



# Type 2 diabetes II

PRAKTISK  
LÆGEMIDDELINFORMATION  
16. ÅRG. · NR. 3 · 1999

Udgivet af  
Praktiserende Lægers Organisation  
og  
Sygesikringens Forhandlingsudvalg

Redaktionskomite:  
Uwe Jansen  
Egon Juul-Andersen  
Annette Bonne  
Frank Ingemann Jensen  
Elisabeth Thomsen

Redaktionsgruppe:  
Jens Peter Kampmann  
(ansvarshavende)  
Hanne R. Christensen  
Preben Holme Jørgensen  
Sten Nørby Rasmussen  
Jesper Schramm  
Benedicte Vej-Hansen

Redaktionens adresse:  
Lægeforeningens DADLNET-afdeling  
Esplanaden 8 D  
1263 København K  
tlf. 35 44 81 51

Løssalg:  
Lægeforeningens forlag  
Postboks 93  
1003 København K  
Løssalg kr. 25,00  
mod fremsendelse af check

Abonnement:  
Den Almindelige Danske  
Lægeforening  
Registreringsafdelingen  
Postboks 93  
1003 København K  
Abonnement for 1999 kr. 235,00  
mod fremsendelse af check

Sats og lay-out:  
Lægeforeningens forlag

Tryk:  
Mohns Bogtrykkeri

ISSN 0902-378X

## Aggressiv multifaktoriel behandlingsstrategi forbedrer prognosen ved type 2 diabetes mellitus

På trods af det store antal patienter med type 2 diabetes har effekten af den behandling, vi har tilbudt i relation til hyperglykæmi, hypertension og hjerte-karsygdomme indtil for nylig været ukendt. Dette har nu ændret sig. Dette skal bl.a. ses på baggrund af, at det vigtigste studie omhandlende behandling af type 2 diabetes, nemlig det engelske UKPDS, som det kostede 23 millioner pund at gennemføre, i september 1998 blev publiceret i British Medical Journal og Lancet. Studiet konkluderer, at der er en betydelig gevinst ved god glykæmisk kontrol samt aggressiv behandling af hypertension. Sammenholdes denne konklusion med den viden, vi allerede besidder om behandling af hypertension ved type 2 diabetes, behandling af den diabetiske dyslipidæmi og iskæmisk hjertesygdom, er dette starten på en ny epoke af evidensbaseret behandling af type 2 diabetes.

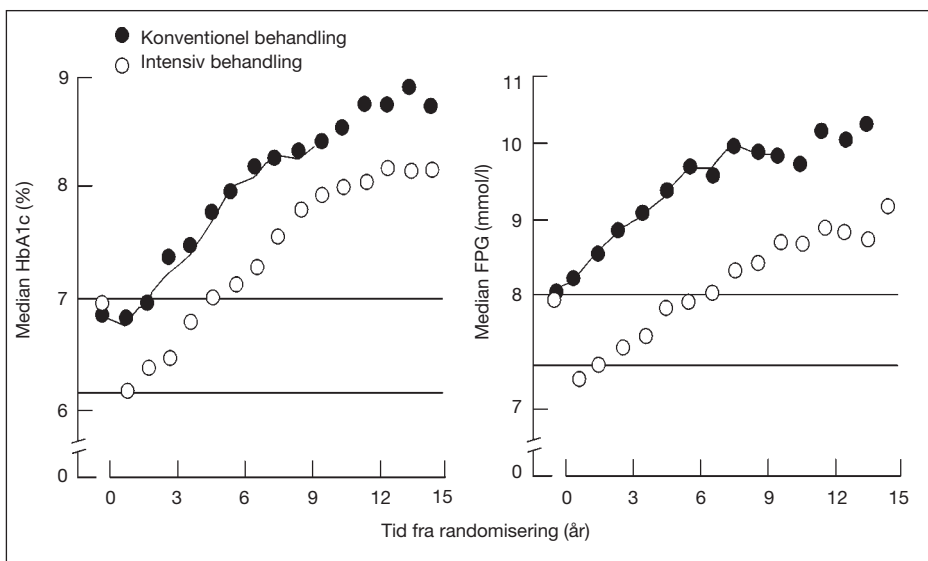
Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for en type 2 patient i Danmark er omkring 55 år. På diagnosetidspunktet frembyder patienterne ofte iskæmisk hjertesygdom og hypertension, og mange vil udvise dyslipidæmi. Således forekommer hjertesygdom og hypertension 3-4 gange hyppigere hos type 2 patienten end i baggrundsbefolkningen. Apoplexia cerebri forekommer 4 gange hyppigere hos mænd og ca. 10 gange hyppigere hos kvinder sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Ca. 50% har hypertension og dyslipidæmi på diagnosetidspunktet. 80% af type 2 patienterne dør af hjertekarsygdom, og det gælder også kvinder. Langtidsundersøgelser har tidligere vist, at graden af hypertension og dyslipidæmi er tæt associeret til overdødeligheden.

