

Glykæmisk kontrol og hjerte-kar-sygdom ved type 2-diabetes

Professor Sten Madsbad

Personer med type 2-diabetes har en øget forekomst af hjerte-kar-sygdom og deraf følgende mortalitet. Prospektive kohortestudier har vist en kontinuerlig sammenhæng mellem stigende blodglukose og glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) og risikoen for hjerte-kar-sygdom [1]. De optimale mål for HbA_{1c} er aktuelt < 6,5% i Europa og < 7,0% i USA.

I forbindelse med det nyligt afholdte årlige møde i *American Diabetes Association* blev der præsenteret tre interventionsstudier, hvor ovennævnte problemstilling blev belyst, og det med et overraskende resultat. Alle studierne inkluderede type 2-diabetespatienter med høj risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. Således havde 32-40% af deltagerne erkendt kardiovaskulær sygdom ved inklusion i studierne. I alle studierne blev patienterne randomiseret til intensiv glykæmisk kontrol eller til konventionel behandling af hyperglykæmien. To af studierne er publicerede [2, 3]. ACCORD-studiet blev stoppet i februar 2008 efter 3,5 års opfølgning på grund af øget mortalitet i den intensivt behandlede gruppe [3]. Den gennemsnitlige HbA_{1c} var henholdsvis 6,4% versus 7,5% i de to grupper, og antallet af døde var 257 versus 203 patienter efter 3,5 års opfølgning. Hypoglykæmi var øget med faktor tre, og vægtstigning (27% tog over 10 kg på i vægt) var hyppigere i den intensivt behandlede gruppe. I ADVANCE-studiet var spørgsmålet, der ønskedes besvaret, om der er nogen klinisk gevinst ved at reducere HbA_{1c} til < 6,5% [3]. HbA_{1c} var 6,5% versus 7,3% i de to grupper. Der fandtes ingen forskel i mortalitet eller i antallet af vaskulære hændelser, men der sås flere hypoglykæmitilfælde i den intensivt behandlede gruppe. I VADT (*The VA diabetes trial*) var den gennemsnitlige HbA_{1c} 6,9% versus 8,4% i de to grupper efter seks år. Der fandtes ingen forskel i kardiovaskulære hændelser eller mortalitet mellem de to grupper. Risikoen for hypoglykæmi var øget med faktor fire i den intensivt behandlede gruppe. Post hoc-analyser af ACCORD og VADT viste, at patienterne med kortest diabetesvarighed og uden hjerte-kar-sygdom på randomiseringstidspunktet, havde effekt af intensiv behandling i form af færre kardiovaskulære hændelser.

I ADVANCE, ACCORD og VADT fandtes således ingen forskel i risikoen for kardiovaskulære hændelser på trods af en signifikant forskel mellem gruppernes HbA_{1c} på helt op til 1,5 procentpoint. Studierne dækkede også det klinisk relevante område i HbA_{1c} fra 6,5% til 8,5%. Mortaliteten var øget i den intensivt behandlede gruppe i ACCORD. Intensiv og aggressiv behandling af hyperglykæmien ved type 2-diabetes medfører

således ikke en reduktion i hjerte-kar-sygdom inden for en tidshorison på op til 5-6 år. Overdødeligheden i ACCORD kunne ikke relateres til et specifikt lægemiddel eller en kombination af lægemidler. Den øgede mortalitet kunne heller ikke forklares ved den øgede forekomst af hypoglykæmi. I alt 86 dødsfald i den intensivt behandlede gruppe mod 67 dødsfald i den konventionelt behandlede var klassificeret som pludselig uventet død, hvor hypoglykæmi som årsag dog ikke kan udelukkes. I VADT var svær hypoglykæmi en risikofaktor for død. De intensivt behandlede grupper i de tre studier tog mere på i vægt, havde 2-4 gange flere hypoglykæmiepisoder, og behandlingen var dyrere på grund af et større medicinforbrug, flere ambulante kontroller og indlæggelser.

De aktuelle data giver ikke anledning til en ændring af de danske anbefalinger. Den glykæmiske kontrol har en udtalt effekt på udviklingen af retinopati, nefropati og neuropati. Vi bør derfor fortsat stræbe efter den mest optimale glukosekontrol for at forhindre udviklingen af mikrovaskulære komplikationer. HbA_{1c} < 6,5% kan opnås hos mange patienter de første år efter diagnosen uden større besvær og uden for stor risiko for hypoglykæmi. Senere i forløbet, specielt når insulinbehandling bliver nødvendig, er det ofte vanskeligt at opnå en HbA_{1c} < 7,0 uden for stor risiko for svære hypoglykæmier. Behandlingsstrategien og graden af glykæmisk kontrol bør derfor fastlægges under individuel hensyntagen til personens alder, livslængde, forekomst af hjerte-kar-sygdom, kompleksitet af behandling og ikke mindst risikoen for hypoglykæmi og vægtstigning. Et passende mål for HbA_{1c} hos type 2-patienter med erkendt hjerte-kar-sygdom synes at være omkring 7,0%, hvis det kan opnås uden for stor risiko for hypoglykæmi. Andre randomiserede studier har vist, at aggressiv behandling af hypertensionen, dyslipidemien og brug af acetylsalicylsyre reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom og mortalitet ved type 2-diabetes [4].

Korrespondance: Sten Madsbad, Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: sten.madsbad@hv.h.regionh.dk

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Selvin E, Marinopoulos S, Berkinblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;142:1:421-31.
2. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
3. The ADVANCE Collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
4. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.