

Risikfaktorer för hjärt-kärlsjukdom

Resultat från Nationella diabetesregistret jämförs med internationella studier

JAN CEDERHOLM, docent, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap/allmänmedicin och preventivmedicin, Uppsala universitet
jan.cederholm@pubcare.uu.se

BJÖRN ELIASSON, adjungerad professor, överläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

BJÖRN ZETHELIUS, docent, institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap/geriatrik, Uppsala universitet och Läkemedelsverket, Uppsala

KATARINA EEG-OLOFSSON, med dr, specialistläkare, medicinkliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborgs universitet

SOFFIA GUDBJÖRNSDOTTIR, docent, Sahlgrenska universitetssjukhuset, institutionen för medicin, Göteborgs universitet, registerhållare NDR vid Regioncentrum Västra Götaland; samtliga är medlemmar av NDR:s utdatagrupp

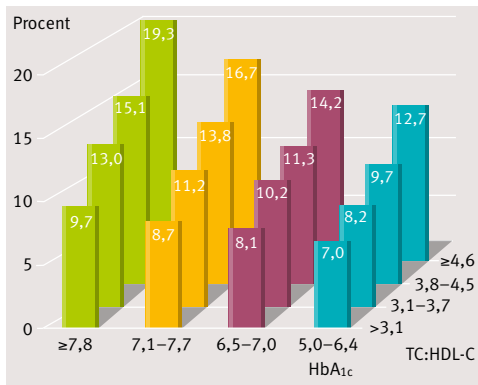
Nationella diabetesregistret (NDR) används för lokalt förbättringsarbete och kvalitetsutveckling inom diabetesvården och baseras på årliga rapporter från läkare och sjuksköterskor vid patientbesök på sjukhus och vårdcentraler i hela landet. Antalet registrerade har gradvis ökat sedan starten 1996 och omfattar nu mer än 80 procent av alla svenska patienter med typ 2-diabetes och ännu högre andel av patienterna med typ 1-diabetes. Denna översikt behandlar observationsstudier baserade på NDR:s riksdatabas om olika riskfaktorer samband med hjärt-kärlsjukdom, här genomgående definierad som fatal eller icke-fatal ischemisk hjärtsjukdom eller stroke.

Multifaktoriell behandling

Samtidig behandling av flera riskfaktorer med evidensbaserad farmakologisk behandling och effektiva livsstilsåtgärder framhålls i internationella riktlinjer som en effektiv metod att minska risken för hjärt-kärlsjukdom. Additiva effekter för glukos och blodtryck har påvisats i ett flertal studier [1-3]. I en NDR-studie sågs även additiva effekter av kombinationen av HbA_{1c} och lipidkvoten totalkolesterol/HDL för risk för hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes [4] (Figur 1). Lipidvariabeln var den starkare prediktorn, men även HbA_{1c} var en stark riskfaktor. Absolut riskökning för hjärt-kärlsjukdom var för bägge vid de högsta kvartilerna 12 procent och relativ riskökning 140 procent jämfört med vid de lägsta kvartilerna.

Effektiviteten av multifaktoriell behandling har vid typ 2-diabetes med mikroalbuminuri övertygande visats i den långsiktiga uppföljningen i Steno 2-studien [5]. Observationsstudier baserade på NDR:s nationella data har nyligen publicerats och riskmotorer, dvs verktyg för beräkning av den absoluta 5-årsrisken för hjärt-kärlsjukdom, har presenteras

Figur 1. Risk för hjärt-kärlsjukdom vid kombination av fyra kvartiler för HbA_{1c} och kvoten totalkolesterol/HDL (justerat för riskfaktorer och klinisk karakteristik vid Cox-regression) hos 22 135 patienter med typ 2-diabetes efter uppföljning i fem år [4].