I aktuelle oversigt vil gevinsten ved at kontrollere hyperglykæmi og hypertension, herunder fordele og ulemper ved forskellige præparater blive diskuteret. Endvidere vil den diabetiske dyslipidæmi blive gennemgået, og behandlingsresultaterne fra de randomiserede studier præsenteret. De viser, at den største gevinst i relation til morbiditet og mortalitet pga. makroangiopati opnås ved at behandle den diabetiske dyslipidæmi. Endvidere vil den generelle behandling af iskæmisk hjertesygdom blive omtalt. Det skal understreges, at type 2 patienter også udvikler retinopati, nefropati og neuropati, og her gælder de samme retningslinier vedrørende screening og behandling som ved insulinkrævende diabetes.

## United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)

5.000 type 2 patienter blev fulgt gennemsnitligt i 11 år fra diagnosetidspunktet. Studiet startede i 1979. Patienterne blev initialt behandlet med 3 måneders kostomlægning og herefter randomiseret til fortsat kostbehandling evt. med tillæg af sulfonylurinstof, insulin eller metformin ved stigende hyperglykæmi eller til intensiv behandling med sulfonylurinstof eller insulin (terapeutisk mål: fastebloodglukose på omkring 6 mmol/l). Figur 1 illustrerer graden af glykæmisk kontrol i de to grupper. Endvidere var der et »sidestudie«, hvor patienterne blev randomiseret til behandling med metformin eller placebo. Studiet ønskede at besvare følgende spørgsmål

1. Kan risikoen for komplikationer reduceres gennem intensiv blodglukosekontrol?
2. Kan risikoen for komplikationer hos type 2 patienter med hypertension reduceres gennem intensiv antihypertensiv behandling?



Figur 1. Glykæmisk kontrol i den konventionelt og den intensivt behandlede gruppe. Gennem opfølgingsperioden sås en progredierende forringelse af den glykæmiske kontrol pga. en aftagende insulinsekretion. Type 2 diabetes er altså en progredierende sygdom. FPG = fastebloodglucose.

3. Frembyder nogen specifik behandling fordele eller ulempe?

### Gevinst ved intensiv glukosekontrol i relation til sendiabetiske komplikationer

#### Intensiv blodglukosekontrol med sulfonylurinstof eller insulin

I 11 års opfølgingsperioden havde den intensivt behandlede gruppe en gennemsnits-HbA<sub>1c</sub> på 7,0% mod 7,9% i den konventionelt behandlede gruppe, figur 1. Den intensivt behandlede gruppe havde øget vægten mere end den konventionelt behandlede gruppe (2-3 kg). Af tabel 1 fremgår gevinsten ved at reducere HbA<sub>1c</sub> med 0,9% i relation til diabetesrelaterede komplikationer, mortalitet, blodpropper i hjertet mm. Det ses, at den største gevinst opnås i relation til øjen-, nyre- og nervesygdom, altså mikroangiopati.

