

# Hypertension og diabetes mellitus

Overlæge Per Løgstrup Poulsen, overlæge Klavs Würigler Hansen, 1. reservelæge Peter Haulund Gæde & overlæge Peter Rossing

Hypertension er hyppigt forekommende blandt type 2-diabetikere (ca. 80% i et hospitalsambulatorium og ved diagnose i almen praksis).

Storkarsygdom er 2-3 gange hyppigere end hos ikkediabetiske patienter. Der er overbevisende dokumentation for, at antihypertensiv behandling omtrentligt halverer risikoen for kardiovaskulære episoder. I det følgende beskrives emnets nyeste udvikling, status samt praktiske og videnskabelige perspektiver.

## BLODTRYKSGRÆNSER OG MÅLEMETODER

Antihypertensiv behandling ved diabetes bør påbegyndes ved klinik blodtryk > 130/80 mmHg, hvilket også er målblodtrykket. Ved grænseværdier eller meget svingende klinikblodtryk kan døgnblodtryk eller hjemmeblodtryk bidrage til vurdering af indikationen. Der henvises til Dansk Hypertensionsselskabs (DHS) nylige rapport om diagnostisk blodtryksmåling [1].

For ikkediabetiske patienter er det alment accepteret, at behandlingsmålet for klinikblodtryk på < 140/90 mmHg modsvares af et gennemsnit af værdier målt i dagtiden på < 135/85 mmHg ved døgnblodtryksmåling og et hjemmeblodtryk på < 135/85 mmHg [2].

Der eksisterer ikke nogen generel »oversættelse« af blodtryksgrænsen 130/80 mmHg for diabetespatienter. Klinikblodtryk i dette nærnormotensive område ligger meget tæt på dagtidsgennemsnittet, og DHS har for diabetespatienter anbefalet [1] de grænser, som en arbejdsgruppe under det europæiske hypertensionsselskab [2] angiver som »optimalt døgnblodtryk« dvs. dagtidsværdi < 130/80 mmHg, natværdi < 115/65 mmHg – hvilket vil betyde en anslået 24 timersværdi på < 125/75 mmHg.

I 2007 er der nu for første gang publiceret forslag til grænser døgnblodtryk, der baseres på registrering af tiårs kardiovaskulær risiko hos 5.600 overvejende ikkediabetiske personer (heraf 2.100 fra Danmark) [3]. Et klinikblodtryk på 130/80 mmHg medfører den samme tiårs kardiovaskulære risiko som et dagtidsgennemsnit på 130/79 mmHg og et natblodtryk på 110/65 mmHg. Det forventes, at data af denne type vil danne grundlaget for fremtidige angivelser af målblodtryk også for diabetes.

Behandlingsmålet for patienter med diabetisk nefropati angives traditionelt lavt (klinikblodtryk

< 125/75 mmHg). Med de nye lavere grænser for klinikblodtryk (< 130/80 mmHg) skrumper forskellen i målblodtryk og har mindre praktisk betydning.

Den antihypertensive og nyrebeskyttende behandling af patienter med nefropati vejledes desuden i væsentlig grad af effekten på albuminuri – se nedenfor. Maskeret hypertension (dvs. normalt klinikblodtryk men forhøjet dagtidblodtryk eller hjemmeblodtryk) er en reel hypertensiv tilstand, der i sigens natur kun kan diagnosticeres ved døgnblodtryk eller hjemmeblodtryksmåling.

I betragtning af døgnblodtryks generelle prognostiske overlegenhed i forhold til klinikblodtryk [4] er det nærliggende at foreslå døgnblodtryk introduceret som led i diabetesstatus hvert andet år.

## ALBUMINURI-REDUKTION UNDER ANTIHYPERTENSIV BEHANDLING AFSPEJLER GRADEN AF NEFRO- OG KARDIOVASKULÆR PROTEKTION

Gennem de senere år er forståelsen af mikroalbuminuriens kliniske relevans øget. Mikroalbuminuri blev oprindeligt beskrevet som en stærk risikomarkør for nefropati samt kardiovaskulær sygdom og mortalitet. Efterfølgende gav talrige undersøgelser overbevisende dokumentation for effekten af antihypertensiv behandling.

