
Forebygging av hjerte- og karsykdom ved type 2-diabetes

TEMA

KÅRE I. BIRKELAND

Email: kare.birkeland@ioks.uio.no

Hormonlaboratoriet

Aker sykehus

0514 Oslo

TOR CLAUDI

Rønvik Legesenter

8000 Bodø

og

Institutt for samfunnsmedisin

Universitetet i Tromsø

VIGGO HANSTEEN

Kardiologisk avdeling

Medisinsk klinikk

Aker sykehus

0514 Oslo

KRISTIAN F. HANSSEN

Endokrinologisk avdeling

Medisinsk klinikk

Aker sykehus

0514 Oslo

INGVAR HJERMANN

Avdeling for preventiv kardiologi

Klinikk for forebyggende medisin

Ullevål sykehus

0407 Oslo

TROND JENSSEN

Nyremedisinsk seksjon

JAK JERVELL

Endokrinologisk seksjon

Medisinsk avdeling

Rikshospitalet

0027 Oslo

INGRID OS

Nyremedisinsk avdeling

Medisinsk klinikk

Ullevål sykehus

0407 Oslo

B

Pasienter med type 2-diabetes har høy sykkelighet og dødelighet som følge av hjerte- og karsykdommer. Epidemiologiske studier viser at mange av risikofaktorene er de samme som for ikke-diabetikere.

Det er i løpet av de siste årene kommet en rekke undersøkelser som gir grunnlag for å anbefale profylaktisk behandling mot slik sykdom ved diabetes. Vi gjennomgår en del av de viktigste relevante studiene, og foreslår norske retningslinjer for forebygging av hjerte- og karsykdommer ved diabetes.

Alle pasienter bør oppfordres til et sunt levesett med riktig kosthold, fysisk aktivitet og avholdenhet fra tobakksrøyking. Samfunnet, representert ved myndigheter og politikere, har et betydelig ansvar for å tilrettelegge forholdene slik at den utvikling vi ser i dag, med redusert fysisk aktivitet og vektøkning i store deler av befolkningen, kan snus.

Farmakologisk behandling av høyt blodsukkernivå er primært indisert for å redusere plager av hyperglykemi og for å forebygge mikrovaskulære komplikasjoner. Det er ikke endelig avklart om blodsukkersenkende behandling beskytter mot makrovaskulær sykdom. Medikamentell profylaktisk behandling med acetylsalisylsyre, antihypertensive og lipidsenkende medikamenter er indisert hos høyrisikopasienter. Dette er først og fremst pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller pasienter som har minst én risikofaktor i tillegg til sin diabetes.

Dokumentasjonen av effekt fra prospektive, randomiserte studier er best for blodtrykksbehandling, som kan beskytte både mot mikro- og makrovaskulære komplikasjoner og mot tidlig død.

Den vanligste årsaken til for tidlig død blant pasienter med diabetes er hjerte- og karsykdommer, og forekomsten av slike sykdommer er flere ganger så høy hos diabetikere som hos ikke-diabetikere (1, 2). Den høye forekomsten av hjerte- og karsykdommer finnes særlig hos pasienter med type 2-diabetes, som utgjør 80 – 85 % av pasientene med diabetes.

Risikofaktorene for hjerte- og karsykdom ved diabetes er i stor grad de samme som hos personer uten diabetes, men noen kommer i tillegg (tab 1) (3, 4). For å redusere sykkelighet og for tidlig død er det naturlig å forsøke å påvirke så mange av disse risikofaktorene som mulig.

Tabell 1

Viktige risikofaktorer for arteriosklerotisk sykdom ved diabetes

| |
|-------------------------------|
| Alder |
| Høyt LDL-kolesterolnivå |
| Lavt HDL-kolesterolnivå |
| Høyt triglyseridnivå |
| Hypertensjon |
| Mikroalbuminuri |
| Røyking |
| Høyt Hb A _{1c} -nivå |

En opphopning av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom er blitt sammenfattet i begrepet "metabolsk syndrom". Syndromet er ikke entydig definert, men nylig har Verdens helseorganisasjon foreslått en definisjon som krever tilstedeværelse av insulinresistens, nedsatt glukosetoleranse eller type 2-diabetes i tillegg til to andre faktorer (tab 2) (5). Andre karakteristika er også assosiert med syndromet, slik som økt tendens til blodproppdanning og nedsatt fibrinolyse. Bukfedme (økt midje-hofte-ratio) og insulinresistens er sentralt i syndromet og muligens av patogenetisk betydning. Mye tyder på at risikoen for hjerte- og karsykdom ved metabolsk syndrom er nesten like høy som ved type 2-diabetes. Antall personer med overvekt og metabolsk syndrom er økende. Fra et samfunnsmessig synspunkt må denne gruppen betraktes som like viktig som gruppen med manifest diabetes.

