

# Antidiabetika, insulinresistens og hjerte-kar-sygdom hos patienter med type 2-diabetes

Reservelæge Bianca Hemmingsen, læge Søren S. Lund & professor Allan Vaag

## OVERSIGTSARTIKEL

Steno Diabetes Center,  
Gentofte

## RESUME

Denne artikel resumerer den aktuelle evidens vedrørende effekten på kardiovaskulær sygdom (CVD) af antidiabetika, der virker ved at øge insulinfølsomheden hos patienter med type 2-diabetes (T2D). Hos overvægtige T2D-patienter er det vist, at metformin reducerer CVD. Glitazoners effekter på CVD er usikker. Der mangler entydig evidens for en gavnlig effekt på CVD-risikoen af antihyperglykæmisk behandling per se hos T2D-patienter, hvorimod reduktion af blodsukkeret synes at kunne forebygge mikrovaskulære komplikationer.

Forekomsten af type 2-diabetes (T2D) stiger verden over [1]. Insulinresistens i perifere væv og utilstrækkeligt kompenseret insulinsekretion er væsentlige elementer i T2D-patogenesen. Den nedsatte insulinsekretion forårsages af reduktion i mængde eller funktion af  $\beta$ -cellerne i pankreas. Genetiske og intrauterine faktorer påvirker i et komplekst samspil risikoen for at udvikle T2D. Kropssammensætning samt livstil synes at være af betydning for graden af insulinresistens og dermed for opståen og progression af T2D. Insulinresistens i kombination med relativt forringet insulinsekretion fører til hyperglykæmi og kompensatorisk hyperinsulinæmi [2, 3].

T2D er en progredierende sygdom, hvor behandlingen må justeres løbende [4]. Alle T2D-patienter anbefales livsstilsændringer. Dette kan suppleres med perorale antidiabetika, primært metformin og/eller insulinsekretagoger (sulfonylurea (SU)-præparater eller meglitinider). Mindre hyppigt anvendes glitazoner, inkretinbaseret terapi (som øger insulinsekretionen via et øget inkretinniveau i blodet) eller acarbose (som nedsætter tarmens glukoseoptagelse). Ved behandlingssvigt heraf suppleres med insulininjektioner [4].

På lang sigt er målet at forebygge mikro- og makrovaskulære komplikationer. Sidstnævnte er hovedårsagen til en øget mortalitet ved T2D [5]. I flere studier antydes en sammenhæng mellem insulinresistens og arteriosklerose. Dette har klinisk interesse, da mange T2D-patienter behandles med perorale antidiabetika, som påvirker insulinfølsomheden.

Formålet med denne artikel er at give en oversigt over studier med fokus på sammenhængen mellem

kardiovaskulær sygdom (CVD) og antihyperglykæmisk behandling med perorale antidiabetika, som øger insulinfølsomheden.

## METODE

Referencerne er primært søgt på MEDLINE/PubMed for perioden 2000-2008 med søgeordene; *diabetes mellitus type 2, atherosclerosis, endothelium, metformin, thiazolidinediones, peroxisome proliferator-activated receptor, cardiovascular disease* og *mortality*.

## BETYDNINGEN AF INSULINRESISTENS OG/ELLER HYPERINSULINÆMI FOR UDVIKLING AF ARTERIOSKLEROSE

Arteriosklerose karakteriseres ved forekomst af arteriosklerotiske plaques i karvæggen. Disse består bl.a. af kolesterolfyldte makrofager samt glatte muskelceller og kan kompliceres af ruptur/trombose med heraf følgende symptomer [6]. Endoteldysfunktion, transport af kolesterol fra blodbanen ind i karvæggen, oxidering af kolesterol, glatmuskelcelleproliferation samt inflammation er væsentlige elementer i den arteriosklerotiske proces [6].

I karvæggen er insulin vist at aktivere mulige både aterogene og antiaterogene processer [7, 8]. Ved insulinresistens i karvæggen kan antiaterogene *pathways* svækkes ved en hæmning af phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) (Figur 1). Samtidig kan et kompensatorisk forhøjet insuliniveau pga. insulinresistens aktivere mulige aterogene signaleringsveje, heriblandt *mitogen activated protein-kinase* (MAP-kinase) (Figur 1).

## METFORMIN

Metformin sænker blodsukkeret ved at hæmme leverens glukoseproduktion og øge insulinfølsomheden [9].