Flere undersøgelser dokumenterer nu, at graden af reduktion i albuminuri under pågående antihypertensiv behandling afspejler såvel renal som kardiovaskulær beskyttelse [5, 6]. Dette har umiddelbar klinisk relevans: Manglende fald i urin-albuminudskillelse indikerer således behov for forstærket kardiovaskulær profylakse herunder intensiveret antihypertensiv behandling selv ved opnåede blodtryksmål jævnfør nedenstående.



### FORKORTELSER

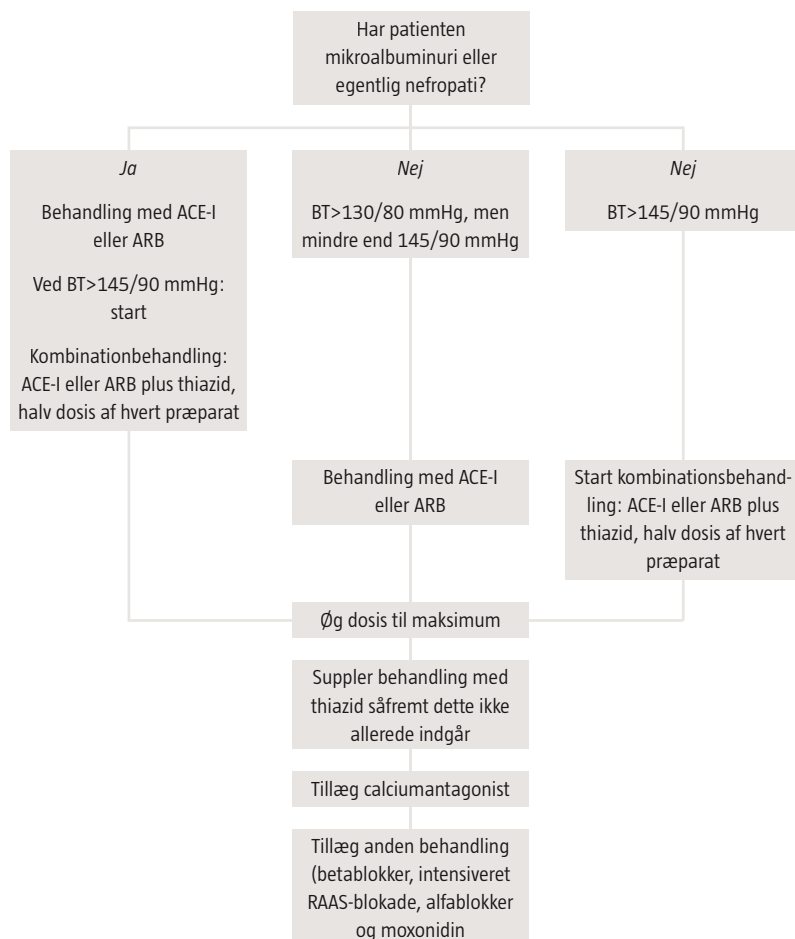
ACE = angiotensinkonverterende enzym  
ACE-I = angiotensinkonverterende enzym-inhibitor  
ARB = angiotensin II-receptorantagonist  
BT = blodtryk  
DHS = Dansk Hypertensionsselskab  
DM = diabetes mellitus  
IGT = *impaired glucose tolerance*  
RAAS = renin-angiotensin-aldosteron-system

### STATUSARTIKEL

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Afdeling M, Regionshospitalet Silkeborg, Medicinsk Afdeling, og Steno Diabetes Center, Gentofte


**FIGUR 1**

Forslag til behandlingsalgoritme. Overvej døgnblodtryk ved grænseværdier eller meget svingende klinikblodtryk. Livsstilsændringer (vægttab, motion etc.) anbefales sammen med medicinsk behandling. Komorbiditet kan ændre den her foreslåede rækkefølge af præparater. Thiazid erstattes af loop-diuretikum ved P-kreatinin > 160 mikromol/l.



