LÆGEMIDDEL STYRELSEN

Rationel FARMAKOTERAPI 9

Behandling af type 2 diabetes mellitus

Det nøjagtige antal patienter med type 2 diabetes i Danmark kendes ikke, men et realistisk skøn er ca. 100.000 patienter samt et lignende antal udiagnosticerede tilfælde. Nye tal fra Københavns Amt viser, at ca. 15% af mænd og 10% af kvinder over 50 år har diabetes, og et tilsvarende antal personer har nedsat glukosetolerance. Forekomsten af type 2 diabetes er hastigt stigende pga. en øget forekomst af overvægt og manglende fysisk aktivitet. Tidligere var gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet for en patient med type 2 diabetes i Danmark omkring 55 år, men i dag ses flere og flere yngre med sygdommen.

Det er nu almindeligt accepteret, at type 2 diabetes er en »kardiovaskulær sygdom«. Således forekommer hjertesygdom og hypertension 3-4 gange hyppigere hos patienter med type 2 diabetes end i baggrundsbefolkningen; apoplexia cerebri forekommer 4 gange hyppigere hos mænd og ca. 10 gange hyppigere hos kvinder, og 50-70% har hypertension og dyslipidæmi på diagnosetidspunktet. 70-80% af patienter med type 2 diabetes antages at dø af hjertekarsygdom.

De 2 vigtigste patofysiologiske mekanismer, der fremkalder sygdommen, er en defekt pankreatisk betacellefunktion i form af et forsinket og reduceret insulinrespons – fx under et måltid – kombineret med nedsat insulinvirkning i de perifere væv, primært i muskler. Begge defekter er nødvendige, for at sygdommen kan opstå.

Type 2 diabetes er en af komponenterne i »det metaboliske syndrom«, som i dag antages at være bindeleddet mellem type 2 diabetes og hjertekarsygdom. Det metaboliske syndrom er karakteriseret ved insulinresistens i musklerne, øget forekomst af forhøjet blodtryk samt diabetisk dyslipidæmi karakteriseret ved lav HDL-kolesterol og høje triglycerider. Endvidere ses en kvalitativ ændring i LDL-kolesterol, således at der er en øget forekomst af de meget aterogene »små-tætte« LDL-partikler. Denne kombination af lipoproteiner er meget aterogen. Bemærk i øvrigt, at kombinationen af høje triglycerider og lav HDL-kolesterol er tæt associeret til insulinresistens og kan benyttes som markør for en højrisikopatient. Til det metaboliske syndrom hører ændringer i det fibrinolytiske/hæmostatiske system, hvilket medfører en øget tromboseten-dens. Hos insulinresistente personer er der også en øget forekomst af arthritis urica. Ikke-diabetikere og type 2 diabetikere kan optræde med en eller flere af de komponenter, der indgår i syndromet.

Box 1. Nøglebudskaber for behandling af type 2 diabetes.

- Fokusér ikke ensidigt på behandling af hyperglykæmien

Følgende risikofaktorer bør behandles intensivt:

- Hypertension
- Dyslipidæmi
- Overvægt
- Rygning

SEPTEMBER 2001

Behandling af type 2 diabetes mellitus **1**

Udgivet af
Institut for
Rationel Farmakoterapi

Lægemiddelstyrelsen
Frederikssundsvej 378
DK-2700 Brønshøj

Tlf: 44 88 91 21
Man-tor 8.30-16.00
Fre 8.30-15.30
Fax: 44 88 91 22
E-mail: IRF@dkma.dk
http://www.irf.dk

Redaktion:
Institut for Rationel Farmakoterapi
Jens P. Kampmann (ansvarshavende)

Redaktionskomité:
Lars Bjerrum
Hanne Rolighed Christensen
Uwe Jansen
Preben Holme Jørgensen