Tabell 2

Det metabolske syndrom. Følgende definisjon er foreslått (5)

| |
|--|
| Nedsatt glukosetoleranse eller diabetes eller insulinresistens i tillegg til to eller flere av følgende: |
| - Hypertensjon (blodtrykk \geq 140/90 mm Hg) |

| |
|---|
| - Lipidforstyrrelser med forhøyet triglyseridnivå (1,7 mmol/l) og/eller lavt HDL-kolesterolnivå (<0,9 mmol/l for menn, 1,0 mmol/l kvinner) |
| - Fedme med sentral adipositas (midje-hofte-ratio > 0,90 for menn, > 0,85 for kvinner) og/eller BMI > 30 kg/m ² |
| - Mikroalbuminuri (albuminutskilling 20 µ g/min eller albumin-kreatinin-ratio 30 mg/g) |

Risikovurderinger og behandlingsanbefalinger

I befolkninger hvor hjerte- og karsykdommer er utbredt, ser det ut til at pasienter med type 2-diabetes uten kjent koronarsykdom som gruppe har omtrent den samme risiko for å få et hjerteinfarkt som ikke-diabetikere som allerede har hatt ett infarkt (6). Det har derfor vært hevdet at primærprevensjon av hjerte- og karsykdom ved diabetes bør vurderes på linje med sekundærprevensjon hos pasienter som ikke har diabetes, for eksempel når det gjelder bruk av medikamentell lipidsenkende behandling.

Vi mener at det ikke er riktig å sidestille disse to gruppene helt når man skal vurdere medikamentell intervensjon. En epidemiologisk analyse av den store prospektive britiske diabetesstudien United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) viste ingen overdødelighet blant diabetikere sammenliknet med ikke-diabetikere de første fem år av studien når personer med kjent arteriosklerotisk sykdom var ekskludert (3). Og i Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE)-studien var forekomsten av kardiovaskulære endepunkter langt lavere blant pasienter med diabetes uten tidligere hjerteinfarkt enn blant ikke-diabetikere som hadde hatt infarkt (7). Den økte risikoen gjelder derfor først og fremst dem som har risikofaktorer i tillegg til sin diabetes.

Det er publisert flere behandlingsanbefalinger som bygger på en inndeling i risikonivåer ut fra tilstedeværelse av ulike risikofaktorer (8, 9). Slike risikotabeller er utarbeidet på bakgrunn av epidemiologiske undersøkelser og ikke på intervensjonsstudiene. De bygger i stor grad på data fra Framingham-undersøkelsene, hvor det bare inngikk 237 personer med diabetes, diagnostisert på bakgrunn av et tilfeldig blodsukkernivå over 9 mmol/l eller bruk av antidiabetika. Framingham-databasen inneholder ikke opplysninger om type diabetes og heller ikke om mikroalbuminuri. Siden mikroalbuminuri/proteinuri er en tung risikofaktor for økt morbiditet og mortalitet av hjerte- og karsykdom, har Yudkin & Chaturvedi i tillegg tatt inn mikroalbuminuridata fra en meta-analyse (4) i sine risikokart (9). Et problem ved alle risikotabeller er at man må bestemme seg for hvilken risiko som er akseptabel og på hvilket nivå man skal intervenere. Etter vårt syn bør man akseptere en risiko for en kardiovaskulær hendelse på opp mot 3 % per år i denne pasientgruppen før medikamentell intervensjon startes. Som kjent øker risikoen for død uansett med økende alder, slik at det synes rimelig å akseptere en høyere risiko i de høye aldersgruppene.

Vi vil i denne artikkelen forsøke å redegjøre for den dokumentasjon som foreligger når det gjelder risikoreducerende behandling for hjerte- og karsykdom ved type 2-diabetes. God dokumentasjon fra prospektive studier hos ikke-diabetikere foreligger i dag for intervensjon mot mange av de nevnte risikofaktorene, men prospektive studier hos diabetikere har manglet inntil nylig. I løpet av de siste årene er det kommet flere viktige studier som belyser emnet, og nylig er det publisert en stor prospektiv studie om effekten av intensivt blodsukkerkontroll (10, 11) og blodtrykkskontroll (12, 13) spesielt ved type 2-diabetes. Når det gjelder medikamentell lipidsenkende behandling, foreligger det ikke store nok prospektive undersøkelser der man primært har studert diabetikere, og vi må av den grunn hente kunnskap fra subgruppeanalyser av studier hvor diabetikere har inngått.