(<http://www.ndr.nu>). Uppgifterna erhöles genom samkörning av slutenvårds- och dödsorsaksregistren. Värdering av 5-årsrisken har föreslagits som mer exakt och mer kliniskt relevant än 10-årsrisken [6], och har också tillämpats i andra nyare riskmodeller vid typ 2-diabetes [7, 8].

Riskmotorn för typ 2-diabetes baseras på 24 300 patienter i åldrarna 30-75 år som följts sedan 2002-2003 och fem år framåt. Tolv prediktorer användes; debutålder, diabetesduration, kön, HbA_{1c}, systoliskt blodtryck, kvoten total-/HDL-kolesterol, BMI, rökning, mikro- eller makroalbuminuri, förmaxflimmer och tidigare känd hjärt-kärlsjukdom [9]. Modellen har visat bra prestanda när den validerats mot observerad incidens hos 4 900 patienter med typ 2-diabetes ur NDR över hela landet [9]. Modellen medger en skattning av den modifierbara absoluta risken, vilket kan vara värdefullt i samtal med patienten om åtgärder för att uppnå individuella mål.

Riskmotorn för typ 1-diabetes baseras på 3 700 mestadels yngre och medelålders patienter (30-65 år) som följts i fem år sedan 2002-2003. Här används åtta prediktorer; debutålder, diabetesduration, HbA_{1c}, systoliskt blodtryck, kvoten total-/HDL-kolesterol, rökning, albuminuri och tidigare känd hjärt-kärlsjukdom [10]. Även här har goda prestanda visats vid validering mot den observerade incidensen hos 4 500 patienter i NDR över hela landet [10]. Detta är den första internationella riskmotorn som presenterats för typ 1-diabetes.

NDR-studier av olika riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom

Såväl äldre som nyare observationsstudier har visat att hyperglykemi är en viktig riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. För varje 1-procentig enhetshöjning av HbA_{1c} har man noterat en riskökning med 27 procent vid typ 1-diabetes [11] och 11-16 procent vid typ 2-diabetes [12, 13]. Detta gällde oberoende av klinisk karakteristik och andra traditionella riskfaktorer. I två observationsstudier från NDR har patienter med diabetes följts under 5-6 år; cirka 7 000 patienter med typ 1-diabetes i åldrarna 20-65 år [11] och 18 000 patienter med typ 2-diabetes i åldrarna 30-79 år [13]. HbA_{1c} analyserades från låga nivåer (under 52 mmol/l, 6 procent) till höga. Man såg då ökande risk för hjärt-kärlsjukdom med stigande HbA_{1c}, men ingen förhöjd risk vid låga HbA_{1c}-nivåer (ingen J-formad kurva). Detta gällde för samtliga patienter, i subgrupper med kortare eller längre diabetesduration och även i en subgrupp med tidigare känd hjärt-kärlsjukdom (vid typ 2-diabetes). I studien jämfördes dels två grupper med typ 1-diabetes som vid studiestarten hade medelvärde HbA_{1c} 55 mmol/mol (6,3 procent) respektive 75 mmol/mol (8,3 procent), dels två grupper med typ 2-diabetes med medelvärde HbA_{1c} 48 mmol/mol (5,6 procent) respektive 58 mmol/mol (6,7 procent). Vid uppföljningen sågs en 40-procent-

SAMMANFATTAT

Observationsstudier från Nationella diabetesregistret visar att vid typ 1- och typ 2-diabetes ses en ökande risk för hjärt-kärlsjukdom med stigande HbA_{1c}-värden, men ingen förhöjd risk vid lägre HbA_{1c}.

Vid typ 2-diabetes ses påtagligt lägre risk för hjärt-kärlsjukdom vid blodtryck 130-135/75 mm Hg än vid 140/80 mm Hg eller högre.

