

ESC GUIDELINES ON DIABETES, PRE-DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASES

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/diabetes.aspx>
Eur Heart J. 2013;34 (39):3035-87

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

Konst. overlege, ph.d. Eva Cecilie Knudsen, Kardiologisk avdeling, OUS, Ullevål

Professor, dr.med. Kåre Birkeland, Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, OUS.

Knudsen skriver (tilpasset og forkortet av KU):

Forekomsten av diabetes er økende på verdensbasis. Det er estimert at 552 millioner mennesker vil utvikle diabetes innen 2030, og halvparten av disse vil være udiagnostisert.

Nytt fra de forrige retningslinjene er at HbA1c er akseptert som en diagnostisk test. Ved bruk av HbA1c i diagnostikk er det viktig å merke seg følgende:

- Tilstander som forlenger erytrocyttens levetid, gir falskt for høy HbA1c
- Tilstander som medfører økt forbruk av erytrocytter, gir falskt for lav HbA1c
- HbA1c skal ikke brukes i diagnostikk hos pasienter med terminal nyresvikt

Diagnostikk av diabetes hos pasienter med kardiovaskulær sykdom:

- Alle pasienter med kardiovaskulær sykdom uten kjent diabetes bør undersøkes for patologisk glukoseregulering ved å måle HbA1c og fastende plasma-glukose (FPG).
- Dersom resultatet av HbA1c og FPG ikke er konklusivt, bør pasienten undersøkes videre med oral glukosetoleransetest (OGTT).

- Det anbefales at OGTT utføres først 4-5 dager etter et akutt koronarsyndrom.
- Diagnostisering av type 2-diabetes krever to positive tester tatt ved to ulike tidspunkt hos symptomfrie pasienter.

Behandling av diabetes hos pasienter med kardiovaskulær sykdom:

- Behandlingsmål for god glukosekontroll er HbA1c < 7,0 %, forutsatt lite bivirkninger. Videre åpnes det for en mer individuell glukosekontroll (HbA1c < 7,5-8,0 %) hos eldre pasienter med diabetes gjennom flere år og med betydelig komorbiditet.
- Metformin er fortsatt anbefalt som førstevalg ved oppstart av medikamentell behandling av type 2-diabetes, forutsatt normal nyrefunksjon (GFR > 50 ml/min).
- Hvor lavt blodglukose skal senkes hos pasienter med akutt hjerteinfarkt og hyperglykemi, er fortsatt uavklart. Disse anbefales behandlet med insulin til nært normalt glukosenivå dersom ukompliserte pasienter, mens glukosenivået bør legges noe høyere hos pasienter med betydelig komorbiditet.

Koronar intervensjon hos pasienter med diabetes:

- Optimal medikamentell behandling kan foretrekkes fremfor PCI hos pasienter med stabil koronarsykdom og diabetes. Dette bygger på studie utført på selekterte pasienter der pasienter med behov av akutt intervensjon, hovedstammestenoze, hjertesvikt (NYHA-klasse III og IV) eller nyresvikt ble ekskludert.
- Pasienter med diabetes og ST-elevasjonsinfarkt skal behandles som for pasienter uten diabetes. Pasienter med diabetes skal primært tilbys en medikamentfrigjørende stent (DES).

- Pasienter med diabetes og non-ST-elevasjonsinfarkt skal til invasiv utredning etter samme retningslinjer som for pasienter uten diabetes.
- Pasienter med avansert koronarsykdom (SYNTAX-score > 22) og diabetes bør tilbys koronar bypasskirurgi fremfor PCI.

Platehemmende behandling hos pasienter med diabetes og kardiovaskulær sykdom:

- Pasienter med diabetes som har vært til elektiv eller akutt PCI, skal behandles med dobbel platehemming på lik linje med pasienter uten diabetes. Det foreligger data som går i retning av at pasienter med nyresvikt bør få ticagrelor framfor klopido-grel (pasienter med terminal nyresvikt i dialyse er ikke undersøkt).

Sekundærprofylakse hos pasienter med kardiovaskulær sykdom og diabetes:

- Det understrekes at det er viktig med god blodtrykkskontroll. Anbefalt behandlingsmål er < 140/85 mmHg eller lavere ved nefropati (systolisk blodtrykk < 130 mmHg). Disse pasientene trenger ofte kombinasjon av flere medikamenter og ACE-hemmer (ACEI)/angiotensin II-reseptorantagonist (ARB) bør inngå i behandlingen, spesielt hos pasienter med protein- eller albuminuri. Det anbefales ikke lenger å kombinere ACEI og ARB (III B).
- Pasientene skal ha statinbehandling og LDL-kolesterolet bør reduseres til 1,8 - 2,0 mmol/l. Dersom behandlingsmålet ikke nås, skal statindosen økes før man evt. legger til ezetimibe. Det finnes fortsatt ikke evidens for å behandle høye triglyserider eller å øke HDL-kolesterolet medikamentelt.
- Indikasjon for betablokker som sekundærprofylakse selv om betablokker kan ha uheldig metabolske effekter.