Studiet viste også, at den gevinst, der blev opnået, var den samme, uanset om man brugte sulfonylurinstof eller insulin. Den tidligere mistanke om en øget forekomst af kardiovaskulære hændelser ved brug af sulfonylurinstof, diskuteres i del 1,

kunne således ikke genfindes i dette studie. Der har også været debat om, hvorvidt insulinbehandling øger risikoen for arteriosklerose. Det fandtes der ikke holdpunkt for i UKPDS. En post hoc »epidemiologisk« analyse af data viste, at gevinsten ved at bedre glukosekontrollen ikke udviste nogen nedre HbA<sub>1c</sub> grænse. Således blev ved 1% reduktion i HbA<sub>1c</sub>, fx fra 9 til 8% fundet, at forekomsten af mikroangiopati blev reduceret med 35%, kardiologiske komplikationer med 25%, mortalitet 7% og en 18% reduktion i AMI.

#### Intensiv blodglukosekontrol med metformin

Et delresultat af undersøgelsen var, at hos overvægtige type 2 patienter (BMI over 31 kg/m<sup>2</sup> eller over 120% af idealvægten) var der en endnu større gevinst ved at bruge metformin sammenlignet med sulfonylurinstof og insulin på trods af, at den glykæmiske kontrol ikke var forskellig, tabel 1. I forhold til kontrolgruppen udviste den metforminbehandlede gruppe en 30% reduktion i alle kardiovaskulære hændelser og død (p < 0,0023-0,0179), hvor gevinsten

var mindre under behandling med SU og insulin, tabel 1. Derimod fandtes effekten af metformin på de mikrovaskulære forandringer ikke forskellig fra den, der blev observeret ved SU- og insulinbehandling. Resultaterne kan måske forklares ved, at metformin ikke kun reducerer blodglukose, men også har en effekt på insulinresistensen, der reduceres, samt på det hæmolytiske/fibrinolytiske system således, at den kardiovaskulære risikoprofil bedres.

Konklusionen er derfor, at god glykæmisk kontrol har betydning for såvel makro- som mikroangiopati ved type 2 diabetes. I praksis betyder det, at flere formentlig vil blive startet på insulinbehandling, og at vi i højere grad skal bruge kombinationsbehandling af flere perorale antidiabetika. Metformin må anses for at være førstevalgspræparat til overvægtige.

### Gevinst ved god blodtryksskontrol

Fra tidligere studier ved vi, at det generelt gælder, at den relative gevinst ved antihypertensiv behandling i relation til kardiovaskulære hændelser er større hos diabetikere sammenlignet med ikke-diabetikere. I UKPDS indgik en sammenligning mellem god og dårlig blodtryksskontrol, samt en sammenligning af om ACE-hæmmerbehandling var bedre end behandling med en betablokker.

Den intensivt behandlede gruppe, der opnåede et gennemsnitsblodtryk på 144/82, blev sammenlignet med en gruppe, der havde et gennemsnitsblodtryk på 154/87. Gevinsten ved at reducere blodtrykket 10/5 mmHg fremgår af tabel 2. Det ses, at gevinsten på makroangiopati ved en effektiv blodtryksbehandling er større end ved at reducere blodglukose. Der fandtes tillige en betydelig gevinst i relation til mikroangiopati, også retinopati. For at opnå en god blodtryksskontrol var det ofte nødvendigt at kombinere den initiale ACE-hæmmer- eller betablokkerbehandling med diuretikum, calciumblokker, metyldopa eller prazosin. Således fik 60