Lipidkvoten non-HDL-/HDL-kolesterol är en starkare riskfaktor för ischemisk hjärtsjukdom än LDL-kolesterol. Lägre värden för kvoten ger lägre triglycerider och högre HDL-kolesterol. **Två verktyg för beräkning av 5-årsrisken för hjärt-kärlsjukdom** vid typ 1-och typ 2-diabetes presenteras.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

FAKTA 1. Riktlinjer för vård av typ 2-diabetes

Socialstyrelsens nationella riktlinjer från 2010.

HbA_{1c} under 6,0 procent

- Målet för HbA_{1c} bör utformas utifrån individuell bedömning av nytta och risk.
- Frekvent svår hypoglykemi, svåra mikro- och makrovasikulära komplikationer, annan sjukdom och begränsad återstående livslängd kan motivera högre nivå.
- Nydiagnostiserad diabetes, debut i äldre åldrar och låg risk för oupptäckt hjärt-kärlsjukdom kan vara motiv för att eftersträva HbA_{1c}-värden i eller nära normalområdet.

Blodtryck under 130/80 mm Hg
LDL-kolesterol under 2,5 mmol/l

- Målen bör utformas utifrån individuella bedömningar av nytta och risk.
- Användning av många läkemedel ökar risken för biverkningar, särskilt hos äldre.

Rådgivning om rökstopp och vid behov komplettering med nikotinersättningsmedel.

Råd och stöd för ökad fysisk aktivitet

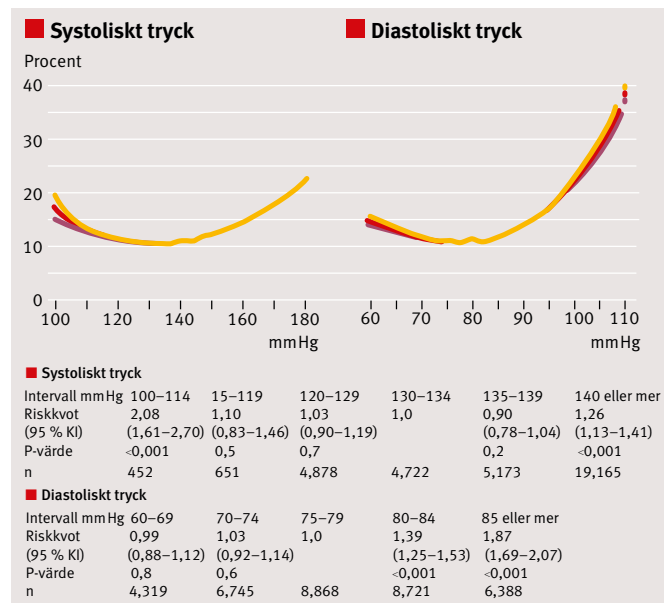
- Rekommendationer utöver dagliga promenader föregås av omsorgsfull undersökning och anpassas till risk för hjärt-kärlsjukdom.

tig riskreduktion för fatal/icke-fatal ischemisk hjärtsjukdom eller hjärt-kärlsjukdom vid typ 1-diabetes ($p < 0,01$) och en 16–20-procentig reduktion vid typ 2-diabetes ($p < 0,001$). Justering gjordes för skillnader i klinisk karakteristik och för traditionella riskfaktorer vid Cox regressionsanalys.