Hyperglykemi

Det er sannsynlig at det er en sammenheng mellom hyperglykemi og hjerte- og karsykdommer, selv om sammenhengen ikke er så sterk som for mikrovaskulære komplikasjoner ved diabetes.

Det finnes ingen intervensjonsstudier som entydig viser at reduksjon av hyperglykemi over mange år reduserer kardiovaskulær dødelighet og sykkelighet. I UKPDS fant man at intensiv behandling med sulfonylurea eller insulin resulterte i en marginal reduksjon i forekomsten av hjerteinfarkt (16 %, $p = 0,05$) (10). Forskjellen i gjennomsnittlig blodsukkernivå mellom de to behandlingsgruppene var imidlertid liten (Hb A_{1c} 7,0 % versus 7,9 %), og det kan ha bidratt til den marginale effekten. Metformin reduserte både forekomsten av hjerteinfarkt og dødeligheten signifikant hos overvektige (11). Det er sannsynlig at reduksjon av hyperglykemien ved akutt hjerteinfarkt bedrer prognosen etter infarkt (14).

Det finnes en rekke prospektive undersøkelser som viser at blodglukosenivået er en selvstendige risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdommer både hos ikke-diabetikere og ved type 2-diabetes. I Wisconsin-studien var en økning på ett prosentpoeng i Hb A_{1c} assosiert med 20 % økning i koronare hendelser (15). Hovedargumentet for bruk av blodglukosesenkende medikamenter ved type 2-diabetes er likevel bedret livskvalitet og reduksjon av risikoen for mikrovaskulære komplikasjoner. Hvilket blodsukkersenkende medikament man skal velge ved risiko for hjerte- og karsykdommer, er ikke klart. Hos overvektige ser det ut til at metformin reduserer komplikasjonene mer effektivt enn insulin eller sulfonylurea (11).

Livsstilsendringer: kostrådgivning, økt fysisk aktivitet og røykestopp

Påvirkning til endring av kost-, mosjons- og røykevaner er anerkjent som basisbehandling hos alle pasienter med diabetes, enten de får medikamentell behandling eller ikke. Denne delen av behandlingen er ofte en større utfordring

både for lege og pasient enn den medikamentelle delen, fordi den krever mye tid og kunnskap hos legen og høy motivasjon hos pasienten. Den krever også utholdenhet av begge parter fordi det i høyeste grad dreier seg om livslang behandling. Det kan ofte være nødvendig å alliere seg med andre for å forsøke å endre livsstil. Medarbeidere på legekontoret kan gjøre et meget viktig arbeid i slike situasjoner. Ofte er det også nødvendig å undervise ektefelle/samboer. Ved mer kompliserte kostendringer eller vanskeligheter med å gjennomføre kostanbefalingene kan man henvise pasienten til klinisk ernæringsfysiolog.

Det finnes ingen kontrollerte, randomiserte intervensjonsforsøk for å bedømme effekten av ikke-farmakologisk behandling på mortalitet og morbiditet hos diabetikere. Når disse tiltakene likevel danner basis i alle behandlingsforslag, bygger det på observasjonsstudier (16, 17) og på intervensjonsstudier hos pasienter med nedsatt glukosetoleranse (18) og metabolsk syndrom (19). De epidemiologiske studiene viser at regelmessig fysisk aktivitet reduserer insidensen av type 2-diabetes (16) og at vektøkning øker risikoen (17). I en ikke-randomisert studie fra Malmö fant Eriksson og medarbeidere at livsstilsintervensjon med vekt på økt fysisk aktivitet og kostråd til 48-årige menn med nedsatt glukosetoleranse reduserte forekomsten av diabetes, og at det også reduserte dødeligheten ved 12 års oppfølging (18).

Røyking

De uheldige konsekvensene av røyking er velkjent og godt utredet. Nylig er det også publisert en god oversikt over hva man vet om røyking og diabetes (20). Som for andre livsstilsfaktorer foreligger det ikke randomiserte, kontrollerte forsøk som dokumenterer virkningen av røyking eller røykestopp, verken hos folk med eller hos folk uten diabetes. Flere epidemiologiske studier viser imidlertid at røyking forverrer de mikro- og makrovaskulære komplikasjonene ved både type 1- og type 2-diabetes (21). Det er også de siste årene kommet undersøkelser som demonstrerer at røyking øker insulinresistensen (22). Epidemiologiske studier viser at røykere oftere får type 2-diabetes enn ikke-røykere (23). Mye tyder på at røykestopp har en større effekt ved type 2-diabetes enn noen annen risikofaktorintervensjon (24). Røykestopp er derfor et svært viktig element i all risikoreduksjon hos type 2-diabetikere, kanskje det aller viktigste.

