

Vægtforløbet og betydningen af antidiabetisk behandling de første fem år efter diabetesdiagnosen – sekundærpublikation

Forskningslektor Niels de Fine Olivarius,
statistiker Anne Helms Andreasen, statistiker Volkert Siersma,
professor Bjørn Richelsen & professor Henning Beck-Nielsen

Københavns Universitet, Forskningsenheden for Almen Praksis
i København og Institut for Folkesundhedsvidenskab,
Biostatistisk Afdeling,
Københavns Amt, Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed,
Glostrup,
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Endokrinologisk Afdeling C, og
Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling M

Resume

Vi undersøgte patienters vægtforløb i de første fem år efter diabetesdiagnosen. Data var fra 711 nydiagnosticerede diabetespatienter på ≥ 40 år behandlet i almen praksis. Patienter, som alene fik kostbehandling, opretholdt i vid udstrækning et gennemsnitligt initialt vægttab på 5-7 kg over fem år. Patienter, som fik metformin eller sulfonylurinstof, opretholdt en alders- og kønsafhængig gennemsnitlig vægtreduktion på 2-4 kg under opnåelse af acceptabel blodglukoseregulation. Resultaterne støtter, at patienter med nydiagnosticeret diabetes kan opnå et varigt vægttab.

Det er en almindelig observation, at varige vægttab er vanskelige at opnå [1]. For patienter med type 2-diabetes understøttes denne antagelse af randomiserede forsøg med trinvis øgning af antidiabetisk farmakologisk behandling for at opnå generelle prædefinerede mål for blodglukoseniveauet. Specielt sulfonylurinstof og insulin har været kædet sammen med vægtøgning [2]. Vi undersøgte, hvordan vægtforløbet var de første fem år efter diabetesdiagnosen, når der blev opstillet individuelle behandlingsmål, som muliggjorde, at læge og patient sammen valgte den antidiabetiske behandling [3].

Materialer og metoder

Deltagere

Projektet »Diabetesomsorg i almen praksis« var en åben, *cluster*-randomiseret, kontrolleret multicenterundersøgelse med randomisering af 474 alment praktiserende læger til at gennemføre henholdsvis struktureret og rutinemæssig behandling [3]. I 1989-1992 inkluderede lægerne alle patienter med nyopdaget diabetes mellitus blandt deres gruppe 1-sikrede på ≥ 40 år. Kun patienter, som modtog struktureret behandling, fik foretaget løbende vægtmåling, hvorfor denne

undersøgelse er begrænset til 711 patienter i denne gruppe. Ud fra tidspunkt for start af insulinbehandling antages 694 (97,6%) patienter at have haft type 2-diabetes).

Alle patienter gav informeret samtykke. Protokollen fulgte Helsinki-deklarationen og blev godkendt af Den Videnskabs-etiske Komité for Københavns og Frederiksberg Kommuner.

Struktureret behandling

På et tilsendt skema blev lægen bedt om hver tredje måned sammen med patienten at vælge det bedst mulige behandlingsmål blandt tre kategorier af »god«, »acceptabel« og »dårlig« kontrol for blodglukose, hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\leq 7,0\%$, $\leq 8,5\%$ og $> 8,5\%$), diastolisk blodtryk, totalkolesteroler og fastetriglyceridniveau [3]. Ved hver tremånedersundersøgelse blev lægen bedt om at sammenligne det opnåede resultat med målet. Ved overvægt blev lægen opfordret til at aftale et mindre, realistisk vægttab frem for at stile imod normalvægt.

De praktiserende læger fik en skriftlig klinisk vejledning og tilbud om deltagelse i seks årlige halvdagskurser. Betydningen af kostvejledning blev understreget, og det blev anbefalet at udskyde påbegyndelse af antidiabetisk farmakologisk behandling, indtil effekten af et eventuelt vægttab havde vist sig.

Det blev foreslået, at lægerne anbefalede øget fysisk aktivitet og simple kostregler: øg andelen af komplekse kulhydrater til mindst 50% af kosten, reducer fedtindholdet til højst 30%, reducer alkoholforbruget og spis 5-6 måltider dagligt.

Ved vedvarende hyperglykæmi blev metformin anbefalet til overvægtige, og glipizid og glibenclamid til andre. Til patienter over 70 år anbefaledes tolbutamid. Hvis målet for blodglukoseniveau ikke blev nået, var kombinationen af metformin og et sulfonylurinstof sidste skridt før påbegyndelse af insulinbehandling.