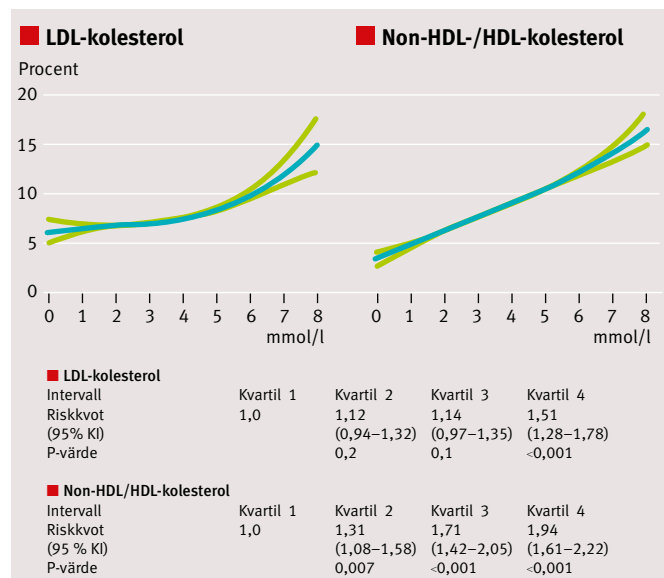
En annan observationsstudie (NDR BP II) har analyserat cirka 35 000 patienter med typ 2-diabetes i åldrarna 30–75 år. 20 procent av patienterna hade tidigare känd hjärt-kärlsjukdom (patienter med tidigare känd hjärtsvikt uteslöts) [14]. Under 6-årsuppföljningen (t.o.m. 2009) påvisades en riskökning med 30–40 procent för hjärt-kärlsjukdom vid systoliskt blodtryck 140 mm Hg eller högre jämfört med 130–139 mm Hg ($P < 0,001$) vid Cox regressionsanalys efter justering för klinisk karakteristik och traditionella riskfaktorer. Däremot fanns ingen skillnad i risk vid systoliskt blodtryck 115–129 jämfört med 130–139 mm Hg, medan en ökad risk förelåg vid systoliskt blodtryck lägre än 115 mm Hg. Figur 2 visar kurvan (spline) för det icke-linjära sambandet mellan risk för hjärt-kärlsjukdom och systoliskt blodtryck. Kurvan har konstruerats med statistisk teknik för att fritt kunna böja av vid nio knutpunkter som motsvaras av gränser mellan tiondelarna (decilerna) av en systolisk blodtrycksspridning från 100 till 180 mmHg. En sådan kurva anses ge en realistisk bild av risken när blodtrycket analyseras som kontinuerlig variabel, som vi tidigare visat [15]. Samma studie [14] visade 39 procents ökad risk för hjärt-kärlsjukdom vid diastoliskt blodtryck 80–84 mm Hg och 87 procents ökad risk vid diastoliskt tryck 85 mm Hg eller högre jämfört med referensen 75–79 mm Hg ($P < 0,001$) (Figur 2). Däremot förelåg en signifikant riskökning vid lägre diastoliskt tryck (60–74 mm Hg) endast hos patienter som samtidigt hade systoliskt blodtryck högre än 160 mm Hg, och därmed högt pulstryck.

Beträffande lipider som riskfaktorer har en observationsstudie från NDR, som följde 18 673 patienter med typ 2-diabetes i åldrarna 30–70 år under fem år, påvisat en riskökning för fatal/icke-fatal ischemisk hjärtsjukdom med cirka 17 procent per 1 mmol/l höjning av LDL-kolesterol [16]. Även ett icke-linjärt samband mellan LDL-kolesterol och risken för ischemisk hjärtsjukdom påvisades. Figur 3 visar en kurva som antyder att riskminskningen tycks plana ut vid lägre LDL-kolesterol, nedanför cirka 3 mmol/l. Studien fann även att lipidkvoten non-HDL-/HDL-kolesterol har en starkare effekt på risken för ischemisk hjärtsjukdom än LDL-kolesterol. Non-HDL-kolesterol definieras som totalkolesterol – HDL. Kvoten non-HDL/HDL är alltid en enhet lägre än kvoten totalkolesterol/HDL. Den senare lipidkvoten har använts i NDR:s riskmodeller. Figur 3 visar en närmast linjär minskning av risken för

ischemisk hjärtsjukdom vid sjunkande värden för non-HDL/HDL. Denna lipidkvot tycks således bättre kunna styrka tesen »ju lägre lipidvärden desto bättre« än LDL-kolesterol. En fördel är även att vid lägre värden för lipidkvoten uppnåddes samtidigt högre HDL och lägre triglycerider, vilket inte sågs samtidigt med lägre värden för LDL-kolesterol [16]. Kombinationen lågt HDL och höga triglycerider anses representera en dyslipidemi som är kännetecknande för diabetes och är även en markör för förhöjd insulinresistens som kan bidra till ökad