Sats og layout:
Lægeforeningens forlag
Tryk:
Scanprint, Viby J.
ISSN 1600-2555

Patienter med det metaboliske syndrom frembyder, uanset om de har manifest diabetes, en øget morbiditet og mortalitet på grund af kardiovaskulære sygdomme. Det er derfor ikke overraskende, at studier, hvor man udelukkende har behandlet hyperglykæmien, kun har medført mindre gevinster i relation til en reduktion af kardiovaskulær sygdom. Det er overordentligt vigtigt ved type 2 diabetes ikke kun at fokusere på blodglukose, men også aggressivt at behandle hypertension, dyslipidæmi, overvægt samt rygning. Gennem de senere år er der publiceret adskillige klinisk kontrollerede undersøgelser, der demonstrerer gevinsten ved farmakologisk behandling af ovennævnte risikofaktorer hos patienter med type 2 diabetes.

Livsstilsændringer

Langt de fleste patienter med type 2 diabetes er overvægtige, og hjørnestenen i behandling er fortsat kostomlægning med en fedtfattig kost, der er hypokalorisk mhp. at opnå et vægttab. Blot 3-5 kg vægttab har en signifikant effekt på den glykæmiske kontrol, blodtrykket og lipidprofilen. Hvis de terapeutiske mål (Tabel 1) ikke er opnået efter 2-3 måneders kostomlægning, må der tages stilling til, om det er realistisk at forvente yderligere vægttab på kostbehandling alene. Hvis svaret er nej, kan behandling med perorale antidiabetika eller insulin komme på tale. Hos enkelte patienter er det dog nødvenligt allerede på diagnosetidspunktet at benytte perorale antidiabetika eller insulin i kombination med kostomlægning for at kontrollere hyperglykæmien. Parallelt med kostomlægningen bør der fokuseres på andre livsstilsændringer i form af øget motion og ophør med rygning. Rygning hos diabetikere medfører en øget forekomst af nefropati i tillæg til den velkendte øgede risiko for lunge- og hjertekarsygdomme.

Tabel 1. Behandlingsmål ved type 2 diabetes.

Variabel	Værdi
Faste-blodglukose	< 6 mmol/l
HbA_{1c}	< 6,5 %
Totalkolesterol	< 5mmol/l
Triglycerider	< 2 mmol/l
LDL-kolesterol	< 3 mmol/l
HDL-kolesterol	> 1 mmol/l
Blodtryk	< 130/85 mmHg

Behandling af hyperglykæmi

De ideelle mål for yngre patienter er et fasteblodglukose på under 6 mmol/l og en HbA_{1c} på under 6,5% (Tabel 1). I praksis vil behandlingsmålene dog oftest variere efter patientens compliance og alder. Hos overvægtige type 2 patienter anbefales metformin som førstevalgspræparat. Resultater fra det store engelske UKPDS-studie (UK Prospective Diabetes Study), der er nøglestudiet, har vist, at behandling med metformin hos overvægtige type 2 patienter er i stand til at reducere morbiditet og mortalitet i langt højere grad end behandling med sulfonylurinstof eller insulin. Således medførte 0,9% reduktion i HbA_{1c} over 10 år ca. 30% reduktion i kardiovaskulære hændelser og død, mens der ikke var nogen signifikant reduktion i kardiovaskulær sygdom under behandling med sulfonylurinstof og insulin sammenlignet med kontrolgruppen. Det betyder dog ikke, at behandling med sulfonylurinstof og insulin ikke har noget effekt på forekomsten af kardiovaskulær sygdom. Således har en efterfølgende post-hoc analyse påpeget, at for hver 1% reduktion i HbA_{1c} kan forventes 14% reduktion i AMI og 21% reduktion i diabetesrelaterede dødsfald. Der kunne ikke påvises nogen nedre grænse for HbA_{1c} i relation til nævnte effektmål.