**Tabel 1. Resultater fra UKPDS**  
**Reduktion i sygdomsrisiko ved intensiv behandling af blodglukose**

	SU eller insulin	Metformin
Enhver diabeteskomplikation <sup>1</sup> . . . . .	12% (p=0,029)	32% (p=0,0002)
Dødsfald med relation til diabetes <sup>2</sup> . . . . .	10% (p=0,34)	42% (p=0,017)
Samlet dødelighed . . . . .	6% (p=0,44)	36% (p=0,011)
AMI . . . . .	16% (p=0,052)	39% (p=0,01)
Apopleksi . . . . .	-11% (p=0,52)	41% (p=0,013)
Amputation . . . . .	39% (p=0,099)	26% (p=0,57)
Mikroangiopati . . . . .	25% (p=0,0099)	39% (p=0,19)
Retinopati . . . . .	21% (p=0,015)	
Mikroalbuminuri . . . . .	33% (p=0,000054)	
Diabetisk nefropati . . . . .	34% (p=0,036)	
Neuropati . . . . .	8% (p=0,42)	
Kataraktoperation . . . . .	24% (p=0,046)	35% (p=0,20)

*Blodglukose:* Konventionelt behandlede, gennemsnits-HbA1c 7,9%. Intensivt behandlede, gennemsnits-HbA1c 7,0%

1. *Enhver diabeteskomplikation:* Pludselig død, død af hyperglykæmi eller hypoglykæmi, fatal og ikke-fatal AMI, angina pectoris, inkompenseret morbus cordis, apoplexia cerebri, nyreinsufficiens, amputation, blødning i øje, laserbehandling, blindhed, katarakt operation.

2. *Dødsfald i relation til diabetes:* Død pga. AMI, apoplexia cerebri, perifer vaskulær sygdom, nyresygdom eller pga. hyper- eller hypoglykæmi og pludselig død.

Bemærk at den glykæmiske kontrol ikke var forskellig i gruppen behandlet med SU/insulin eller metformin.

og 29% i den intensivt behandlede gruppe henholdsvis 2- og 3-stofsbehandling. Der fandtes ikke nogen forskel, når det gælder captopril og den selektive betablokker atenolol i relation til de nævnte variable i tabel 2, men flere patienter i betablokkergruppen (30%) var ophørt med behandlingen ved slutningen af studiet.

ACE-hæmmerbehandling er fortsat førstevalg hos type 2 patienter med diabetisk nefropati. Hos patienter med mikroalbuminuri (urinalbumin 30-300 mg/døgn) skal albuminurien følges, og hvis den viser stigende værdi, bør ACE-hæmmer også være førstevalgspræparat. Med hensyn til det terapeutiske mål for blodtrykket tyder resultaterne fra HOT-studiet (PLI 5/1998) på, at for diabetikere er et terapeutisk mål på omkring 130/80 optimalt. I HOT-studiet blev antallet af større kardiovaskulære hændelser halveret ved at reducere det diastoliske blodtryk fra 90 til 80 mmHg. Den Europæiske Diabetes Association anbefaler BT <140/90 mmHg, medens de amerikanske rekommandationer er 130/85 mmHg.

Behandling med calciumblokker ved type 2 diabetes er kommet noget i miskreditt på grund af ABCD-studiet, der viste en øget forekomst af myokardieinfarkt hos patienter, der blev behandlet med calciumblokker (nisoldipin) sammenlignet med ACE-hæmmer (25/235 versus 5/235). I 2 andre randomiserede studier (MIDAS- (isradipin) og FACET (amlodipin)), fandtes en øget forekomst af myokardieinfarkt i

gruppen behandlet med calciumblokker sammenlignet med grupper behandlet med betablokker eller diuretika. Spørgsmålet omkring indikation for brug af calciumblokkere til type 2 patienter må aktuelt anses for at være uafklaret. Calciumblokkere dækker over flere undergrupper, og ved behandling af diabetisk nefropati synes det at være en fordel at benytte langtidsvirkende non-dihydropyridiner, fx verapamil.