Figur 2. Risk för hjärt-kärlsjukdom (procent) relaterat till systoliskt och diastoliskt blodtryck, justerat för andra riskfaktorer vid Cox regressionsmodell hos 35 041 patienter med typ 2-diabetes efter uppföljning i sex år. Icke-linjära kurva med 95 procents konfidensintervall (KI) som kan böja fritt vid nio punkter längs kurvan, motsvarande tiondelar av blodtryckets fördelning. Riskkvoter anges med 130–134 mm Hg, respektive 75–79 mm Hg, som referens [14].



Figur 3. Risk för ischemisk hjärtsjukdom (procent) relaterat till LDL-kolesterol och kvoten non-HDL-/HDL-kolesterol, justerat för andra riskfaktorer vid Cox-regression hos 18 673 patienter med typ 2-diabetes efter uppföljning i fem år. Icke-linjära kurva med 95 procents konfidensintervall (KI) visar risken som kubisk funktion av en lipidvariabel. Riskkvoter vid olika intervall av en lipidvariabel anges även, med lägsta kvartil 1 som referens [16].

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

risk för hjärt-kärlsjukdomar [17]. Mot denna bakgrund har en NDR-studie analyserat behandling av förhöjda blodfetter hos cirka 37 000 patienter med typ 2-diabetes som följdes 2006–2008 genom sammanlänkning med Läkemedelsregistret [18]. 75 procent av patienterna behandlades med simvastatin och 14 procent med atorvastatin. Dygnsdosen simvastatin var 10 mg hos 20 procent av patienterna, 20 mg hos 57 procent och 40 mg hos 23 procent. Med simvastatin nåddes målvärdet LDL-kolesterol <2,5 mmol/l av 64 procent av patienterna, och LDL ≤1,8 mmol/l av endast 26 procent.

Risikfaktorernas utveckling i Nationella diabetesregistret

Trender för riskfaktorer i NDR vid typ 1- och typ 2-diabetes har för tidigare år beskrivits i Läkartidningen [19], och finns utförligt redovisade för de senaste åren i NDR:s årsrapport 2011 och 2012 [20]. Vid typ 2-diabetes ses en förbättring av blodtryck och LDL-kolesterol de senaste åren. Cirka hälften av patienterna har kunnat undvika ett okontrollerat blodtryck ≥140/90 mm Hg och uppnått målvärdet för LDL <2,5 mmol/l [21]. Samtidigt har förskrivningen av blodtrycks- och blodfettssänkande medicin ökat påtagligt på senare år. HbA_{1c} har visat en viss tendens till försämring de sista åren även om hälften av patienterna nådde målvärdet HbA_{1c} <52 mmol/mol (<6 procent) år 2011. Andelen obesa patienter (BMI ≥30 kg/m²) var hög; 39 procent av männen och 46 procent av kvinnorna. Fysisk aktivitet tre gånger eller mer per vecka utövades av 50 procent av patienterna. I medelåldern (40–60 år) var så många som 25 procent rökare.

När 4 000 patienter med nydebuterad typ 2-diabetes följdes i en studie över tre år i mitten av 2000-talet fann man att den modifierbara andelen av 10-årsrisken för hjärtinfarkt enligt UKPDS (United Kingdom prospective diabetes study) riskmotor minskade från 37 till 20 procent [22]. Här har först en normalrisk beräknats, dvs risken om målvärden hade uppnåtts för alla modifierbara riskfaktorer. Modifierbar riskandel beräknas som (absolut risk – normalrisk)/normalrisk × 100 (procent) och kan med fördel presenteras för patienten för att stimulera till bättre måloppfyllelse. Även beräknat med NDR:s riskmotor (5-årsrisken för hjärt-kärlsjukdom) har en minskning av den modifierbara riskandelen noterats i årliga tvärsnitt sedan början av 2000-talet hos patienter med typ 2-diabetes [20].