Reduktionen i mikrovaskulære komplikationer var den samme, uanset om der blev behandlet med insulin, sulfonylurinstof eller metformin. Således medførte 0,9% reduktion i HbA_{1c} over 10 år en reduktion på 21% retinopati og henholdvis 33% og 34% reduktion i forekomsten af mikroalbuminuri og diabetisk nefropati (albuminuri > 300 mg/døgn eller urinalbumin: kreatinin-ratio > 25 mg/mmol, hvor anden sygdom kan udelukkes). På grund af en aftagende insulinproduktion er type 2 diabetes en progredierende sygdom, hvilket viser sig ved, at de fleste patienter initialt kan behandles med kostomlægning, herefter et peroralt antidiabetikum, så to perorale antidiabetika, og mange ender med at behøve insulinbehandling efter 10-20 års diabetesvarighed. Formentlig er der i Danmark flere insulinbehandlede type 2 diabetikere end type 1 diabetikere.

Hvis en mere detaljeret diskussion af brugen af perorale antidiabetika, insulinbehandling eller kombinationsbehandling med perorale antidiabetika og insulin ønskes, henvises til Klaringsrapport nr. 6, 2000 udgivet af Ugeskrift for Læger. Klaringsrapporten er offentliggjort på DADLNET.

Behandling af forhøjet blodtryk

Ved blodtryk på > 140/90 mmHg ved gentagne målinger er der indikation for behandling af blodtrykket, og det terapeutiske mål er et blodtryk < 130/85 mmHg (se Ratio-

nel Farmakoterapi 8/2001). Gevinsten ved at behandle blodtrykket er stor, men ofte er behandlingen vanskelig, og flerstofsbehandling er ofte nødvendig for at opnå det terapeutiske mål. Ca. 60-80% af patienter med type 2 diabetes vil have et blodtryk over 140/90 mm Hg, og isoleret systolisk hypertension udgør $^2/_3$ af tilfældene. Flere grupper af antihypertensiva har vist gavnlig efffekt: ACE-hæmmere, betablokkere, diuretika og calciumantagoniser. Det vigtigste er derfor at få blodtrykket ned og ikke hvilket præparat, der vælges. Ofte vil en ACE-hæmmer være førstevalgspræparat evt. i kombination med diuretika, især hvis der forekommer mikroalbuminuri. Valg af evt. 3. præparat afhænger ofte af patientens kardiovaskulære risikoprofil.

UKPDS-undersøgelsen viste efter 8-9 års follow-up, at en reduktion af det systoliske blodtryk på 10 mmHg og det diastoliske blodtryk på ca. 5 mmHg (144/82 vs. 154/87 mmHg) medførte 32% reduktion i dødsfald, 56% reduktion i inkompenseret morbus cordis, 21% reduktion i AMI og 44% færre tilfælde af apoplexia cerebri. Det skal specielt bemærkes, at reduktion af blodtrykket også har en signifikant effekt på forekomsten af retinopati, således fandtes efter 8-9 år ved ovennævnte blodtryksfald en reduktion i forekomsten af retinopati på 34%. I de senere år har det været diskuteret, om calciumblokkere har en mindre gunstig effekt på reduktion i sygdomsrisiko end fx ACE-hæmmere, men indtil videre må spørgsmålet anses for uafklaret. I modsætning til hos ikke-diabetikere kunne der i hverken UKPDS eller HOT (Hypertension Optimal Treatment) studiet påvises nogen nedre grænse for blodtryksreduktion i relation til risikoreduktion. Diabetikere synes derfor i særlig grad at være trykfølsomme. Det skal understreges, at flere klinisk kontrollerede studier har vist en speciel gunstig effekt af betablokkerbehandling som sekundær profylakse ved kardiovaskulær sygdom ved type 2 diabetes. Klinisk kontrollerede undersøgelser tyder på, at angiotensin-II antagonister er ligeværdige med – men altså ikke bedre end – ACE-hæmmere ved behandling af type 2 patienter i relation til hypertension, hjerteinsufficiens samt mikro- og makroalbuminuri. Behandling med angiotensin-II antagonister er imidlertid dyrere end behandling med ACE-hæmmere og bør kun anvendes, hvis sidstnævnte ikke tolereres.

