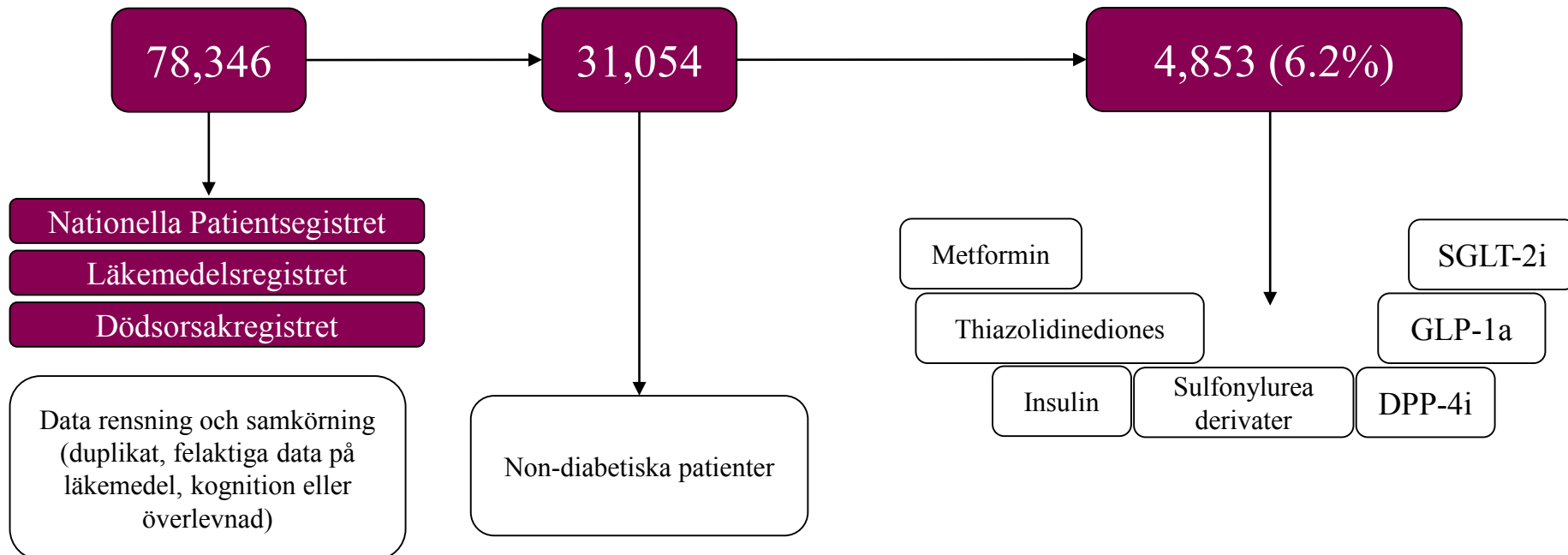
Data

- Longitudinella kohort studier
- Patienter med diabetes & Alzheimers eller ”blandad” demens
- Diabetes – båda typ 1 och 2



Demenspatienter registrerad
i SveDem tills 16/10/2018

Patienter med diabetes, AD & blandad demens

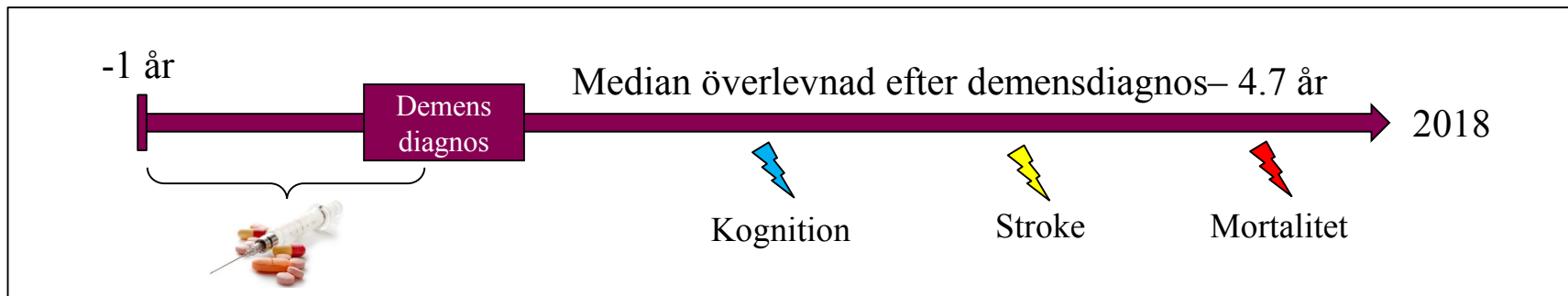


Exponering och utfall

- Outcomes: mortalitet, stroke, MMT-nedgång
- Stroke ICD-10: I61-I64, G45, G46: **374 nya fall**
- Mortalitet: **46%**
- MMT: **mellan uppföljningarna**