Behandling av høyt blodtrykk

Hypertensjon og type 2-diabetes opptrer ofte samtidig, og dette medfører økt risiko for hjerte- og karsykdom (3, 25). Hypertensjon medfører også økt forekomst av mikrovaskulære komplikasjoner som retinopati og mikroalbuminuri (12, 26). Blodtrykksbehandling reduserer albuminurien ved type 2-diabetes, og det er holdepunkter for at det forsinker reduksjonen av nyrefunksjonen (27). Det er publisert flere studier som dokumenterer nytten av blodtrykksbehandling i denne pasientgruppen og effekten av å senke blodtrykket ned i normalområdet for å hindre makrovaskulære og mikrovaskulære komplikasjoner (12, 28, 29).

Nytter det å senke blodtrykket hos type 2-diabetikere?

Resultatene fra blodtrykksdelen av UKPDS viste en reduksjon av hjerneslag og hjertesvikt med nesten 50 % ved streng i forhold til mindre streng blodtryksbehandling (144/82 mm Hg versus 154/87 mm Hg) (12). Funnene bekreftes i flere subgruppeanalyser fra store blodtryksstudier hvor pasienter med type 2-diabetes har inngått (28, 29).

Når skal behandling starte og hva er behandlingsmålet?

Pasienter med diabetes er en høyrisikogruppe hvor medikamentell intervensjon bør startes på et relativt tidlig tidspunkt. Retningslinjene fra WHO sier litt forenklet at det er indikasjon for å starte medikamentell behandling ved blodtrykk > 140/90 mm Hg (30). Grensen for når man skal starte behandling bør etter vårt syn ligge litt høyere dersom det ikke foreligger andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom eller organskade, og noe lavere dersom det er flere slike risikofaktorer eller organskade (for eksempel mikroalbuminuri/proteinuri). Start av medikamentell behandling forutsetter sikker hypertensjonsdiagnose. Dette gjelder særlig hvor hypertensjonen er lett og det ikke foreligger tegn på hypertensjonskomplikasjoner (øyebunnsforandringer, mikroalbuminuri/proteinuri eller venstre ventrikkelhypertrofi). Blodtrykksmålingen skal da gjentas flere ganger over en periode på anslagsvis tre måneder, og forsøk på omlegging av livsstil med økt fysisk aktivitet, vektreduksjon og moderasjon av saltinntaket er viktig før man starter medikamentell behandling.

Diskusjonen om behandlingsmål og grensen for når man skal starte behandling er vanskelig, og det vil alltid være en avveining mellom hvor mange man skal behandle i forhold til hvor mange som har nytte av behandlingen (kostnad-nytte-vurderinger). Nesten uavhengig av hvor vi legger intervensjonsgrensene, vil flertallet av dem som behandles, ikke ha nytte av behandlingen. Både HOT-studien (28) og UKPDS (12) viste klart betydningen av å senke det diastoliske blodtrykket til under 85 mm Hg hos pasienter ved type 2-diabetes. Ut fra det vi nå vet, synes det derfor rimelig å anbefale blodtryksbehandling til type 2-diabetikere med vedvarende blodtrykk > 140/90 mm Hg og et behandlingsmål på < 140/85 mm Hg. Ved organkomplikasjoner bør målet være lavere (£ 130/80 mm Hg).

Hvilket blodtrykkssenkende medikament skal man velge?

Foreløpig er det ikke godtgjort at en spesiell medikamentgruppe er å foretrekke. Både HOT-studien og UKPDS viste at diabetikere ofte har behov for to eller flere medikamenter for å oppnå et blodtrykk på < 140/85 mm Hg. I UKPDS-studien brukte 29 % tre eller flere medikamenter, mens > 70 % av pasientene i HOT-studien hadde behov for to eller flere medikamenter for å oppnå blodtrykksmålet. Som en rettesnor kan man si at ACE-hemmere bør foretrekkes ved samtidig hjertesvikt eller nyreaffeksjon, mens betablokkere bør være førstevalg ved samtidig angina pectoris eller gjennomgått hjerteinfarkt. De øvrige medikamentene kan benyttes hvor disse indikasjonene ikke gjelder, som tilleggsmedikasjon, eller hvor det er kontraindikasjoner eller bivirkninger ved primærvalgene.