Interventionen ophørte den 26. september 1995, og en afsluttende undersøgelse blev gennemført i begge randomiseringsarme.

Undersøgelser

Patienterne blev vejlet uden sko og overtøj. Der blev taget blodprøver med patienterne fastende ved diagnosen og de årlige undersøgelser. HbA_{1c} blev bestemt på Odense Universitetshospital. Referenceinterval: 5,4-7,4%. Lægerne rapporterede om den antidiabetiske farmakologiske behandling på tremånedersskemaerne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Tabel 1. Vægt ved diabetesdiagnosen og femårsopfølgningen i henhold til antidiabetisk behandling og glukosuri ved femårsopfølgningen. Antal eller middelværdier (95% konfidensintervaller).

Antidiabetisk behandling eller forekomst af glukosuri ved femårsopfølgningen	Antal patienter	Vægt ved diabetesdiagnosen (kg)	Vægt ved femårsopfølgningen (kg)	Vægtændring siden diabetesdiagnosen (kg)	p-værdi ^a
<i>Antidiabetisk behandling</i>					
Metformin	43	92,5	88,2	-4,3 (-6,3; -2,3)	< 0,0001
Sulfonylurinstof	180	81,8	78,9	-2,9 (-3,9; -1,9)	< 0,0001
Metformin + sulfonylurinstof	70	88,8	86,8	-2,0 (-3,7; -0,4)	0,014
Insulin	56	79,4	80,0	0,5 (-1,0; 2,1)	0,48
Kostændring alene	152	84,1	78,7	-5,4 (-6,5; -4,2)	< 0,0001
Alle patienter	501	84,1	80,9	-3,3 (-3,9; -2,6)	< 0,0001
Alle patienter med glukosuri ^b	107	88,3	86,5	-1,8 (-3,0; -0,5) ^c	0,005
Alle patienter uden glukosuri ^b	381	82,9	79,4	-3,5 (-4,2; -2,8) ^c	< 0,0001

a) t-test for H_0 : middelværdi = 0.

b) For 13 patienter manglede der information om glukosuri ved femårsopfølgningen.

c) $p = 0,022$, t-test for om vægtændringen er den samme for patienter med og uden glukosuri.

Statistisk analyse

Vægtforløbet og effekten af påbegyndelse af antidiabetisk behandling blev analyseret i en *mixed model* [4]. Baseret på data modelleredes vægtforløbet som stykkevist lineært med et intercept ved diagnosen, et lineært vægttab indtil fem måneder efter diagnosen og en lineær vægtøgning herefter. Modellen muliggjorde ændring af vægtforløbet ved påbegyndelse af antidiabetisk farmakologisk behandling, og vægtoplysningerne blev censoreret ved død, eksklusion, sidste opfølgende undersøgelse, eller når en anden antidiabetisk farmakologisk behandling blev påbegyndt. Alle dele af den stykkevist lineære kurve kunne afhænge af alder og HbA_{1c} ved diagnosen samt af den første antidiabetiske farmakologiske behandling, bortset fra at ændringen i vægtforløb ved påbegyndelse af antidiabetisk farmakologisk behandling ikke kunne afhænge af HbA_{1c} ved diagnosen.

Resultater

Den mediane alder ved diagnosen var 63,5 år for mænd og 67,8 år for kvinder. Den 26. september 1995 var 155 patienter døde, og 12 var blevet ekskluderet. Af de resterende 544 patienter blev 501 genundersøgt, og mange havde et varigt vægttab (Tabel 1). Patienter med glukosuri ved den afsluttende undersøgelse havde et mindre gennemsnitligt vægttab end patienter uden glukosuri.

I de resterende analyser indgår data fra alle patienter fra diagnosetidspunktet til den sidste opfølgende undersøgelse, mens de var på den første antidiabetiske behandling. Vægtforløbet efter diabetesdiagnosen blev modelleret i relation til den første antidiabetiske behandling (Figur 1). Det indledende og det varige vægttab var størst i gruppen, som kun blev behandlet med kostændringer ligesom i Tabel 1. Den ændring i vægtforløbet, som ses ved påbegyndelse af antidiabetisk farmakologisk behandling i Figur 1, var ikke statistisk signifikant i den reducerede model. De mediane doser af den første antidiabetiske behandling var: metformin 1.000 mg, glibenclamid 3,5 mg, glipizid 5 mg, tolbutamid 750 mg og insulin 27 IE.