- Antidiabetika: Expeditioner ett år innan demensdatum

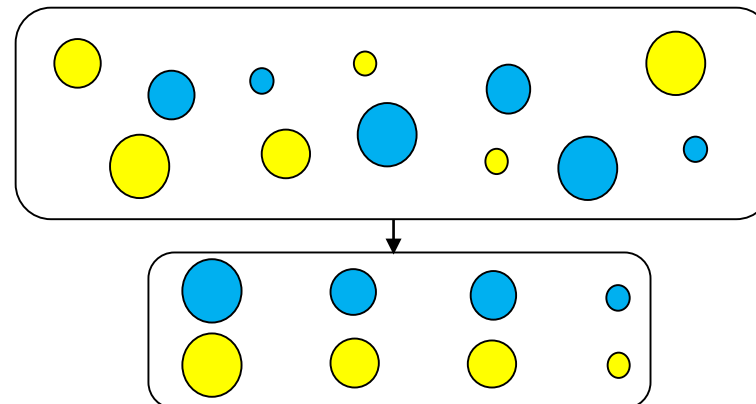


Metoder

Confounders: Justering och propensity score matchning

Metod: Cox regression (mortalitet och stroke) & mixed-effects modeller (kognition)

- Justering och matchning: *ålder, kön, demens, MMT-värden, komorbiditet, KE-hämmare*
- 1:1 Nearest neighbour matching (caliper 0.1)
- Stroke – competing risk regression (dödlighet som competing risk)

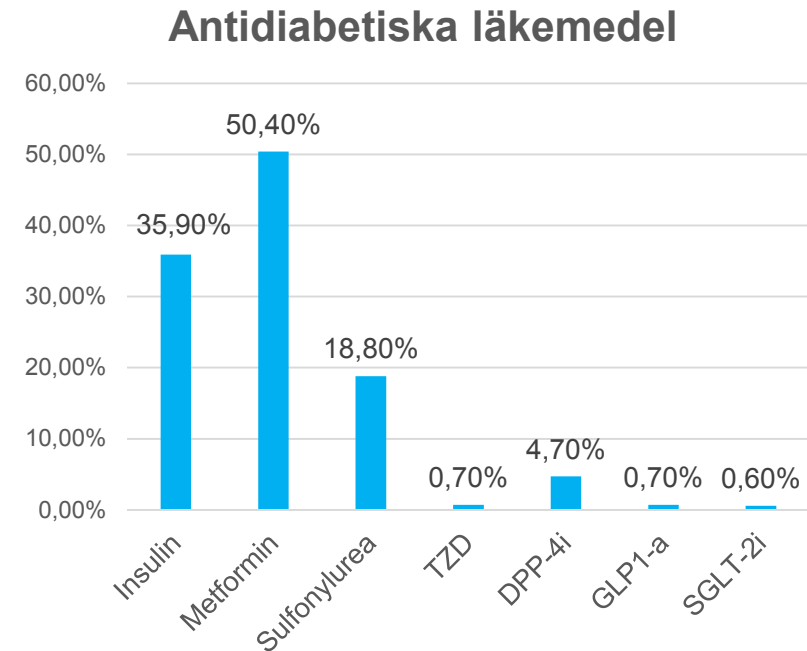


Alla patienter
(stora olikheter)

Matchade liknande par

Population beskrivning

Variabler, medelvärde (SD) eller n (%)	4,853 patienter
Ålder vid demensdiagnos, years	79.7 (6.9)
Kvinnor	2,656 (54.7%)
Ensamboende	1,975 (40.7%)
MMT-värde, median (IQR)	22 (6)
Charlson index, median (IQR)	2 (2)
Alzheimers sjukdom	2,467 (50.8%)
Stroke	374 (7.7%)
Dödlighet	2248 (46.3%)
2 och mer uppföljningar	2218 (27.3%)