Behandling med acetylsalisylsyre

Lave doser acetylsalisylsyre (75 – 160 mg/d) gir irreversibel hemming av plateaggregasjonen (31). Store, kontrollerte intervensjonsstudier har vist at acetylsalisylsyre effektivt beskytter mot nye kardiovaskulære hendelser etter gjennomgått hjerteinfarkt (sekundærprevensjon) (32, 33). Antiplatelet Trialists' Collaboration Overview (33) oppsummerte resultatene fra randomiserte undersøkelser med mer enn 54 000 høyrisikoindivider med koronar eller cerebrovaskulær sykdom. I absolutte tall forebygde acetylsalisylsyre 50 vaskulære hendelser per 1 000 personer med ustabil angina pectoris i løpet av seks måneder, 40 vaskulære hendelser per 1 000 personer med tidligere hjerteinfarkt, hjerneslag eller TIA i løpet av 2 – 3 år, samt 20 hendelser per år per 1 000 personer med annen høy risiko for kardiovaskulær sykdom. Dette gjaldt både diabetikere og ikke-diabetikere, uansett kjønn.

Som primærintervensjon er det mer omdiskutert hvilken plass acetylsalisylsyre skal ha. Ettersom diabetikere utgjør en spesiell risikogruppe for kardiovaskulær sykdom, synes det rimelig å gi profylaktisk behandling med acetylsalisylsyre dersom det foreligger én eller flere risikofaktorer i tillegg til diabetes. Retinopati utgjør ingen kontraindikasjon mot slik behandling, idet blødningsfaren ikke ser ut til å være økt.

Medikamentell lipidsenkende behandling

Mange pasienter med type 2-diabetes og metabolsk syndrom har endringer i blodlipidene. De hyppigste lipidforstyrrelsene er høyt triglyseridnivå og lavt HDL-kolesterolnivå. Nivået av LDL-kolesterol er oftest ikke spesielt høyt, men det er flere små, tette, aterogene LDL-partikler. Behandlingseffekter er best dokumentert for statiner, selv om fibrater (og omega-3-fettsyrer), som motvirker den diabetiske dyslipidemi spesielt, teoretisk skulle ha en gunstig effekt.

Statiner

Av de fem prospektive statinstudiene med harde endepunkter som er publisert, inngikk et betydelig antall diabetikere i 4S (34), CARE (35) og LIPID (36). Disse var alle sekundærpreventive studier. Ingen av dem var planlagt spesielt med tanke på å få frem resultater hos diabetikere, og man er avhengig av å tolke subgruppeanalyser. 4S og CARE viste at lipidforandringene under behandling med statin stort sett var de samme hos diabetikere som i hele studiepopulasjonen. Ingen av de tre studiene viste signifikant reduksjon i totalmortaliteten i gruppen av diabetikere, men 4S og CARE viste en reduksjon i kardiovaskulære hendelser på omtrent samme nivå blant diabetikere som i totalpopulasjonen.

Vurdering av subgruppeanalyser skal gjøres med stor forsiktighet. Noen vil hevde at slike analyser i hovedsak skal være hypotese genererende. Man kan ut fra inklusjons- og eksklusjonskriteriene anta at alle de tre statinstudiene til en viss grad ekskluderte diabetikere med høy risiko for hjerte- og karsykdom, noe som kan være forklaringen på at behandlingseffekten ikke ble enda høyere hos diabetikerne. En rimelig tolking av de foreliggende data er at man ved statinbehandling av diabetikere oppnår minst den samme relative behandlingseffekt som hos ikke-diabetikere. Siden mortaliteten og morbiditeten av hjerte- og karsykdom er større i diabetesgruppen, er det rimelig å forvente en større absolutt behandlingseffekt blant diabetikerne. Tallene fra 4S tilsier at man må behandle ti diabetikere med kjent hjertesykdom i fem år for å forhindre én kardiovaskulær hendelse.

Fibrater

Resultater fra behandlingsstudier med fibrater hos pasienter med diabetes bygger på relativt små undersøkelser (37, 38) og subgruppeanalyser (39).

I VA-HIT-studien ble effekten av 1,2 g/d gemfibrozil sammenliknet med placebo over 5,1 år, med forekomsten av koronar død og ikke-fatalt hjerteinfarkt som primært endepunkt (39). I studien deltok 2 531 menn med kjent koronarsykdom og HDL- og LDL-kolesterolverdier mindre enn eller lik henholdsvis 1,0 mmol/l og 3,6 mmol/l. Av disse hadde 627 (25 %) diabetes. Resultatene for diabetikerne er ikke publisert separat, men presentert som subgruppeanalyse i hovedpublikasjonen. Primærendepunktet ble redusert med 24 % ($p = 0,05$) blant diabetikerne i gemfibrozilgruppen. Studien kan sies å bekrefte en ikke-signifikant trend som ble funnet i Helsinki Heart-studien ti år tidligere (37).

Et annet fibrat, bezafibrat, ble undersøkt i SENDCAP studien, som er den første randomiserte, placebokontrollerte, primærpreventive studien med lipidsenkende behandling der man spesifikt har undersøkt pasienter med type 2-diabetes (38). Hovedendepunktet i studien var endring i arteriosklerose over tre år målt som tykkelsen av intima-media i halspulsåren, og behandlingen hadde ingen effekt på dette. Det var 17 personer i placebogruppen og seks i bezafibratgruppen som i løpet av studieperioden hadde en sikker kardiovaskulær hendelse ($p = 0,01$).