DISKUSSION

Kohorter av patienter kan analyseras avseende effekten av en riskfaktor för kardiovaskulära händelser vid uppföljning över tiden i antingen randomiserade kontrollerade studier eller i observationsstudier. Randomiserade studier anses ha hög evidensgrad då man utgår från att en slumpmässig lottning av utvalda grupper för analys av en riskfaktor fördelar övriga förväxlingsfaktorer likvärdigt, vilket minimerar deras effekt på verkan på resultatet. Detta givet att studiepopulationen är tillräckligt stor. I observationsstudier måste dock skillnaderna i förväxlingsfaktorer mellan patientgrupperna justeras statistiskt för att undvika att resultatet blir missvisande. En försvårande omständighet är att det kan finnas förväxlingsfaktorer som man inte känner till och således inte kan justera för. Trots detta kan observationsstudier bidra med värdefull kunskap beträffande riskfaktorers samband med hjärt-kärlsjukdom. Observationsstudier gör det vanligen lättare att inkludera fler patienter. Situationen i daglig klinisk praxis kan belysas utan särskilda urvalskriterier och effekten av en riskfaktor analyseras över hela skalan; från låga till höga värden. Värdet av observationsstudier understryks i STROBE-dokumentet (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) [23], liksom i en översikt i Läkartidningen 2008 [24].

Vid NDR:s observationsstudier har omfattande justeringar gjorts med etablerad statistisk teknik för ett stort antal kliniska karakteristika och riskfaktorer. Dock har okända påverkande variabler, som sociala faktorer, inte kunnat uteslutas. Risk-

faktorerna har analyserats vid basåret och som uppdaterat medelvärde vid uppföljningen. Antalet patienter är förhållandevis stort jämfört med liknande internationella studier, även om antalet påverkats av tillgängliga registerdata vid studiernas basår, i början eller mitten av 2000-talet. Tvärsnittsdata om riskfaktorer har för det sista året (2011) baserats på 85 procent av landets patienter med diabetes, och kan därmed anses representativa.

UKPDS Risk Engine är den hittills mest använda modellen för skattning av 10-årsrisken för hjärtinfarkt [25] eller hjärt-kärlsjukdom [26] för patienter med typ 2-diabetes, och är den modell som tidigare rekommenderats för praktisk diabetesvård av National Institute for Clinical Excellence (NICE) i London [27]. Dess skattade risk har dock visat bristande överensstämmelse med observerad incidens bland patienter som undersökts de senaste åren [28–30]. För typ 1-diabetes finns inga tidigare riskmodeller. NDR:s riskmodeller har visat tillfredsställande validering bland svenska patienter, och kan därmed användas i den praktiska diabetesvården. Den minskning av den modifierbara riskandelen som visats vid typ 2-diabetes på senare år kan bidra till lägre förekomst av hjärt-kärlsjukdomar i framtiden, en utveckling som NDR vill bidra till.