Blandt patienter behandlet med kostændringer alene steg det mediane HbA_{1c} fra normalområdet 1-2 år efter diagnosen til ca. 0,5 HbA_{1c}-procent over normalområdet efter 5-6 år. Patienter behandlet med metformin eller sulfonylurinstof lå ca. en HbA_{1c}-procent højere.

Diskussion

Vi fandt, at et varigt vægttab var almindeligt hos patienter med type 2-diabetes op til fem år efter diagnosen, og at påbegyndelse af behandling med sulfonylurinstof ikke fulgtes af ændring af det gennemsnitlige vægtforløb.

Disse resultater må fortolkes i lyset af de komplicerede årsagsforhold imellem metabolisk kontrol, antidiabetisk behandling og vægtforløb.

Vægttab på grund af tab af kalorier ved glukosuri

Det varige vægttab kunne tænkes at skyldes underbehandling, dårlig glykæmisk kontrol og energitab ved glukosuri. Vi fandt imidlertid, at patienter med glukosuri ved langtidsopfølgningen havde et mindre vægttab end patienter uden glukosuri. Vore resultater er derfor snarere i overensstemmelse med, at selv relativt små vægttab følges af forbedret glykæmisk kontrol [5].

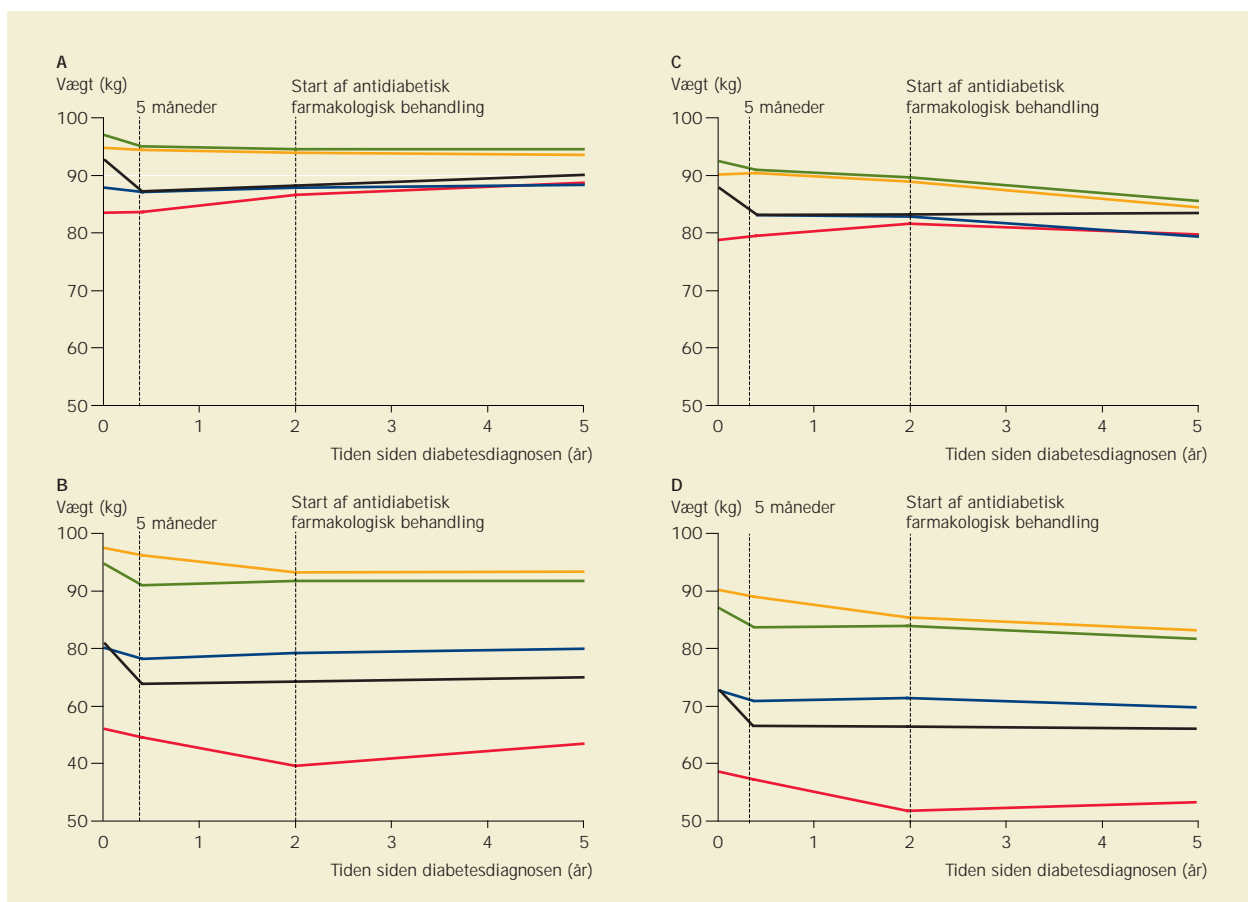
Forløbene af HbA_{1c} i dette projekt og i f.eks. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [2] er sammenlignelige, selv om det mediane diagnostiske fasteplasmaglukose i vores undersøgelse var 13,8 mmol/l [3] og 11,3 mmol/l i UKPDS [6].