Antikoagulasjonsbehandling hos pasienter med diabetes og atrieflimmer:

- Pasienter med diabetes bør spørres om symptomer på atrieflimmer fordi kombinasjonen atrieflimmer og diabetes gir økt risiko for sykelighet og dødelighet (IIa C).
- Pasienter med atrieflimmer og diabetes skal på lik linje med pasienter uten diabetes etter CHA₂DS₂-VASc- og HAS-BLED-

score tilbys oral antikoagulasjonsbehandling med warfarin eller et av de nye antikoagulasjonsmidlene (dabigatran, rivaroxaban eller apixaban).

Birkeland skriver (tilpasset og forkortet av KU):

Dette er et omfattende dokument som gir en verdifull kunnskapsoppsummering over sammenhengen mellom kardiovaskulær sykdom (CVD) og diabetes (DM), og en oversikt over evidens for profylakse og behandling ved diabetes og hjerte-/karsykdom.

Vurderinger:

Min viktigste innvending er omfanget. Dokumentet er etter all sannsynlighet for omfattende til at den vanlige lege vil ta seg tid til å lese og bruke det i praksis. Det er synd, for her er mye viktig informasjon. Min andre hovedinnvending gjelder prosessen for utarbeidelse av retningslinjene og dokumentasjonen rundt denne. Selv om denne prosessen er beskrevet i et eget dokument (netthenvising), er det en svakhet at retningslinjene ikke er utarbeidet etter generelle internasjonale anbefalinger, f.eks. GRADE.

Et problem med slike retningslinjer er at virkeligheten endres fort, og etter publiseringen er det kommet to langtidsstudier med DPP4-hemmere som gir viktig tilleggsinformasjon om kardiovaskulær sikkerhet.

De viktigste oppdaterte anbefalingene er:

Forebygge hjerte-/karsykdom hos personer med diabetes

- For glukosekontroll ved type 2-diabetes går man ikke lenger inn for lavere mål for HbA1c enn 7,0 % og åpner i større grad enn tidligere for individualiserte behandlingsmål og høyere målgrenser for eldre (7,5-8,0 %). Dette er i tråd med anbefalingene fra EASD og ADA (2012).
- For lipidbehandling angis at statinbehandling er effektivt, men at for få pasienter med DM får slik behandling, og mange får suboptimal dose. Selv om fibrater i tillegg til statiner har gunstig effekt på triglyseridnivået, er det ikke

tilstrekkelig evidens til å anbefale slik behandling generelt ved diabetes.

- Blodplatenes betydning i utviklingen av aterosklerotisk hjerte-/karsykdom understrekes. Sekundærprofylakse med acetylsalisylsyre anbefales ved DM på linje med anbefalinger til pasienter uten DM. Samtidig antydes det at vanlige doser med acetylsalisylsyre gitt en gang daglig kan være for lite for å oppnå effekt ved DM. Retningslinjene finner manglende evidens for å anbefale primærprofylakse med acetylsalisylsyre ved DM.

Behandle hjerte-/karsykdom hos personer med diabetes

- Optimal medisinsk behandling: Særlig fremheves betydningen av ACE-hemmere/All-reseptorblokkere og beta-blokkere. Betydningen av strikt glukosekontroll ved akutt koronarsyndrom er fortsatt usikker.
- Revaskularisering: Avveining mellom bypasskirurgi og PCI diskuteres grundig, og man konkluderer som tidligere med at kirurgi fortsatt har best evidens for mortalitetsreduksjon. Men mange hensyn bør vektlegges, og ikke minst pasientens preferanser.

Behandle hjertesvikt hos personer med DM

- Hjertesvikt forekommer hyppigere hos personer med diabetes.
- Flere antidiabetika kan påvirke myokardfunksjonen ved hjertesvikt, og uheldige effekter av pioglitazon fremheves. Det understrekes at vi fortsatt mangler kunnskap som tillater spesifikke anbefalinger i valg av blodsukkersenkende medikament i denne situasjonen. Økt forekomst av hospitalisering for hjertesvikt ved bruk av saxagliptin i SAVOR-TIMI-studien ble rapportert etter at retningslinjene ble offentliggjort, og er således ikke kommet med.

Noen mindre kommentarer:

1. I Norge (og i Europa) er det ikke riktig at mer enn 95 % av pasienter med diabetes har type 2-diabetes. Type 1-diabetes

inkludert LADA utgjør nok 10-15 % av pasientene.