Flere studier har antydnet anti-aterogene virkninger af metformin (reduktion af kolesterol, inflammations- og koagulationsmarkører samt mindsket endoteldysfunktion) [9-13].

I *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) blev 1.704 overvægtige T2D-patienter randomiseret til metformin-, su-, insulin- eller konventionel (diæt) behandling gennem ti år [9].

Metforminbehandling medførte et lavere insulin-niveau og bedre glykæmisk kontrol end konventionel behandling. Metformin reducerede CVD-risiko og mortalitet med 30-40% i sammenligning med konventionel behandling. Metformin reducerede desuden CVD-risiko versus SU eller insulinbehandling uafhængigt af glykeret hæmoglobin (HbA<sub>1c</sub>) [9]. Dette støttes af en senere metaanalyse samt af et aktuelt tiårs opfølgningstudie fra UKPDS [14, 15]. Metformin reducerede dog ikke mikrovaskulære hændelser signifikant. Der er ikke rapporteret data, som sammenligner CVD-risikoen mellem metformin og SU-grupperne alene.

I *ADiabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)* blev 4.360 nydiagnosticerede T2D-patienter randomiseret til behandling i fire år med rosiglitazon (glitazon), glimeperid (SU) eller metformin. ADOPT var ikke styrkeberegnet til at vise CVD forskelle, men man fandt, hvilket var overraskende, den laveste CVD-risiko i glimeperidgruppen. Der var ikke forskel mellem metformin og rosiglitazon i CVD-hændelser. Glimeperidgruppen havde større frafald og kortere opfølgningstid (3,3 år) end de øvrige grupper (fire år) [16].

I DIGAMI-2-studiet blev 1.181 T2D-patienter fulgt to år efter et myokardieinfarkt. Der fandtes ikke forskel i CVD-mortalitet mellem insulin, SU eller metformin. Modsat metforminbehandling var risikoen for reinfarkt øget ved insulinbehandling [17].

Hos ikkeovervægtige T2D-patienter findes der ikke sikker evidens for, om metformin eller andre antidiabetika påvirker CVD-risikoen. I en blandet gruppe af overvægtige og ikkeovervægtige T2D-patienter fandtes med SU- eller insulin-behandling ved tiårs opfølgning efter UKPDS ligeledes en reduceret CVD-risiko og mortalitet versus konventionel (diæt) behandling [15]. Nylige korttidsstudier hos ikkeovervægtige patienter med T2D har vist ligeværdig effekt af metformin versus insulinsekretagogen repaglinid på HbA<sub>1c</sub>. Desuden fandtes potentielt mere gunstige effekter af metforminbehandling på CVD-risikomarkører [18-20].

UKPDS viste ligeledes overraskende, at kombinationsterapi med metformin og SU gav en signifikant 96% mortalitetsstigning versus SU monoterapi. Forfatterne forklaring var, at patienterne i kombinationsterapi var ca. fem år ældre, havde højere blod-sukkerniveau og kortere opfølgningstid end hele studiepopulationen [9]. I en metaanalyse har man ligeledes fundet, at kombinationsbehandling med metformin og SU gav øget CVD-risiko versus diæt eller monoterapi [21]. Kombinationen af metformin og SU har dog i andre observationelle studier vist modstridende resultater vedrørende CVD-risikoen [22, 23].

## GLITAZONER

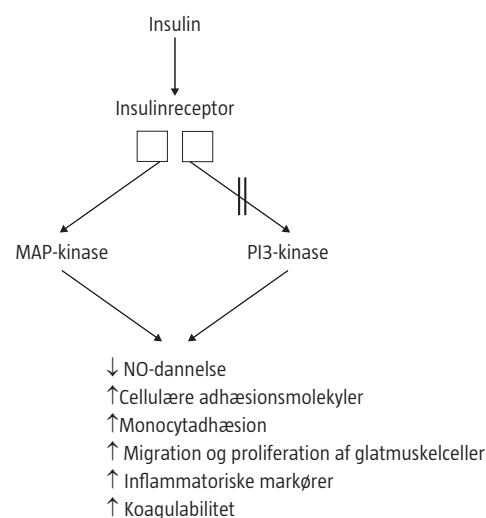
Glitazoner virker ved binding til *peroxisome proliferator receptor*  $\gamma$  (PRAR  $\gamma$ ), hvorved insulinfølsomheden øges [4].