### INTENSIVERET BLOKADE AF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEMET

Ved antihypertensiv behandling af patienter med diabetes bør renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)-blokade med angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitor (ACE-I) eller angiotensin II-receptorantagonist (ARB) indgå i behandlingen – hyppigt i kombination med diuretika (se **Figur 1**). Ved type 1-diabetes mellitus (DM) er det vist, at ACE-I-behandling reducerer udviklingen af nefropati og øger regression fra mikro- til normoalbuminuri. Hos patienter med nefropati reduceres hyppighed af nyresvigt, kardiovaskulære hændelser og død ved intensiv behandling af blodtrykket. Tilsvarende virkning for ARB er vist ved type 2-DM både ved mikro- og makroalbuminuri. Hos hypertensive patienter med type 2-

diabetes og normoalbuminuri reducerer ACE-I udvikling af mikroalbuminuri. Den nyrebeskyttende effekt synes i nogen grad at være blodtryksuafhængig. ARB-behandling kunne i mindre omfang reducere forværring og øge regression af retinopati i DIRECT-studiet [7]. Dertil kommer en særlig gunstig effekt af ARB ved kombinationen hypertension, diabetes og venstre ventrikelhypertrofi [8].

Det er vigtigt at tilstræbe optimal blokade af RAAS ved at anvende maksimale doser af ACE-I eller ARB. Blokade af RAAS med normale maksimaldoser (som typisk kommer fra hypertensionspatienter uden nefropati) er ikke tilstrækkelig. Forskellige strategier for øget blokade har været testet med positivt resultat. Strategierne har primært været brugt i mindre korttidsstudier: dobbeltblokade med ARB + ACE-I, høj dosisbehandling med supramaksimal doser, tillæg af aldosteronblokade og senest direkte renin-hæmning.

Dobbeltblokade med ACE-I + ARB fandtes således at reducere albuminuri og blodtryk hos type 1- og type 2-patienter med mikro- og makroalbuminuri. For nylig kunne IMPROVE-studiet hos hypertensive mikroalbuminuriske patienter, hvoraf 90% havde diabetes, dog ikke bekræfte dette ved sammenligning af ramipril vs. ramipril + irbesartan. Det største dobbeltblokadestudie er ONTARGET, i hvilket man sammenligner telmisartan, ramipril eller kombinationen. Der er inkluderet over 8.000 patienter med risiko for kardiovaskulær sygdom i hver studiearm, men det er ikke et nyrestudie. Samlet var der ingen forskel i udviklingen af det primære endepunkt mellem grupperne. Trods reduceret stigning i albuminurien i gruppen, der blev behandlet med dobbeltblokade, fandt man en øget forekomst af dialysebehov og fordobling af serumkreatinin. Dette skyldtes måske akutte (hæmodynamiske?) hændelser og ikke en mindre beskyttelse ved diabetisk nefropati, hvor man fandt en nonsignifikant tendens til bedre effekt [8]. Således er der ikke indikation for dobbeltblokade ved hypertension uden nefropati. Behandlingsprincipets placering ved diabetisk nefropati er fortsat uafklaret.

Direkte hæmning af renin med aliskiren er et nyt behandlingsprincip med antihypertensiv effekt af samme størrelsesorden som for ACE-I og ARB. Effekten er dog additiv til effekten af disse og andre antihypertensiva, og eksperimentelle data tyder på bedre intrarenal RAAS-blokade, hvilket støttes af synergistiske stigninger i plasmareninkoncentration ved kombination af ARB og reninhæmning. Kliniske studier har vist, at effekten på blodtrykket (BT) kommer i løbet af ca. en uge og maksimeres efter ca. tre uger, mens effekten på albuminuri ses allerede efter få dages behandling og topper med en reduktion på

ca. 44% efter fire uger. I AVOID-studiet af 599 type 2-diabetikere med nefropati sammenlignedes effekten af aliskiren med placebo lagt oven i optimal behandling, det vil sige maksimal dosis ARB (losartan) og eventuel anden antihypertensiv behandling for at nå BT < 130/80 i indkøringsperioden. Tillæg af aliskiren 300 mg daglig gav en reduktion på 20% i albuminuri efter seks måneder uden øget forekomst af bivirkninger [9].