Resultat - mortalitet

	N, döda	N, users/nonusers	Justering (HRs, 95%CI)	PS matching (HRs, 95%CI)
Läkemedel				
Metformin	3,927	1,956/1,956	0.77 (0.71-0.84)	0.75 (0.68-0.81)
Insulin	2,974	1,592/1,592	1.10 (1.02-1.21)	1.06 (0.96-1.17)
Sulfonylurea	897	910/910	1.47 (1.33-1.63)	1.46 (1.28-1.66)
TZDs	38	36/36	1.46 (0.95-2.28)	1.10 (0.58-2.09)
DPP-4i	153	277/277	0.41 (0.31-0.54)	0.45 (0.32-0.62)
GLP-1a	24	36/36	0.34 (0.15-0.76)	0.25 (0.10-0.63)
SGLT-2i	13	30/30	0.23 (0.10-0.51)	0.22 (0.10-0.50)



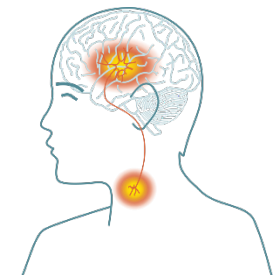
Resultat - stroke

	N, strokes	N, users/nonusers	Justering (HRs, 95%CI)	PS matching (HRs, 95%CI)
--	------------	-------------------	---------------------------	-----------------------------