Resultater fra flere pågående studier med lipidsenkende medikamenter hos diabetikere ventes å foreligge i løpet av få år. Effekten av fibrater synes foreløpig å være noe dårligere enn effekten av statiner, men fibrater kan vise seg å være et effektivt supplement for diabetikere med særlig lavt nivå av HDL-kolesterol og eller høyt triglyseridnivå.

Omega-3-fettsyrer

Lav kardiovaskulær dødelighet hos eskimoer med kosthold rikt på omega-3-fettsyrer ble rapportert allerede for 25 år siden (40). Senere rapporter har satt søkelyset på disse fettsyrenes evne til å senke triglyseridnivået og endre sammensetningen av cellemembraner og derved virke antiaterogent, antitrombotisk og antiarytmisk (41).

Nylig fikk vi resultatene fra GISSI-Prevenzione Trial, som også omfattet diabetikere (42). Mer enn 11 000 personer med nylig gjennomgått hjerteinfarkt ble randomisert til daglig inntak av 1 g konsentrat av n-3 polyumettede fettsyrer eller placebo i 3,5 år. Den aktive behandlingen med omega-3-fettsyrer reduserte forekomsten av kardiovaskulære dødsfall med 20 %. Størst reduksjon var det i forekomsten av plutselige dødsfall (33 %).

Det foreligger få data fra diabetikere, men ut fra teoretiske betraktninger skulle behandling med omega-3-fettsyrer være like effektivt som hos ikke-diabetikere. I motsetning til hva man tidligere hevdet, ser det ikke ut til at omega-3-fettsyrer forverrer glukosekontrollen (43). Økt tilskudd av omega-3-fettsyrer tenderer til å øke LDL-kolesterolfraaksjonen. Dersom dette skjer, har kombinasjonsbehandling med statin og omega-3-fettsyrer vist seg å være særdeles effektivt for å normalisere både kolesterol og triglyseridene uten skadelige endringer i lipidperoksidene (44).

Når skal behandling startes, og hva er behandlingsmålet?

Pasienter med type 2-diabetes har ofte høyt nivå av triglyserider. Ved beregning av LDL-kolesterol med Friedwalds formel kan risikoestimatene basert på en slik LDL-kolesterolverdi bli for lave. Dessuten er høyt nivå av HDL-kolesterol en viktig beskyttelsesfaktor mot utvikling av arteriosklerose. Det er derfor etter vår mening bedre å bruke totalkolesterol-HDL-kolesterol-ratio enn totalkolesterol eller LDL-kolesterol alene hos diabetikere (9). Som et alternativ til de publiserte risikotabellene vil vi foreslå følgende veiledende kriterier for vurdering av medikamentell lipidsenkende behandling hos pasienter med type 2-diabetes. Vi mener at det først og fremst er aktuelt å vurdere slik profylakse hos pasienter som er under 75 år, har forventet levetid på mer enn fem år og som

- har kjent arteriosklerotisk sykdom og totalkolesterol-HDL-kolesterol-ratio > 4
- ikke har kjent arteriosklerotisk sykdom, men har én risikofaktor i tillegg til sin diabetes (hypertensjon, mikroalbuminuri/proteinuri, familiær opphopning av hjerte- og karsykdommer eller daglig sigarettøyking) og totalkolesterol-HDL-kolesterol-ratio > 5

Det er en forutsetning at man har forsøkt livsstilsintervensjon med økt fysisk aktivitet og kostomlegging før medikamentell behandling startes. Dersom man starter medikamentell lipidsenkende behandling, bør behandlingsmålet være en ratio totalkolesterol-HDL-kolesterol < 4.

Polyfarmasi

Diabetikere vil ofte ha behov for medikamentell behandling for hyperglykemi, hypertensjon, dyslipoproteinemi og koronarsykdom. Mange pasienter er dessuten eldre og har andre kroniske sykdommer. Dette vil kunne føre til at pasientene må ta mellom ti og 15 tabletter daglig. Vi vet lite om effektene av slik polyfarmasi. Ingen studier er til nå laget for å finne mulige synergistiske effekter eller eventuelle alvorlige bivirkninger av slike

medikamentkombinasjoner. Det tilsier at man for det første bør forsøke å modifisere risikofaktorene så langt som mulig med ikke-medikamentell intervensjon. Dernest synes det riktig å intervensjon medikamentelt først og fremst der hvor effekten er størst.