Vægttab som følge af vellykket behandling

Det er vanskeligt for type 2-diabetiske patienter at opnå varige vægttab [7]. I en ældre undersøgelse blev et vægttab på 9 kg dog opretholdt i seks år [8].

Selv om det er fristende at give vores behandlingsmodel æren for vægttabet, er der ikke meget, som tyder på, at praktiserende læger har specielle kompetencer med hensyn til vægttrådgivning [9].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION



Figur 1. Eksempler på vægtforløb som beskrevet ud fra modellen i henhold til alder, køn og første antidiabetiske farmakologiske behandling: sulfonylurinstof (blå), metformin (grøn), metformin og sulfonylurinstof (gul), insulin (rød) og kostændring alene (sort). **A.** Mænd, 40-65+ år. **B.** Kvinder, 40-65+ år. **C.** Mænd 65+ år. **D.** Kvinder, 65+ år. $HbA_{1c} = 10\%$. Den første og den anden lodrette linje angiver henholdsvis ændring i vægtforløbet fem måneder efter diabetesdiagnosen og en eventuel ændring ved påbegyndelse af første antidiabetiske farmakologiske behandling, hvis denne startes to år efter diabetesdiagnosen.

I modsætning til andre interventionsundersøgelser fandt vi ingen vægtændring i forbindelse med påbegyndelse af behandling med sulfonylurinstof [2]. Vores resultater afspejler imidlertid den gennemsnitlige vægtudvikling for patienter, som i det daglige kliniske arbejde udvælges til behandling med kost alene, metformin, sulfonylurinstof etc. De faktorer, som påvirker dette valg ud over alder, køn og HbA_{1c} -niveau, er ikke belyst i vores undersøgelse. De anvendte doser af de antidiabetiske farmaka er lave både i forhold til projektets anbefalinger og andre interventionsundersøgelser. Det er muligt, at de praktiserende læger ubevidst har fundet en bedre balance imellem dosis og bivirkninger i form af f.eks. vægtøgning.

Vægttab og type 2-diabetes' naturhistorie

Den veldefinerede baggrundsbefolkning i hver praksis, de få eksklusioner og den uændrede inklusionsaktivitet over tid i begge grupper tyder på, at vore patienter, i modsætning til hvad der var målet i andre projekter, såsom UKPDS, udgjorde en populationsbaseret stikprøve af patienter med nyopdaget diabetes [3]. Desuden havde kun 17% af patienterne været

behandlet nogensinde på et diabetesambulatorium seks år efter diabetesdiagnosen. En ret stor andel af baggrundsbefolkningen oplever faktisk vægttab, som opretholdes over mindst et år [10]. Vore resultater kan tænkes at afspejle vægtforløbet i en relativt uselekeret stikprøve af type 2-diabetes-patienter, som sjældent ses i sekundærsektoren og sjældent deltager i forskning.

Konklusion

Hos patienter behandlet i fem år efter diabetesdiagnosen i almen praksis observerede vi et varigt gennemsnitligt vægttab, som var mest udtalt ved behandling med metformin og kost alene, og som blev ledsaget af en acceptabel glykæmisk kontrol. Behandlingsmodellen gav lægerne mulighed for at vælge antidiabetisk behandling ud fra sygdomsudvikling, anbefalinger fra kliniske vejledninger og patientønsker.

Det vigtige budskab til læger og patienter er, at varig vægtreduktion er et opnåeligt mål hos patienter med nydiagnosticeret diabetes, også når patienterne får sulfonylurinstof.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

Korrespondance: *Niels de Fine Olivarius*, Forskningsenheden for Almen Praksis i København, Københavns Universitet, Center for Sundhed og Samfund, Øster Farimagsgade 5, Postboks 2099, DK-1014 København K.
E-mail: no@gpract.ku.dk

Antaget: 22. august 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the *Diabetologia* 2006;49:2058-67.