Flere studier har vist, at glitazoner påvirker CVD-risikomarkører i mulig antiaterogen retning (sænkning af blodtryk, triglycerider, inflammations- og koagulationsmarkører, øgning af højdensitetslipoprotein (HDL)-kolesterol og bedret endotelialfunktion) [24-27]. Som mulig proaterogen effekt øges lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol [27]. Dog øger glitazonbehandling størrelsen på LDL-partiklerne, hvilket teoretisk gør kolesterolet mindre aterogent. Dette er mest udtalt ved pioglitazon versus rosiglitazon og kan skyldes, at selv om begge stoffer aktiverer den samme receptor, kan aktivering/hæmning af gener være forskellig [28, 29]. Pioglitazon reducerer desuden progressionen af arteria carotis-intimas tykkelse målt ved ultralyd versus SU-behandling [25].

I *PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events (PRO-active)* randomiseredes 5.238 T2D-patienter med kendt CVD til *add-on*-placebo eller pioglitazon [27]. Pioglitazonbehandling medførte en ikkesignifikant reduktion i det primære sammensatte CVD-endepunkt, hvorimod det sekundære CVD-endepunkt (død, ikkedødeligt hjerteinfarkt og slagtilfælde) blev signifikant reduceret [27]. Præsificerede og post hoc-analyser fra PROactive viste en mulig gavnlige effekt af pioglitazon hos T2D-patienter i undergrupper med eller uden CVD [30].

FIGUR 1

Insulins formodede virkninger på vaskulaturens celler ved type 2-diabetes (gengivet med inspiration fra [7]).



MAP = *mitogen activated protein*; PI3 = *phosphatidylinositol 3*; NO = *nitrogenoxid*.



## ANTIDIABETIKA

### Metformin

Kan anvendes som førstevalgspræparat til både normal- og overvægtige type 2-diabetikere.

Beskyttende effekt på makrovaskulære endepunkter sandsynlig, men ikke endeligt afklaret.

### Glitazoner

Anvendes eventuelt som supplement til øvrige antidiabetika ved svigt af disse i mono- eller kombinationsterapi.

Effekten på makrovaskulære endepunkter er ikke afklaret.

### Metformin-sulfonylurea-kombinationsterapi

Anvendes når monoterapi svigter.

Effekten på makrovaskulære endepunkter er ikke afklaret.

Metaanalyser har antydnet en øget CVD-risiko af rosiglitazonbehandling modsat en beskyttende effekt af pioglitazon [31, 32].

En mulig øget CVD-risiko af rosiglitazon har medført publicering af foreløbige data fra *Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes* (RECORD). I studiet undersøges rosiglitazon i kombination med metformin eller SU hos cirka 4.500 T2D-patienter uden kendt CVD. Foreløbige data efter 3,75 års followup viser, at rosiglitazonbehandling giver en ikke-signifikant øget CVD-risiko. Antallet af CVD-hændelser giver dog lav statistisk styrke. Endelige data ventes i 2009 [33].

Både pio- og rosiglitazon har vist en øget forekomst af hjertesvigt [27, 30, 32-34].

## ANTIDIABETISK BEHANDLING GENERELT OG RISIKO FOR KARDIOVASKULÆR SYGDOM

Studiet *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) involverede ca. 10.000 T2D-patienter med  $HbA_{1c} \geq 7,5\%$  samt kendt CVD eller høj CVD-risiko. Studiet undersøgte effekten på CVD-risiko af intensiv versus konventionel blodsukkerkontrol ved brug af alle antidiabetika [35]. Det glykæmiske mål var  $HbA_{1c} < 6,0\%$  versus 7,0-7,9% i intensiv- versus kontrolgruppen. På baseline var ca. 35% af patienterne i insulinbehandling. Efter 3,5 år var  $HbA_{1c}$  6,4% versus 7,5% i intensiv- versus kontrolgruppen og henholdsvis 92% versus 58% af patienterne var i glitazonbehandling, primært rosiglitazon. I begge grupper var ca. 90% af patienterne i metforminbehandling. Studiet blev stoppet i februar 2008 pga. overdødelighed i intensivgruppen. Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne ved det primære CVD-endepunkt. Subgruppeanalyser viste reduceret CVD i intensiv-

gruppen hos patienter med *baseline*- $HbA_{1c} \leq 8,0\%$  eller uden kendt CVD [35].

