

Behandling af hyperglykæmien hos patienter med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom

LEDER

Sten Madsbad

Ugeskr Læger
2016;178:V68665

Personer med type 2-diabetes (DM2) har øget mortalitet pga. hjerte-kar-sygdom og risiko for, at der udvikles sendiabetiske komplikationer i øjne, nyrer og nerver. Til behandling af hyperglykæmien findes flere grupper af lægemidler, hvor det for hovedpartens vedkommende ikke er påvist, at de reducerer risikoen for hjerte-kar-sygdom [1], men nye studier viser, at to nye stofgrupper kan reducere de kardiovaskulære komplikationer i forbindelse med DM2.

Insulin, dipeptidylpeptidase-hæmmerne og den kortidsvirkende glukagonlignende peptid (GLP)-1-receptoragonist lixisenatid har en neutral effekt på det kombinerede kardiovaskulære endepunkt: mortalitet pga. hjerte-kar-sygdom, ikkefatalt myokardieinfarkt og ikkefatalt apoplexia cerebri. Sulfonylurinstof er mistænkt for at øge risikoen for hjerte-kar-sygdom, mens metformin anses for at beskytte mod hjerte-kar-sygdom, om end evidensen herfor er svag. Pioglitazon reducerer ovennævnte kombinerede kardiovaskulære endepunkt, men øger risikoen for hjertesvigt [1].

Natriumglukosekotraster (SGLT)-2-hæmmerne virker ved at reducere reabsorptionen af det i nyrene filtrerede glukose, hvilket medfører en glukosuri på 60-80 g i døgnet som beskrevet i [2]. SGLT-2-hæmmerne forbedrer den glykæmiske kontrol, medfører et mindre fald i blodtrykket og reducerer vægten med 2-3 kg [2]. Den hyppigste bivirkning er en øget forekomst af genitale svampeinfektioner [2].

I 2015 blev EMPA-REG OUTCOME-studiet publiceret [3]. I alt 7.020 patienter med DM2 og hjerte-kar-sygdom blev randomiseret til behandling med SGLT-2-hæmmeren empagliflozin eller placebo og i gennemsnit fulgt i 3,1 år [3]. Studiet viste overraskende, at mortaliteten pga. kardiovaskulær sygdom blev reduceret med 38% og risikoen for indlæggelse pga. hjertesvigt med 35%, mens risikoen for myokardieinfarkt eller apoplexia cerebri ikke var signifikant forskellig i behandlingsgruppen og placebogruppen [3]. Empagliflozin var også associeret med langsommere progression af eksisterende diabetisk nyresygdom, samtidig med at nyrefunktionen vurderet ved estimeret glomerulær filtrationsrate blev forbedret sammenlignet med ved placebobehandling [4].

Liraglutid er en langtidsvirkende GLP-1-receptoragonist til injektion subkutan én gang dagligt. Foruden at reducere blodglukoseniveauet inducerer liraglutid et vægttab og en mindre reduktion i

blodtrykket, men øger pulsen med 2-4 slag pr. minut. Den primære bivirkning er forbigående kvalme.

I LEADER-studiet blev 9.340 patienter med DM2 randomiseret til behandling med liraglutid eller placebo og fulgt i 3,5-5 år [5]. Ca. 80% af patienterne havde hjerte-kar- eller nyresygdom, mens de resterende havde risikofaktorer for udvikling af hjerte-kar-sygdom [5]. Liraglutid reducerede det primære ovennævnte kombinerede kardiovaskulære endepunkt signifikant med 13%, primært i form af en reduktion på 22% i mortalitet pga. hjerte-kar-sygdom [5]. Reduktionen i myokardieinfarkt og apoplexia cerebri var ikke signifikant. Liraglutid reducerede også risikoen for forværring af den diabetiske nyresygdom. Behandling med liraglutid var ikke associeret med en øget risiko for pankreatitis.

Der er således nu to lægemidler, hvormed man effektivt kan behandle hyperglykæmien, reducere mortaliteten pga. hjerte-kar-sygdom og forbedre prognosen for den diabetiske nyresygdom hos patienter med DM2 og hjerte-kar-sygdom [3-5]. Begge studier er velgennemførte, randomiserede og placebokontrollerede, og resultaterne er så markante, at det forventes, at empagliflozin og liraglutid rykkes frem i behandlingsalgoritmen for hyperglykæmi hos hjertesygte patienter med DM2. Formentligt som lægemiddel nr. to efter metformin. Hvilken af de to lægemidler der vælges, afhænger af den individuelle patients fænotype inklusive nyrefunktion, administration (oral vs. injektion), effekt på hyperglykæmien, bivirkninger og pris. Om de positive effekter af de to lægemidler på hjerte-kar-sygdom er komplementære, er uafklaret, men effekten sås hurtigst med empagliflozin, og størrelsen af effekten på de enkelte kardiovaskulære endepunkter var forskellig i de to studier, hvilket kunne tyde på forskellige virkningsmekanismer af de to lægemidler. Hvordan empagliflozin og liraglutid reducerer hjerte-kar-sygdom er dog endnu uafklaret [3, 5].

LITTERATUR

1. Ferrannini E, DeFronzo RA. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2015;36:2288-96.
2. Røder ME, Storgaard H, Rungby J, Knop FK, Vilsbøll T. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2)-inhibitorer til patienter med type 2 diabetes. *Ugeskrift for Læger* 2016;178:V05160310.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
4. Wanner C, Inzucchi ES, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
5. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

KORRESPONDANCE:

Sten Madsbad,
Endokrinologisk Afdeling,
Hvidovre Hospital.
E-mail: sten.madsbad@
regionh.dk

INTERESSEKONFLIKTER:

Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med lederen på Ugeskriftet.dk