Bedømmelse av risiko

Epidemiologiske studier gir kunnskap om sammenhengen mellom risikofaktorer og fremtidig sykdom, mens klinisk kontrollerte forsøk gir kunnskap om intervensjonseffekter. Ofte angis behandlingsresultatene som relative verdier. Behandlingseffekten vil imidlertid være avhengig av den absolutte risiko for den gruppen som behandles. Hvis en spesifikk intervensjon reduserer risikoen for hjerteinfarkt med 25 %, vil behandlingen være fire ganger så effektiv (man forhindrer fire ganger så mange infarkter) i en befolkningsgruppe hvor risikoen for sykdom over en gitt periode er 40 % sammenliknet med en gruppe som har en risiko på 10 %. Diabetikere hører med i høyrisikogruppen når det gjelder hjerte- og karsykdom. I risikotabeller og ved andre risikovurderinger dikotomiseres ofte noen av risikofaktorene, eksempelvis at man enten røyker eller ikke røyker eller har mikroalbuminuri eller ikke. I klinisk praksis vil det ofte være rom for en mer nyansert vurdering av dette. På samme måte må man vurdere behandlingseffekten. Selv om man ikke når behandlingsmålet, kan man oppnå betydelige behandlingsgevinster.

Implementering

Kliniske retningslinjer er anbefalinger som er systematisk utviklet med det formål å påvirke legers kliniske atferd slik at befolkningens helse kan bedres. De er ofte nødvendige når store kunnskapsmengder skal settes sammen, og når individuell risikointervensjon skal utføres i en befolkning, fordi kunnskapen som skal settes sammen er stor og både individets og samfunnets interesser skal ivaretas.

Å påvirke leger til å endre praktisk atferd er vanskelig. Evaluering har vist at innføring av kliniske retningslinjer for diabetes i Norge ikke har resultert i samsvar mellom de anbefalinger som er gitt og klinisk praksis, verken når det gjelder legers atferd eller måleresultater hos pasientene (45). Når vi står foran en antatt økt forekomst av diabetes og diabetesrelatert hjerte- og karsykdom, synes det derfor klart at det ikke er tilstrekkelig bare å møte dette med kliniske retningslinjer. Andre implementeringsstrategier må utprøves og evalueres.

I forhold til de generelle utviklingstrekkene med nedsatt fysisk aktivitet og økende vekt i befolkningen synes det klart at populasjonsbaserte strategier må være samfunnets sentrale virkemiddel. Når fremtidig sykdom skal forebygges hos subjektivt friske personer der helsevesenets avdekker risiko, må ressursene primært brukes på personer med høy risiko. Hos disse er det også høyest behandlingseffekt. Personer med etablert hjerte- og karsykdom og mange av pasientene med diabetes hører til i denne gruppen. Det må også understrekes

at samfunnet, representert ved myndigheter og politikere, har et betydelig ansvar for å legge forholdene til rette slik at den utvikling vi i dag er vitne til, med redusert fysisk aktivitet og vektøkning i store gruppe av befolkningen, kan snus. Hvis ikke det skjer, vil økningen i prevalensen av metabolsk syndrom og type 2-diabetes fortsette, trolig med en ny økning i hjerte- og karsykdommer i befolkningen som resultat.

Vi takker Norges Diabetesforbund for støtte til arbeidet med å utvikle behandlingsanbefalingene. Vi vil også takke Irene Hetlevik, Seksjon for epidemiologi, Statens institutt for folkehelse, og Institutt for samfunnsmedisinske fag, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, 7005 Trondheim, for verdifulle bidrag, særlig til avsnittet om implementering.

Faktarute 1

Behandling med acetylsalisylsyre

Hvor det ikke foreligger kontraindikasjoner, er acetylsalisylsyre indisert som profylakse mot hjerte- og karsykdommer ved type 2-diabetes

- – Hos pasienter med kjent arteriosklerose (for eksempel gjennomgått hjerteinfarkt)
- – Hos pasienter uten kjent arteriosklerose, men hvor risikoen for hjerte- og karsykdommer er økt slik som ved
- – Hypertensjon
- – Ratio totalkolesterol-HDL-kolesterol > 5
- – Familiær hjerte- og karsykdom i ung alder
- – Daglig sigarettøyking

Anbefalt dose er 75 – 160 mg/dag. Livsstilsråd med vekt på kostråd, økt fysisk aktivitet og røykeslutt skal gis før medikamentell profylakse startes. Det vil sjelden være aktuelt å starte medikamentell primærprofylakse hos pasienter over 70 år

Faktarute 2

Hypertensjonsbehandling

Hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner, er medikamentell hypertensjonsbehandling indisert som profylakse mot hjerte- og karsykdommer ved type 2-diabetes