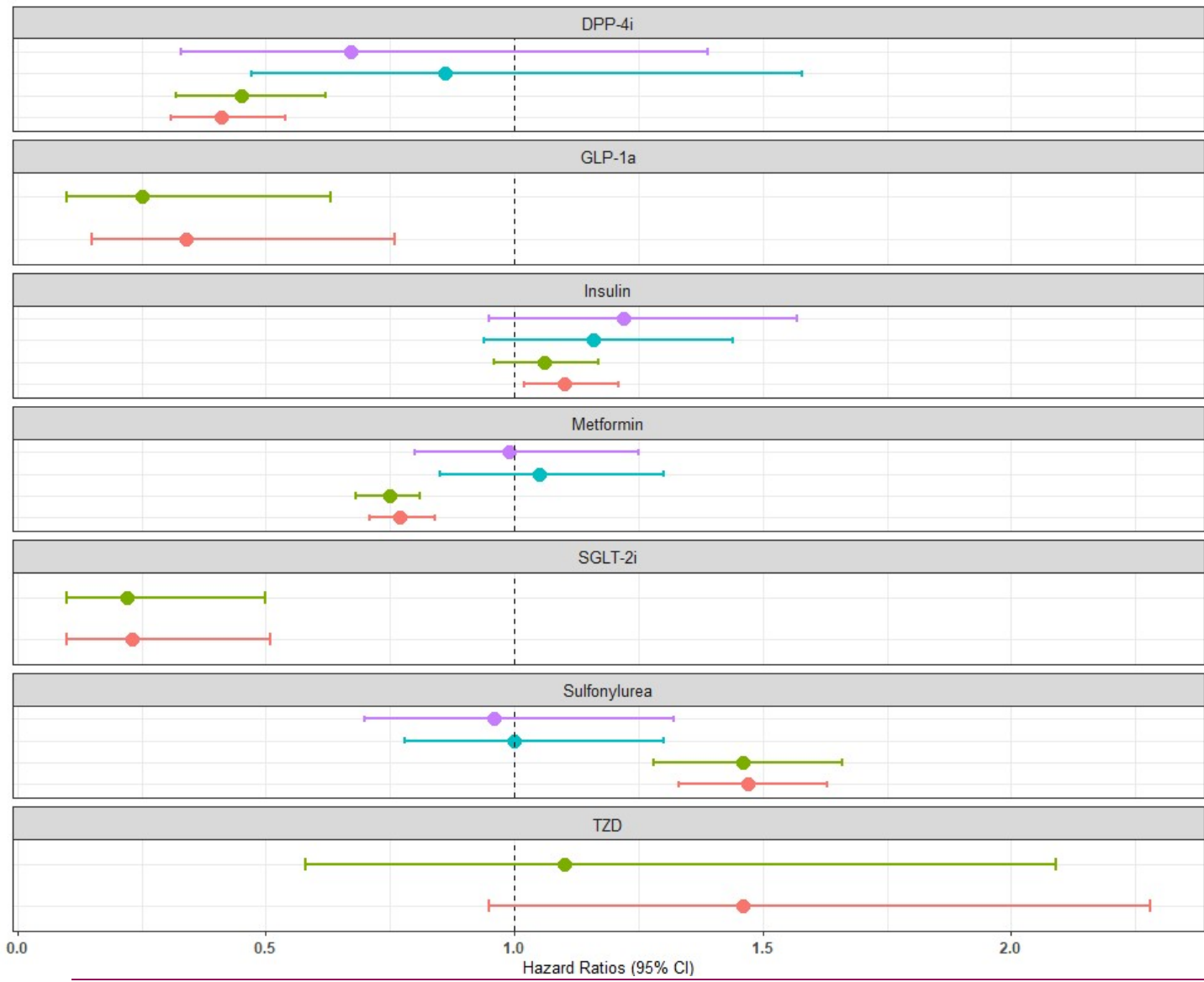
Läkemedel

Metformin	296	1,956/1,956	1.05 (0.85-1.30)	0.99 (0.80-1.25)
Insulin	246	1,592/1,592	1.16 (0.94-1.44)	1.22 (0.95-1.57)
Sulfonylurea	150	396/396	1.00 (0.78-1.30)	0.96 (0.70-1.32)
DPP-4i	33	277/277	0.86 (0.47-1.58)	0.67 (0.33-1.39)

(TZD, GLP-1a, SGLT-2i - för få fall)



Översikt – mortalitet och stroke



- ◆ Stroke - Matchad
- ◆ Stroke - Justerad
- ◆ Mortalitet - Matchad
- ◆ Mortalitet - Justerad

Preliminära resultat – MMT-nedgång

	Ojusterad	Justerad utan MMT-basvärde	Fuljusterad med MMT-basvärde	PS matchning (+MMT-bas)
	Slope (95% CI)			
Metformin	0.51 (0.27, 0.76)	0.28 (0.03, 0.53)	-0.03 (-0.9, 0.04)	0.08 (-0.20, 0.36)
Insulin	-0.04 (-0.3, 0.22)	-0.10 (-0.36, 0.16)	0.06 (-0.57, 0.7)	0.05 (-0.25, 0.36)
Sulfonylurea	-0.19 (-0.5, 0.13)	-0.12 (-0.44, 0.19)	-0.01 (-0.08, 0.07)	-0.04 (-0.44, 0.36)
TZDs	0.39 (-1.0, 1.82)	0.06 (-1.34, 1.46)	0.07 (-0.27, 0.41)	0.49 (-1.44, 2.42)
DPP-4i	0.83 (0.24, 1.42)	0.84 (0.26, 1.42)	0.05 (-0.1, 0.19)	-0.2 (-0.97, 0.57)
GLP-1a	1.37 (-0.07, 2.80)	0.81 (-0.6, 2.23)	-0.13 (-0.48, 2.23)	-0.40 (-2.1, 1.31)
SGLT-2i	1.23 (-0.35, 2.82)	0.92 (-0.64, 2.48)	-0.05 (-0.44, 0.33)	0.02 (-1.87, 1.91)

Diskussion och begränsningar

- Ingen effekt på stroke incidens
- Metformin - signifikant mortalitetsnedsättning (25%)
- Hypoglykemibenägna läkemedel högre mortalitet (sulfo, insulin)
- Nyare antidiabetika oftare i framtiden? (SGLT-2i, GLP-1a - för lite data)
- >>Confounding by indication<<

- Indikationer av långsammare kognitivnedgång (metformin, DPP-4i)
 - Behöver fler analys
- Kraftig effekt av MMT-basvärde
- Klinisk betydelse? (märkbar ung. 2 MMT poäng över 1,5 år)¹
- Många bortfall!

¹Hansen et al, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2007)



Nästa steg

- Doserings effekt
- Post-demens läkemedelsbehandling
- Bortfall analys

Stort Tack till:

Handledare & Kollegor

- Sara Garcia-Ptacek
- Hong Xu
- Dorota Religa
- Maria Eriksdotter
- Bengt Winblad
- Niklas Hammar
- Michael Alvarsson
- Emilia Schwertner

SveDem

- Alla medarbetare
- Administratörer

Funding

- Vetenskapsrådet
- Swedish Brain Power
- Alzheimerfonden
- Gamla tjänarinnor



Tack för uppmärksamheten!