Skal alle patienter med type 2 diabetes behandles med en ACE-hæmmer?

På baggrund af HOPE-studiet (Heart Outcomes Prevention Evaluation), hvor der indgik 3.577 patienter med type 2 diabetes og én af følgende risikofaktorer: Mikroalbuminuri, hypertension, dyslipidæmi eller rygning, er det blevet diskuteret, om alle type 2 diabetikere skal behandles med en ACE-hæmmer. Patienterne blev randomiseret til placebo eller en ACE-hæmmer (ramipril), der blev »lagt på toppen« af den behandling, de allerede fik. Efter 4-5 år fandtes en reduktion på 22% i AMI, 33% reduktion af apoplexia cerebri, en reduktion i kardiovaskulær mortalitet på 37%, i total mortalitet på 24%, og en reduktion på 24% i antallet af patienter, der udviklede nefropati i forhold til placebogruppen. Signifikant færre patienter behøvede dialyse eller laserterapi for diabetisk retinopati i ramiprilgruppen. Blodtrykket var $1^1/_2$ mmHg lavere i ramiprilgruppen, hvilket kun kan forklare maksimalt 40% af reduktionen i apoplexia cerebri og 25% af reduktionen i AMI. ACE-hæmmere synes derfor i sig selv at have en gunstig effekt på hjerte og kar, som ikke alene kan tillægges reduktionen i blodtrykket. Aktuelt er der hverken nationalt eller internationalt konsensus for at behandle *alle* patienter med type 2 diabetes med en ACE-hæmmer.

Behandling af dyslipidæmi

Type 2 diabetes er en alvorlig sygdom. Det ses også af de prospektive epidemiologiske studier, der viser, at mortaliteten for en type 2 diabetiker, der aldrig har haft et myokardieinfakt, ikke er forskellig fra en ikke-diabetiker med et tidligere myokardieinfakt. Den stærkeste risikomarkør for udvikling af hjertekarsygdom ved type 2 diabetes er LDL-kolesterol, og flere studier har nu vist, at statinbehandling af diabetisk dyslipidæmi medfører en udtalt reduktion i kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. I The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4-S studiet), som var et sekundært interventionsstudie, fandtes efter 6 års opfølgning, at total-mortalitet blev reduceret med 23%, kardiovaskulær mortalitet med 46% og kardiovaskulære hændelser med 55% i gruppen, der blev behandlet med statin sammenlignet med placebogruppen. LDL-kolesterol blev reduceret med 36% i statingruppen. Gevinsten ved behandling af dyslipidæmi er større ved behandling af patienter med type 2 diabetes end blandt ikke-diabetikere. Således skulle der i 4-S studiet behandles 11 ikke-diabetikere mod kun 5 diabetikere i 6 år for at undgå et tilfælde af fatalt

Postbesørget blad
57179 (8245 ARC)

Adressemærkaten er udskrevet fra Lægeforeningens edb-register. Adresseændringer m.v. bedes meddelt til DADL, Registreringsafdelingen, Esplanaden 8 C, 1263 København K.

myokardieinfarkt, koronararteriedød, by-pass eller angiografi. Ved behandling af lavt HDL-kolesterol er effekten af statin dog marginal, idet stigningen er på ca. 5-10%. Her kommer vægttab og motion ind som vigtigste behandlingsforslag. Forud for evt. farmakologisk behandling er det vigtigt at optimere den glykæmiske kontrol samt intensivere kostbehandlingen med henblik på vægttab.

Det terapeutiske mål for type 2 diabetes er et total-kolesterol < 5 mmol/l, LDL-kolesterol < 3,0 mmol/l og HDL-kolesterol > 1 mmol/l. Hvis diabetikeren med dyslipidæmi også har manifest iskæmisk hjertesygdom ydes der tilskud til statinbehandlingen, hvis recepten mærkes »Tilskud« (klausuleret tilskud). Er der ikke tegn på iskæmisk hjertesygdom (primær profylakse), og ovenstående behandlingsmål ikke opnås ved kostomlægning, kan der ansøges om enkelttilskud i Lægemiddelstyrelsen.