- – Hos pasienter med blodtrykk > 140/90 mm Hg

- Det kan være aktuelt å starte behandling ved lavere blodtrykk når det foreligger
- – tegn til organskade (spesielt mikroalbuminuri/proteinuri)
- – flere risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

Hvor det ikke foreligger tegn til organskade eller ved høy alder, kan det være aktuelt med en høyere grense for start av behandling

Behandlingsmålet bør i de fleste tilfeller være £ 140/85 mm Hg og £ 130/80 mm Hg ved tilstedeværelse av nefropati. Behandlingsmålet kan ikke alltid nås, og enhver reduksjon av blodtrykket er gunstig

Livsstilsråd med vekt på kostråd, økt fysisk aktivitet og røykeslutt skal gis før medikamentell behandling startes og gjentas regelmessig.

Faktarute 3

Lipidsenkende behandling

Hvis det ikke foreligger kontraindikasjoner, er statiner indisert som profylakse mot hjerte- og karsykdommer hos pasienter med type 2-diabetes som

- – har kjent arteriosklerotisk sykdom (for eksempel gjennomgått hjerteinfarkt) og totalkolesterol-HDL-kolesterol-ratio > 4
- – ikke har kjent arteriosklerotisk sykdom, men har totalkolesterol-HDL-kolesterol-ratio > 5 og økt risiko for hjerte- og karsykdommer slik som ved
- – Hypertensjon
- – Mikroalbuminuri/proteinuri
- – Familiær hjerte- og karsykdom i ung alder
- – Vedvarende daglig sigarettøyking til tross for veiledning i røykeslutt

Anbefalt behandlingsmål er totalkolesterol-HDL-kolesterol-ratio < 4

Livsstilsråd med vekt på kostråd, økt fysisk aktivitet og røykeslutt skal gis før medikamentell profylakse startes. Det vil sjelden være aktuelt å starte medikamentell primærprofylakse hos pasienter over 70 år

LITTERATUR

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434 – 44.
2. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141 – 7.

3. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823 – 8.
4. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin- dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413 – 8.
5. Report of a WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genève: WHO, 1999.
6. Haffner SM, Lehto S, Rönnekaa 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: 229 – 34.
7. The HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145 – 53.
8. Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434 – 503.
9. Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* 1999; 16: 219 – 27.
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837 – 53.
11. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854 – 65.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703 – 13.
13. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713 – 20.
14. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 248 – 53.

15. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258 – 68.
16. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995; 310: 560 – 4.
17. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 481 – 6.
18. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998; 41: 1010 – 6.
19. Anderssen SA, Hjermmann I, Urdal P, Torjesen PA, Holme I. Improved carbohydrate metabolism after physical training and dietary intervention in individuals with the "atherothrombogenic syndrome". Oslo Diet and Exercise Study (ODES). A randomized trial. *J Intern Med* 1996; 240: 203 – 9.
20. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1887 – 98.
21. Ismail N, Becker B, Strzelczyk P, Ritz E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1999; 55: 1 – 28.
22. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128 – 30.
23. Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle aged men. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1101 – 8.
24. Chaturvedi N, Sztevens L, Fuller JH. Which features of smoking determine mortality risk in former cigarette smokers with diabetes? The World Health Multinational Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20: 1266 – 73.
25. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141 – 7.
26. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13 – 8.
27. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129 – 38.
28. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal

- Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755 – 62.
29. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677 – 84.
30. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151 – 83.
31. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232 – 5.
32. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 80: 749 – 56.
33. The Antiplatelet Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81 – 106.
34. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614 – 20.
35. The CARE Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513 – 9.
36. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349 – 57.
37. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992; 15: 820 – 5.
38. Elkeles R, Diamond J, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaides A, Mahmood S et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 641 – 8.
39. Rubins H, Robins S, Collins D, Fye C, Anderson J, Elam M et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men

- with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410 – 8.
40. Bang H, Dyerberg J, Hjörne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69 – 73.
41. Simopoulos A. Omega-3 fatty acids in the prevention-management of cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 234 – 9.
42. The GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447 – 55.
43. Toft I, Bønaa K, Ingebretsen O, Nordøy A, Jenssen T. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on glucose homeostasis and blood pressure in essential hypertension. *Ann Intern Med* 1995; 123: 911 – 18.
44. Nordøy A, Bønaa K, Nilsen H, Berge R, Hansen J, Ingebretsen O. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243: 163 – 70.
45. Hetlevik I, Holmen J, Midthjell K. Treatment of diabetes mellitus – physicians' adherence to clinical guidelines in Norway. *Scand J Prim Health Care* 1997; 15: 193 – 7.
-

Publisert: 10. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 5. juli 2026.