Type 2 patienter har ofte systolisk hypertension, og en enkelt tablet tiazid må fortsat anses for at være en korrekt behandling (SHEP-studiet). Sammenfattende synes blodtrykskontrollen at være vigtigere end hvilket præparat, der anvendes. Blodtrykskontrollen er formentlig lettere at håndtere for de fleste end at opnå god glykæmisk kontrol, selv om mange store studier har vist, at kun ca. 30% af patienterne opnår et blodtryk på under 140/90 mmHg.

Data fra UKPDS viste tillige, at hvis man sammenligner en gruppe patienter, der har HbA<sub>1c</sub> <6% og systolisk blodtryk <130 mmHg, med en gruppe, der har HbA<sub>1c</sub> >8% og systolisk blodtryk >130 mmHg, var de diabetesrelaterede hændelser i sidstnævnte gruppe øget med en faktor 5,5, diabetesrelaterede dødsfald 11 gange, mortalitet uanset årsag 4,5 gange, og når det gælder de mikrovaskulære komplikationer, var de øget med en faktor 22.

**Tabel 2. Resultater fra UKPDS**  
**Reduktion i sygdomsrisiko ved intensiv behandling af forhøjet blodtryk**

Enhver diabeteskomplikation <sup>1</sup> . . . . .	24% (p=0,0046)
Dødsfald med relation til diabetes <sup>2</sup> . . . . .	32% (p=0,019)
Inkompenseret hjertesygdom . . . . .	56% (p=0,0043)
AMI . . . . .	21% (p=0,13)
Apopleksi . . . . .	44% (p=0,013)
Amputation . . . . .	49% (p=0,17)
Mikroangiopati . . . . .	37% (p=0,092)
Retinopati . . . . .	34% (p=0,0004)
Albuminuri . . . . .	-6% (p=0,87)

Blodtryk: Konventionelt behandlede, gennemsnits-BT 154/87 mmHg. Intensivt behandlede, gennemsnits-BT 144/82. 1 og 2, se fodnote til tabel 1.

## Diabetisk dyslipidæmi

UKPDS-studiet og finske prospektive studier har vist, at den stærkeste risikomarkør for hjerte-karsygdom ved type 2 diabetes er LDL-kolesterol.

Kurven, der illustrerer sammenhængen mellem iskæmisk hjertesygdom og S-kolesterol for type 2 patienter, er ikke forskellig fra den, vi kender fra baggrundsbefolkningen, men blot forskudt opad, således at antallet af hændelser er øget med en faktor 3-4 for samme S-kolesterol. At type 2 diabetes er en alvorlig sygdom ses også af, at mortaliteten blandt type 2 patienter, der aldrig har haft et myokardieinfarkt, er som en ikke-diabetiker, der allerede har haft et myokardieinfarkt. Der er derfor god grund til at behandle alle risikofaktorer.

Den diabetiske dyslipidæmi er karakteriseret ved høje triglycerider og lav HDL-koncentration, samt at LDL-partiklerne kvalitativt er ændret, således at de er små og tætte og meget mere aterogene. Den lave HDL-kolesterolkoncentration er især uheldig, da HDL står for den reverse kolesteroltransport fra karvæggen og derved hindrer arteriosklerose i at opstå. De terapeutiske mål for behandling af dyslipidæmien ved diabetes er først og fremmest at sænke total-kolesterol til under 5 mmol/l og LDL-kolesterol til under 3 mmol/l. Hvis dette ikke opnås ved kostomlægning, vægttab og god glykæmisk kontrol, er der indikation for behandling med statiner. Der foreligger nu data fra 3 randomiserede studier, 4-S, CARE og LIPID, der viser effekten af at behandle dyslipidæmien hos type 2 patienter. I 4-S studiet (sekundær prævention) var efter 6 års opfølgning den relative risiko for total mortalitet reduceret med 43%, kardiovaskulær mortalitet med 46%, alle større kardiovaskulære hændelser med 55% i gruppen, der blev behandlet med statin, sammenlignet med placebo. Overensstemmende resultater blev præsenteret i CARE-studiet.