I *Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified release Controlled Evaluation* (ADVANCE) deltog ca. 11.000 T2D-patienter med kendt CVD eller høj CVD-risiko, som blev randomiseret til intensiv eller konventionel blodsukkerkontrol [36]. Modsat ACCORD var der ved inklusion i ADVANCE ikke et specifikt krav til  $HbA_{1c}$ , og på *baseline* var kun 1-2% af patienterne i insulinbehandling. I intensivarmen blev alle patienter behandlet med gliclazid (SU), og herudover adderedes alle kendte antidiabetika mhp. at opnå  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ . I den konventionelle arm var  $HbA_{1c}$  målet svarende til de lokale behandlingsvejledninger. Efter fem år var ca. 70% og 10-15% af patienterne i begge grupper i henholdsvis metformin- og glitazonbehandling, og i den intensive versus konventionelle gruppe blev  $HbA_{1c}$  reduceret fra 7,2% til henholdsvis 6,4% og 7,0%. Studiet viste i modsætning til ACCORD signifikant reduktion med intensiv versus konventionel kontrol i det primære endepunkt sammensat af mikro- og makrovaskulære hændelser. I ADVANCE kunne man ikke påvise forskelle mellem de to grupper i CVD eller dødelighed. Forskellen i det primære endepunkt skyldtes derfor primært reduktion i mikrovaskulære hændelser (nefropati) [36].

## DISKUSSION

Studier på cellekulturer og dyr antyder en mulig sammenhæng mellem insulinresistens, kompensatorisk hyperinsulinæmi og aterosklerose (Figur 1). Det er uvist, om lignende gælder hos mennesker. Flere studier viser mulige antiaterogene effekter af antidiabetika, som øger insulinfølsomheden [7-14, 18-20, 24-26]. Såfremt sådanne effekter har klinisk betydning, er behandling med antidiabetika, som øger insulinfølsomheden, et attraktivt valg. En oversigt over samtlige perorale antidiabetika antyder en reduceret CVD-risiko af antidiabetika, som øger insulinfølsomheden, mens andre ikke har kunnet vise dette [13, 34].

Metformin har været anset som førstevalg specielt hos overvægtige T2D-patienter pga. dets effekt på CVD-risikoen i UKPDS [9]. Årsagen til den observerede effekt er primært tilskrevet gunstige virkninger af metformin. UKPDSs data er ligeledes blevet tolket som dokumentation for, at SU- samt insulinbehandling ikke øger CVD-risikoen. Det kan dog ikke udelukkes, at en mulig øget CVD-risiko, der er betinget af hyperglykæmi ved konventionel (diæt) behandling, udjævnes (men ikke elimineres) af et højere (suprafysiologisk) plasmainsulinniveau og/eller hæmning af kaliumkanaler i hjertet ved insulin- og/eller SU-terapi. Det er således muligt, at metformins »beskyt-

tende« effekt på CVD i UKPDS primært skyldes blodglukosesænkningen samt, at metformin ikke per se øger CVD-risikoen. Det skal dog understreges, at der »netto« ingen holdepunkter er for, at insulin og/eller insulinsekretagoger per se øger risikoen for CVD og, at disse behandlinger har en vigtig rolle i behandlingen af mikrovaskulære komplikationer. De aktuelle data fra ti års opfølgning efter UKPDS antyder faktisk, at behandling med SU/insulin reducerer CVD-risikoen samt, muligvis modsat metformin, også risikoen for mikrovaskulære komplikationer. Metformin og SU/insulin kan derfor muligvis være ligeværdige førstevalg hos T2D [15].

Metformins beskyttende effekt på CVD i UKPDS blev støttet i en metaanalyse samt i en opfølgning fra DIGAMI-2 [14, 17]. Den lavere CVD-risiko i glimepiridgruppen i ADOPT var umiddelbart overraskende, og fundet bør fortolkes varsomt pga. lav statistisk styrke, men støttes dog i nogen grad også af den aktuelle tiårs opfølgning fra UKPDS [15, 16].