Hos nogle patienter, der er behandlet med ARB, ses efter et initialt fald en efterfølgende stigning i aldosteron, såkaldt aldosteron-escape, hvilket er associeret med hurtigere tab i nyrefunktion. Behandling med spiron hos nefropatipatienter med aldosteron-escape giver ca. 30% albuminurireduktion i korte studier.

Langtidsstudier med hårde endepunkter skal afklare den endelige form og betydning af intensiv RAAS-blokade.

### ANTIHYPERTENSIVA OG NYOPSTÅET DIABETES

Der er kun få veldefinerede undersøgelser, der omhandler forskellige antihypertensivas betydning for risikoen for at udvikle diabetes, og det er vigtigt at erindre, at hypertension per se er associeret med øget risiko for senere at udvikle diabetes – også uden antihypertensiv behandling. I VALUE-undersøgelsen blev to antihypertensive regimer sammenlignet: ARB/diuretikum vs. calciumantagonist/diuretikum. Signifikant færre udviklede diabetes i den ARB/diuretikum-baserede behandlingsgruppe (3,2% pr. år mod 4,1% pr. år i den calciumantagonist/diuretikumbaserede gruppe [10]. Nyudviklet diabetes var forbundet med en risiko for kardiovaskulær sygdom, der lå midt mellem risikoen for patienter, der havde diabetes fra undersøgelsens start, og patienter der ikke udviklede diabetes. Betablokker og thiazid (især højdosisterapi) øger risikoen for diabetes [11]. Ingen af disse præparater er derfor førstevalg hos personer med *impaired glucose tolerance* (IGT), men diuretikum er meget ofte et nødvendigt supplement for at nå behandlingsmålet. Carvedilol (en ikkekardioselektiv alfa-beta-blokker) synes metabolisk set at være mere gunstig sammenlignet med metoprolol [12]. I DREAM-undersøgelsen kunne behandling med ramipril ikke hindre progression fra IGT til diabetes [13]. Samlet set er der differentielle effekter af forskellige antihypertensiva mht. risikoen for udvikling af diabetes, men graden af opnået blodtryksreduktion er den vigtigste parameter i relation til kardiovaskulær protektion.

### FORSIGTIGHEDSHENSYN

Kontrol af plasma (p)-kalium og p-kreatinin er vigtig ved RAAS-blokade, specielt ved nedsat nyrefunktion.



### FAKTABOKS

- Blodtryksmålet ved diabetes er < 130/80 mmHg (< 125/75 mmHg ved nefropati).
- Antihypertensiv behandling af patienter med diabetes bør inkludere angiotensinkonverterende enzym-inhibitor (ACE-I) eller angiotensin II-receptorantagonist (ARB).
- Mikroalbuminuri er en stærk kardiovaskulær risikomarkør, og ACE-I eller ARB er indiceret ved mikro/makroalbuminuri uanset blodtryksniveau.
- De fleste patienter har behov for tre eller flere antihypertensive præparater.
- Overvej kombinationspræparater; også ved start af antihypertensiv behandling.
- Kontrol af væsketal er vigtig under renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)-blokade, specielt ved nedsat nyrefunktion. Ved intensiv RAAS-blokade bør patienterne tilrådes pausering af behandlingen ved interkurrente sygdomme med risiko for dehydrering.
- Reduktion af albuminuri ved antihypertensiv behandling er forbundet med bedre kardiovaskulær prognose – overvej intensiv ret behandling ved manglende fald.

Ved intensiv RAAS-blokade bør patienterne tilrådes pausering af behandlingen ved interkurrente sygdomme, hvor dehydrering kan give anledning til nyresvigt og livstruende hyperkaliæmi. Kombinationen mellem ACE-I/ARB og kaliumbesparende diuretikum bør ikke bruges rutinemæssigt. Nonsteroid antiinflammatoriske præparater er kontraindicerede. Hos patienter med nedsat evne til at registrere hypoglykæmi, kan betablokkere (især ikkekardioselektive betablokkere og betablokkere med alfablokerende effekt) øge risikoen for alvorlige insulintilfælde, fordi advarselssymptomerne på hypoglykæmi dæmpes. Patienten bør informeres herom. Ved graviditet er RAAS-blokade kontraindiceret, men i øvrigt er behandlingen en specialistopgave. Hos patienter med svær autonom neuropati kan ortostatisk hypotension limitere behandlingsintensiteten. Døgnblodtryksmåling kan i denne patientkategori være et redskab til at skræddersy det antihypertensive regime, således at der fokuseres specielt på et højt natblodtryk.