2. Introduksjonen (og hele dokumentet) er gjennomsyret av en sterk betoning av insulinresistens som til grunnliggende for både type 2-diabetes og hjerte-/karsykdom. Min oppfatning er at denne holdningen er svært amerikansk preget og litt gammeldags. Vi vet i dag at sviktende betacellefunksjon opptrer tidlig hos personer som utvikler type 2-diabetes (ikke "ultimately beta cell failure", side 6, avsnitt 2, linje 7). Vi vet også at betoningen av insulinresistens og metabolsk syndrom ofte har vært overdrevet som forklaringsmodell for hjerte-/karsykdom ved type 2-diabetes. Selv om enkeltfaktorene i MetS er sikre risikofaktorer for både type 2-diabetes og hjerte-/karsykdom, utgjør summen av disse ikke større risiko enn simpel addisjon. Forsatt er LDL-kolesterol (som ikke er en del av MetS) og røyking sannsynligvis de viktigste risikofaktorer for hjerte-karsykdom, også ved type 2 diabetes.
3. Det er ikke riktig at "More than 90 % of people with T2DM are obese" - i hvert fall ikke hvis man bruker den vanligste definisjonen på "obese" (BMI > 30). Referansen er til en studie fra "developing world", og det gjelder ikke i Norge (heller ikke i Europa), hvor tallet nok heller er 60-80 %.
4. Jeg er litt overrasket over at det gis en klasse I-anbefaling med grad A-evidens for at fysisk aktivitet kan forebygge CVD ved DM. Etter min vurdering er ikke kunnskaps-grunnlaget så sterkt.
5. Det er fint at stort sett hvert kapittel har en liten seksjon for hva vi behøver mer kunnskap om ("gaps in knowledge"), men for meg bærer disse avsnittene preg av å være litt tilfeldig og subjektivt utvalgt. For eksempel er ett av tre kulepunkter under avsnittet om livsstilsintervensjon: "Lifestyles that influence the risk of CVD among people with DM are constantly changing and need to be followed". Etter min mening er dette en av de viktigste kunnskapsmangler vi har på feltet - vi vet rett og slett ikke hvilke livstilsråd (utover røykeslutt) som vil

forebygge CVD hos personer med DM. Dette burde komme klarere frem.

6. Anbefalingene kunne med fordel ha skilt sterkere mellom diabetes type 1 og type 2, særlig tydelig under omtalen av hypoglykemi-problematikken. Hypoglykemier er mye hyppigere ved type 1-diabetes, også om man inkluderer kun insulinbehandlede pasienter.
7. Omtalen av GLP-1-analoger og DPP4-hemmere er noe usikkert. Det burde komme klarere frem at de førstnevnte reduserer blodsukkeret noe mer effektivt, og at det kun er disse som ofte er forbundet med kvalme og andre gastrointestinale bivirkninger, særlig i starten.
8. Man anbefaler å gå bort fra den generelle forsiktighetsregel som har vært praktisert de siste årene, som foreslår å seponere metformin i 48 timer i forbindelse med undersøkelser/inngrep med røntgenkontrastmidler som belaster nyrene (angiografi/PCI). I stedet anbefales her å følge nyrefunksjonen nøye og holde medikamentet tilbake ved forverring. Jeg er usikker på om det er riktig vei å gå, og heller nok mer i retning av å fortsette forsiktighetsregelen som ikke har store omkostninger.

Kvalitetsutvalgets vurdering (møte 24.01.2014):

Som det fremgår av ekspertuttalelsene, er dette et stort felles dokument fra ESC og EASD med flere viktige oppdateringer siden forrige utgave i 2007. Diabetikere med én eller flere kardiovaskulære risikofaktorer og/eller sykdommer er høyrisikopasienter og skal ha optimal profylaktisk behandling. De fleste kardiologer er nok i dag mer oppmerksomme på sammenhengen og tar hensyn til dette i sine vurderinger, selv om vi ikke i detalj har oversikt over alle de patofysiologiske mekanismene. Det er nyttig med

en oppdatering av diagnostiske kriterier. I Norge har man lenge benyttet HbA1c for å evaluere behandling av diabetes, men vært tilbakeholden med å bruke det som diagnostisk kriterium pga. usikkerhet knyttet til analysemetodens spesifisitet. Men fra høsten 2012 er HbA1c ($\geq 6,5\%$) også inkludert i Helsedirektoratets anbefalinger som et diagnostisk kriterium for diabetes.

ESC/EASD retningslinjene anbefaler statinbehandling hos diabetikere (DM1 og DM2) med svært høy risiko med et LDL-mål $< 1,8$ mmol/L (eller minst $\geq 50\%$ reduksjon dersom målverdien ikke oppnås) og øvrige DM2-pasienter $< 2,5$ mmol/L. I de nye amerikanske ACC/AHA guidelines for behandling av dyslipidemi (2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults, JACC 2013, doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002) har man valgt å gå bort fra definerte behandlingsmål for LDL- (og HD-) kolesterol og anbefaler heller moderat eller høyintensitet statinbehandling med en anslagsvis prosentvis reduksjon av LDL på hhv. $30- < 50\%$ (moderat) og $\geq 50\%$ (høyintensitet).

Kvalitetsutvalget slutter seg til ekspertenes vurderinger og kommentarer til de nye retningslinjene og anbefaler at NCS gir sin tilslutning til disse.

Kvalitetsutvalget presiserer:

Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

Oslo den 24.01.2014

Ole-Gunnar Anfinssen
leder
(sign.)

Tonje Amb Aksnes
(sign.)

Vernon Bonarjee
(sign.)

NCS har i styremøte den 12.03.14 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med ovennevnte reservasjon.