Taksigelser: En varm tak rettes til de deltagende patienter og praktiserende læger. Hovedfinansieringskilder: Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd, Fonden vedrørende forskning i almen praksis og sundhedsvæsenet i øvrigt, Sygekassernes Helsefond, Sundhedsministeriets Sundhedspulje, Novo Nordisk Farmaka Danmark A/S og Apotekerfonden af 1991.

Litteratur

1. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6(suppl 2):51S-209S.
2. UKPDS 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). UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1998;352:837-53.
3. de Fine Olivarius N, Beck-Nielsen H, Andreasen AH et al. Randomised controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *BMJ* 2001;323:970-5.
4. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med* 1997;16:2349-80.
5. Blackburn GI. How much weight loss? I: Angel A, Anderson H, Bouchard C et al, red. *Progress in obesity research*. London: John Libbey, 1996:621-5.
6. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study. VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-90.
7. Brown SA, Upchurch S, Anding R et al. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:613-24.
8. Hadden DR, Blair ALT, Wilson EA et al. Natural history of diabetes presenting age 40-69 years – a prospective study of the influence of intensive dietary therapy. *Q J Med* 1986;59:579-98.
9. Kinmonth AL, Woodcock A, Griffin S et al. Randomised controlled trial of patient centred care of diabetes in general practice: impact on current wellbeing and future disease risk. The Diabetes Care From Diagnosis Research Team. *BMJ* 1998;317:1202-8.
10. McGuire MT, Wing RR, Hill JO. The prevalence of weight loss maintenance among American adults. *Int J Obes* 1999;23:1314-9.

En prospektiv undersøgelse af drikkemønster og koronar hjertesygdom blandt midaldrende danske mænd og kvinder – sekundærpublikation

Forskningsassistent Janne S. Tolstrup,
forskningsassistent Majken K. Jensen,
afdelingsleder Anne M. Tjønneland, forskningsleder Kim Overvad,
seniorforsker Kenneth J. Mukamal &
forskningsleder Morten Grønbæk

Statens Institut for Folkesundhed, Center for Alkoholforskning, og
Kræftens Bekæmpelse, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning

Resume

Personer med et moderat alkoholforbrug har lavere risiko for at få hjertesygdomme end afholdende personer. Vi har undersøgt, om drikkefrekvensen har betydning for denne sammenhæng. For mænd fandt vi, at hyppigt alkoholindtag var forbundet med en lav risiko for koronar hjertesygdom uafhængigt af det samlede ugentlige alkoholforbrug. For kvinder fandt vi, at det samlede ugentlige alkoholforbrug var forbundet med en lav risiko for koronar hjertesygdom uafhængigt af drikkefrekvensen. Disse kønsforskelle i alkohols betydning for hjertesygdom fortjener yderligere forskning.

Alkoholmængdens betydning for en lavere risiko for koronar hjertesygdom sammenlignet med betydningen af afholdenhed er observeret i forskellige studier [1]. Alkoholdrikkemønstret, der kan beskrives som det at drikke et vist antal

genstande ad gangen eller som, hvor ofte man drikker, er ikke nær så velundersøgt. Resultater fra et studie blandt amerikanske mænd tyder på, at alkoholfrekvensen er vigtigere end alkoholmængden – jo hyppigere mændene indtog alkohol, desto lavere var deres risiko for hjertesygdom [2]. Der findes ikke tilsvarende danske studier eller studier, som involverer kvinder, og det er derfor uvist, om resultaterne for mænd også gælder for kvinder. Der er visse kønsforskelle i alkoholmetabolismen – mænds *first pass*-metabolisme er mere effektiv end kvinders, og kvinder udskiller generelt alkohol lidt hurtigere end mænd [3]. Desuden øger alkohol østrogenniveauet hos kvinder, hvilket kan spille ind på sammenhængen mellem alkohol og risiko for hjertesygdom [4].

Vi har anvendt data fra en befolkningsbaseret kohorte af midaldrende danskere for at undersøge sammenhængen mellem alkoholdrikkemønster og risiko for koronar hjertesygdom blandt både kvinder og mænd.

Materiale og metoder

Nærværende studie bygger på en dansk helbredsundersøgelse, Kost, kræft og helbred, som er nærmere beskrevet andetsteds [5]. Som en del af denne undersøgelse blev deltagere spurgt om deres alkoholvaner – både om hvor meget og hvor hyppigt, de sædvanligvis indtog alkohol.