### KONKLUSION

De gavnlige effekter af blodtryksbehandling – specielt RAAS-blokade – til patienter med diabetes er særdeles veldokumenterede, og behandlingen er generelt veltolereret. På trods heraf kan behandlingsniveauet optimeres. På landsplan indgik der i 2007/2008 NIP-diabetesrapporten i alt ca. 29.000 patienter. For type 1-diabetes (ca. 9.600 patienter) er medianværdien 132/79 mmHg og for type 2-diabetes 140/80 mmHg. Mere end halvdelen af alle diabetespatienter (behandlede såvel som ubehandlede) har således blod-

tryk over behandlingsmålet. Der er endnu ikke data af tilsvarende validitet fra primærsektoren, idet kun 180 praksis (ca. 10%) er aktivt tilknyttet forløbsordningen (september 2008) og har indrapporteret blodtryk fra ca. 1.400 type 2-diabetespatienter (median 135/80 mmHg).

**KORRESPONDANCE:** Per Løgstrup Poulsen, Medicinsk Afdeling M, Århus Sygehus, DK-8000 Århus. E-mail: Logstrup@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 15. marts 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

#### LITTERATUR

- Bang L, Christensen KL, Hansen KW et al. Diagnostisk blodtryksmåling - på døgnbasis, hjemme og i konsultationen. 2008. [www.dahs.dk/fileadmin/BT-maaling\\_version-17.pdf](http://www.dahs.dk/fileadmin/BT-maaling_version-17.pdf) (1. marts 2009).
- The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Kikuya M, Hansen TW, Thijs L et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115: 2145-52.
- Hansen TW, Kikuya M, Thijs L et al. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens* 2007;25:1554-64.
- de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
- Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006;29:595-600.
- Sjøllie AK, Klein R, Porta M et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1385-93.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
- Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006;24:1405-12.
- Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1167-9.
- Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
- The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551-62.

## AKADEMISKE AFHANDLINGER



Læge Jakob Møller Hansen:

### Familiær hemiplegisk migræne.

En eksperimentel genetisk hovedpinemodel

Ph.d.-afhandling

**FORF.S ADRESSE:** Tyge Krabbes Vej 6, 1., DK-2300 København S.

**E-MAIL:** jmh@dadlnet.dk

**FORSVARET FINDER STED:** den 12. juni, kl. 14.00, Auditorium A, Glostrup Hospital.

**BEDØMMERE:** professor *Arn M.J.M. van den Maagdenberg*, Holland, professor *Michael Bjørn Russell*, Norge og *John Vissing*.

**VEJLEDERE:** *Messoud Ashina* og *Jes Olesen*.



Afdelingslæge Lars Hageman Pinborg:

### Molecular imaging of receptors and transporters in humans using PET and SPECT: from models to methods and potentials to pitfalls

Disputats

**FORF.S ADRESSE:** Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.

**E-MAIL:** pinborg@nru.dk

**FORSVARET FANDT STED:** den 4. juni 2009.

**OPPONENTER:** *Albert Gjedde* og *Ulrik Gether*.



Humanbiolog Louise Vedtofte:

### Udvikling og diabetes.

To studier i sandrotter

Ph.d.-afhandling

**FORF.S ADRESSE:** Afdeling for Udviklingsbiologi, Hagedorn Forskningsinstitut, Niels Steensens Vej 6, DK-2820 Gentofte.

**E-MAIL:** lvedtofte@hotmail.com

**FORSVARET FANDT STED:** den 29. maj 2009.

**BEDØMMERE:** *Jens Juul Holst*, *Jens Damsgaard Mikkelsen* og *Åke Sjöholm*, Sverige.

**VEJLEDERE:** Dr.scient. *R. Scott Heller* og dr.scient. *Jens Høiriis Nielsen*.