Indtil nu har der kun været posthoc analyser tilgængelige til at vurdere effekten af statinbehandling på den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet ved type 2 diabetes. I løbet af efteråret 2001 vil det første store studium inkluderende 6.000 type 2 patienter, der er behandlet med et statin, blive publiceret (Heart Protection Study).

Fibraternes plads i behandlingen af den diabetiske dyslipidæmi er aktuelt uafklaret, men flere undersøgelser er på vej.

Behandling med lavdosis ASA

Type 2 patienter anbefales behandlet med acetylsalicylsyre 75-150 mg ved erkendt hjertesygdom (sekundær profylakse). Kontrollerede undersøgelser har vist, at risikoen for retinablødninger ikke er øget under behandling med ASA. Amerikanske rekommandationer er mere aggressive end de danske; her anbefales alle overvægtige type 2 patienter behandlet med ASA.

Behandling af iskæmisk hjertesygdom

Rygeophør er altid vigtig ved type 2 diabetes. »Stum myokardie iskæmi« er dobbelt så hyppig hos type 2 diabetikere, som hos ikke-diabetikere. Et normalt ekg er ikke garanti for, at der ikke forekommer iskæmisk hjertesygdom, og ofte er en arbejdstest eller en myokardiescintigrafi nødvendig for at afkræfte mistanken. Meta-analyser har konkluderet, at ACE-hæmmerbehandling ved hjerteinsufficiens eller efter AMI giver den samme eller en relativt større gevinst end den, der er fundet for ikke-diabetikere. Mht. trombolyse efter AMI har flere studier vist den samme gevinst hos diabetespatienter som hos ikke-diabetikere. Proliferativ retinopati er ikke kontraindikation for trombolyse.

Afsluttende kommentar

På trods af at type 2 diabetes klassificeres som en endokrin sygdom, og diagnosen er baseret på forhøjet blodglukose, er det nu veletableret, at patienterne fremtræder med multiple kardiovaskulære risikofaktorer, samt at der er en stor gevinst ved at behandle disse. Risikofaktorerne er allerede til stede på diagnosetidspunktet. Behandling af hyperglykæmien alene kan ikke forventes at normalisere den 2-4 gange øgede risiko for kardiovaskulær sygdom hos disse patienter.

Da prognosen efter fx AMI eller by-pass kirurgi er signifikant dårligere for en type 2 diabetiker sammenlignet med en ikke-diabetiker, gælder det derfor om at behandle type 2 patienter, så de undgår at få kardiovaskulær sygdom eller ved manifest hjertekarsygdom at reducere risikofaktorerne optimalt.

Formentlig er denne gruppe af patienter en af de mest underbehandlede i Danmark. Aktuelt har vi ingen data, der viser, hvor mange type 2 diabetikere der modtager behandling med lipidsænkende lægemidler, hvor mange der har opnået det terapeutiske mål i relation til behandling af forhøjet blodtryk eller behandles med ASA. Et stort problem i behandlingen er compliance, da det ofte vil være nødvendigt med polyfarmaci med indtagelse af 10-15 tabletter daglig for at opnå de terapeutiske mål, som fremgår af Tabel 1.

Det er også meget vigtigt ved type 2 diabetes at screene for og behandle retinopati, nefropati og neuropati efter de retningslinier som fremgår af Klaringsrapport nr. 6, 2000.

Som hovedregel bør screening ske en gang om året. Påvisning af mikro/makroalbuminuri har stor prognostisk værdi som markør for apoplexia cerebri og kardiovaskulær sygdom.

Sten Madsbad
Endokrinologisk Klinik
H:S Hvidovre Hospital

Litteratur
Ugeskrift for Læger. Klaringsrapport nr. 6/2000. Er offentliggjort på DADLNET.