Type 2 patienterne er de billigste patienter at behandle. Således skulle der i 4-

S studiet, når det gælder om at undgå et ikke-fatalt myokardieinfarkt, koronararterie-død, bypass eller angiografi, behandles 11 ikke-diabetikere i 6 år mod 5 diabetikere. I CARE-studiet, der også var et sekundært profylaksestudie, hvor kolesterol-niveauerne var lavere, var tallene henholdsvis 17 og 12. Med hensyn til at hæve HDL-kolesterol er der kun ringe effekt af statinbehandling (5-10%). Her kommer vægttab og motion ind som vigtige komponenter.

Hos patienter med meget høje triglycerider (>10 mmol/l) kan benyttes fibrater, der også sænker LDL-kolesterol. Aktuelt foreligger der ikke kontrollerede studier, som har vist en positiv effekt af fibratbehandling på forekomsten af kardiovaskulære hændelser hos type 2 patienter.

Når der ordineres kolesterolsænkende lægemidler (totalkolesterol >5,0 mmol/l og LDL-kolesterol >3,0 mmol/l) til patienter med type 2 diabetes, skal recepten påføres afsnit 1, hvorefter tilskuddet automatisk fratrækkes på apoteket.

## Behandling med acetylsalicylsyre

Det foreligger ikke danske rekommendationer for behandling med acetylsalicylsyre ved type 2 diabetes, men de amerikanske anbefalinger er, at acetylsalicylsyre kan benyttes som sekundær prævention ved type 2 patienter. Randomiserede studier har underbygget denne indikation. Endvidere anbefales acetylsalicylsyrebehandling til patienter med kardiovaskulære risikofaktorer i form af rygning, hypertension, overvægt, mikro- og/eller makroalbuminuri, samt når patienten har dyslipidæmi. Indtil videre anbefales en dosis på 150 mg dagligt. Kontrollerede undersøgelser har vist, at risikoen for retinablødning ikke er øget under behandling med acetylsalicylsyre.

## Behandling af iskæmisk hjertelidelse

Her følges de retningslinier, der gælder for

patienter uden diabetes mellitus, og som findes i »Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice«, som er en konsensusrapport, der er udarbejdet af flere europæiske videnskabelige selskaber i samarbejde, bl.a. hypertensions-selskabet, kardiologiselskabet samt det Europæiske Selskab for Almen Praksis. Fire nyere studier har konkluderet, at betablokkerbehandling som sekundær profylakse fx efter AMI synes specielt virkningsfuldt ved type 2 diabetes sammenlignet med ikke-diabetikere. Det skal endvidere påpeges, at rygeophør altid er vigtigt ved type 2 diabetes. Når det gælder brugen af ACE-hæmmere ved inkompenseret morbus cordis eller efter AMI, er den relative gevinst den samme eller større end den, der kendes fra ikke-diabetikere (GISSI-3-, SAVE-, SOLVD- og ATLAS-studiet). I relation til trombolyse efter AMI viste ISIS 2 en relativt større gevinst hos diabetespatienter sammenlignet med ikke-diabetikere. Proliferativ retinopati er ikke kontraindikation.

## Afsluttende kommentar

Aggressiv behandling er indiceret i relation til såvel hyperglykæmien, hypertensionen og dyslipidæmien. Ofte er det nødvendigt at bruge flere præparater for at opnå de terapeutiske mål. Makroangiopatien er ofte asymptomatisk, hvorfor regelmæssig screening er essentiel for at forbedre mobiditet og mortalitet. Når en type 2 patient får en kardiovaskulær hændelse, er det forbundet med en større morbiditet og mortalitet end hos ikke-diabetikere. Effektiv behandling af angina pectoris samt moderne behandling af inkompenseret morbus cordis forbedrer patienternes livskvalitet signifikant.

Anne-Mette Rosenfalck  
Sten Madsbad  
Endokrinologisk afdeling  
Hvidovre Hospital