Det kan ikke fra UKPDS udledes, om metformin mindsker CVD-risikoen blandt alle T2D-patienter uanset vægt. I flere tidligere behandlingsvejledninger har man anbefalet insulinsekretagoger som førstevalg hos ikkeovervægtige T2D-patienter jf. UKPDS-designet (i overensstemmelse med den aktuelle tiårs opfølgning fra UKPDS) [15]) [37]. Nylige studier blandt ikkeovervægtige T2D-patienter har imidlertid vist, at metformin og insulinsekretagoger er ligeværdige mht. glykæmisk kontrol og, at metformin samtidigt påvirker »surrogat«-CVD-markører i gunstig retning [18-20].

Litteraturen kan ikke afklare, om kombinationsbehandling med metformin og SU er skadelig, som antydtes i UKPDS [9, 21-23]. På nuværende tidspunkt er retningslinjerne dog, at kombinationsbehandling anbefales, når monoterapi svigter [4].

Det debatteres stadig, om glitazoner har en atrogen eller antiaterogen effekt. Pioglitazon har muligvis en antiaterogen effekt [27, 32]. Metaanalysen af Nissen *et al* [31], som antydede, at rosiglitazon øgede CVD-risikoen, har siden været udsat for megen kritik. Metodologiske svagheder i analysen har været fremhævet (analyse af antal hændelser frem for tid til hændelse, valget af statistisk model m.m.). Den amerikanske *US Food and Drug Administration* fandt resultaterne bekymrende, men ikke nok til at trække rosiglitazon tilbage fra markedet [13, 38]. Foreløbige data for RECORD hverken be- eller afkræfter, at glitazoner øger CVD-risikoen [33]. Desuden er glitazoner dyre, giver vægtstigning, øger LDL-kolesterol samt risikoen for osteoporotiske frakturer. Dette maner til forsigtighed med brug af glitazoner, indtil deres eventuelt gavnlige CVD effekter endeligt dokumenteres [39].

Et væsentligt problem i relation til valget af anti-diabetisk behandling er, at det fortsat er uklart, om der findes en kausal sammenhæng mellem sænkning af blodsukkerniveau og CVD-risiko. For patienter med type 1-diabetes har *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study* (EDIC) antydtes en lavere CVD-risiko af blodsukkersænkning [40]. For T2D-patienter antydede post hoc-UKPDS-data ligeledes en sådan sammenhæng [15]. ACCORD-designet tillader ikke at adskille effekten af begivenheder, der er indtruffet efter randomisering (reduktion i/opnået blodsukker, brug af enkelte antidiabetika m.m.) på endepunkterne [35]. I overensstemmelse hermed har årsagen til overdødeligheden i intensivarmen ikke kunnet klarlægges. I relation til emnet for den aktuelle artikel er det dog bemærkelsesværdigt, at stort set alle patienterne (92%) i intensivarmen mod kun ca. halvdelen (58%) i den konventionelle arm var i glitazonbehandling.

Forskellene på mortaliteten i ACCORD versus ADVANCE kan ikke umiddelbart forklares, og der vil angiveligt blive lavet poolede analyser. En konsekvens af ACCORD er, at hos CVD-højrisikopatienter i dårlig glykæmisk kontrol kan det muligvis ikke anbefales ved brug af polyfarmaci at stile imod  $HbA_{1c} \leq 6,0\%$ . Resultaterne fra ADVANCE antyder derimod en reduktion i mikrovaskulære hændelser uden øget CVD-risiko ved at stile mod  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$  [35, 36].

Trods megen forskning eksisterer der fortsat uklarhed om, hvorvidt antidiabetisk behandling forebygger CVD hos T2D-patienter. Antidiabetika, som øger insulinfølsomheden, kan muligvis reducere CVD-risikoen. For glitazoner er der uvished mht. sikkerhedsprofilen, hvad angår CVD og osteoporose. Primært baseret på UKPDS har metformin været anbefalet som førstevalg til T2D-patienter, men bl.a. nylige UKPDS-data antyder, at insulinsekretagoger eller insulin også kan anvendes som førstevalg hos såvel overvægtige som ikkeovervægtige T2D-patienter.

Antidiabetisk behandling optrappes løbende med brug af kombinationsterapi med henblik på at opnå  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ .

**KORRESPONDANCE:** Bianca Hemmingsen, Rørholmegade 7b, 2. th., DK-1352 København K. E-mail: biancahemmingsen@hotmail.com

**ANTAGET:** 6. november 2008

**INTERESSEKONFLIKTER:** Søren Søgaard Lund og Allan Vaag har aktier i Novo Nordisk A/S. Allan Vaag har modtaget økonomisk støtte fra Novo Nordisk A/S til forskning. Søren Søgaard Lund og Allan Vaag har modtaget honorar fra Novo Nordisk A/S for foredragsvirksomhed, og Allan Vaag har modtaget honorar fra Novo Nordisk A/S for organisering af uddannelse. Søren Søgaard Lund og Allan Vaag er ansat på Steno Diabetes Center, Gentofte, Danmark. Steno Diabetes Center er en uafhængig akademisk institution ejet af Novo Nordisk A/S og Novo Nordisk Fonden.

#### LITTERATUR

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. *Diabetes Care* 1998;21:1414-31.
2. LeRoith D. b-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes: role of metabolic and genetic abnormalities. *Am J Med* 2002;113:35-115.

3. Vaag A. On the pathophysiology of late onset non-insulin dependent diabetes mellitus – current controversies and new insights. *Dan Med Bull* 199;46:197-234.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment for therapy. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.
5. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
6. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
7. King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:255-70.
8. Nigro J, Osman N, Dart AM et al. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocr Rev* 2006;27:242-59.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
10. Davis JB, Zhonglin X, Viollet B et al. Activation of the AMP-Activated kinase by antidiabetic drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 2006;55:496-505.
11. Mather KJ, Verma S, Anderson JD. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1344-50.
12. Jaeger JD, Kooy A, Leher PH et al. Effects of short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2005;257:100-109.
13. Bolen S, Feldman L, Vassy J et al. Systemic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147:386-99.
14. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD002966.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:1-13.
16. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
17. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-76.
18. Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CD et al. Targeting hyperglycaemia with either metformin or repaglinide in non-obese patients with type 2 diabetes: results from a randomized crossover trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:394-407.
19. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M et al. Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2008;158:35-46.
20. Lund SS, Tarnow L, Stehouwer CD et al. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2008;158:631-41.
21. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K et al. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? *Diabetes Care* 2008;31:1672-8.
22. Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2244-8.
23. Kahler KH, Rajan M, Rhoads GG et al. Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the veterans' health administration. *Diabetes Care* 2007;30:1689-93.
24. Cabellero AE, Saouaf R, Lim SC et al. The effects of troglitazone, an insulin-sensitizing agent, on the endothelial function in early and late type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism* 2003;52:173-80.
25. Pfützner A, Marx N, Lübken G et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1925-31.
26. Nordt TK, Peter K, Bode C et al. Differential regulation by troglitazone of plasminogen activator inhibitor type 1 in human hepatic and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 200;85:1563-68.
27. Dormandy AJ, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
28. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007;30:2456-64.
29. Hsiao A, Worrall DS, Olefsky JM et al. Variance-modeled posterior inference of microarray data. *Bioinformatics* 2004;20:3108-27.
30. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: time for critical appraisal. *Eur Heart J* 2008;29:969-83.
31. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
32. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2007;298:1180-8.
33. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes and regulation of glycaemia in diabetes (RECORD): study and design. *Diabetologia* 2005;48:1726-35.
34. Uwaifo GI, Ratner RE. Differential effects of oral hypoglycaemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2007;99:518-67B.
35. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
37. Consoli A, Gomis R, Halimi S et al. Initiating oral glucose-lowering therapy with metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004;30:509-16.
38. Bloomgarten ZT. The avandia debate. *Diabetes Care* 2007;30:2401-8.
39. www.medicin.dk/(nfhapm55pi2xmtebfhjf4r55)/show.aspx (1. april 2008)
40. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.



## JULENUMMER 2009



Ugeskrift for Læger vil gerne i vores julenummer publicere artikler, som er sjove og lettere at fordøje, end almindelige videnskabelige artikler er.

I 2008 havde vi et gennemgående tema om humor, og i 2009 vil vi gerne fortsætte dette ved at publicere artikler med en alternativ indgangsvinkel til den medicinske forskning.

Vi efterspørger derfor artikler, som behandler »skæve« videnskabelige emner, men de skal stadig være opbygget som regelrette artikler. Det kan være originalartikler, kasuistikker, litteraturgennemgange mv. Der er fuldstændig frit emnevalg, så det er bare at gå i gang.

Undtagelsesvis skal disse artikler ikke uploades gennem det elektroniske manuskriptsystem, men sendes direkte på e-mail til [hc@dadl.dk](mailto:hc@dadl.dk)

Redaktionen