HbA_{1c} som riskfaktor. Beträffande HbA_{1c} som riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom har flera randomiserade studier vid typ 2-diabetes publicerats. De har från ett högre HbA_{1c}-värde vid studiestarten jämfört effekten av en sänkning av HbA_{1c} vid intensiv eller konventionell behandling för uppkomst av hjärt-kärlsjukdom. UKPDS visade signifikant riskreduktion för hjärtinfarkt hos patienter med nydebuterad typ 2-diabetes, men först i en studie som följde efter de inledande 10 åren [31, 32]. Metaanalyser av UKPDS och andra randomiserade studier, ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes study) [33], ADVANCE (Action in diabetes and vascular disease: Preterax and diamicron MR controlled evaluation) [34] och VADT (Veterans affairs diabetes trial) [35], har visat en riskreduktion för icke-fatal hjärt-kärlsjukdom på cirka 10 procent vid en 1-procentig enhetsskillnad i HbA_{1c} mellan grupperna, medan risken för mortalitet inte var förhöjd [36–39]. ADVANCE-studien vid typ 2-diabetes har i efterhand publicerat en post hoc-observationsstudie av samtliga patienter. Där finner man ungefär samma bild som vid NDR:s HbA_{1c}-studie, dvs ingen ökad risk för hjärt-kärlsjukdom vid HbA_{1c} under 52 mmol/mol (6,0 procent), och vid värden över denna gräns ökade risken påtagligt [40]. NDR-studien vid typ 1-diabetes har likheter med DCCT/EDIC-studien (Diabetes control and complications trial/ Epidemiology of diabetes interventions and complications study), där den inledande randomiserade studien (DCCT) med intensiv eller konventionell behandling av 1 400 patienter med typ 1-diabetes efter sex år nådde ett medelvärde för HbA_{1c} på 58 mmol/mol (6,6 procent) respektive 77 mmol/mol (8,4 procent), men ingen riskreduktion för hjärt-kärlsjukdom pga för få fall. Därefter anslöts den observationella EDIC-studien under de efterföljande elva åren med samma behandling. Efter totalt 17 år nåddes samma signifikanta riskreduktion (40 procent) mellan grupperna som i den tre gånger större NDR-studien vid typ 1-diabetes [41].

Beträffande blodtryck vid typ 2-diabetes har ADVANCE-studien visat minskad risk för kombinationen av makro- och mikrovaskulära händelser vid ett genomsnittligt systoliskt blodtryck på 134 jämfört med 140 mm Hg [42]. ACCORD-BP [43] fann ingen skillnad i risk för hjärt-kärlsjukdom mellan systoliskt blodtryck (medelvärde 119 respektive 133 mm Hg) även om risken för stroke kunde minskas med 40 procent vid intensiv terapi (P = 0,01). Vidare har den observationella post hoc-analysen av INVEST [44] visat samma resultat som NDR-studien. Detta förefaller ge stöd för ett målvärde för systoliskt blodtryck väl under 140 mm Hg, vilket har föresla-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

gits för patienter med diabetes av European Society of Hypertension [45]. I de nya europeiska riktlinjerna 2012 (som sammanställts av Joint Force of European Society of Cardiology and other Societies) föreslås målvärdet <140/80 mm Hg [46], vilket mycket väl svarar mot bästa effekt med blodtryck 130–135/75 mm Hg enligt NDR-BP II.

Nyttan av att sänka LDL-kolesterol. Randomiserade studier har visat på den kliniska nyttan av att sänka LDL-kolesterol för att minska riskerna för ischemisk hjärtsjukdom [47, 48]. En observationell post hoc-analys av FIELD (Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes trial) [49], där fibrat jämfördes med placebo vid typ 2-diabetes, visar samma ca 17-procentiga riskökning för hjärt-kärlsjukdom per 1 mmol/l LDL-ökning som NDR-studien. Målvärdet för LDL-kolesterol är för närvarande <2,5 mmol/l, men de nya europeiska riktlinjerna har skärpt LDL-målet för diabetes till <1,8 mmol/l (alternativt en minskning med 50 procent) om hjärt-kärlsjukdom föreligger sedan tidigare eller om minst en riskfaktor eller mikroalbuminuri föreligger [46]. En meta-analys av flera randomiserade studier uppger att samma riskökning för hjärt-kärlsjukdom, 1 mmol/l höjning av LDL, ska gälla vid både lägre och högre LDL-nivåer [48]. Detta baseras dock på att man vid lägre LDL-nivåer extrapolerat studiernas faktiska små ökning på 0,3–0,6 mmol/l till behandlingsvinster med 1 mmol/l skillnad med risk för felkällor.

Kritik mot sådana tolkningar har framförts på debattplats i Läkartidningen, där en svensk analys [50] med plottning av LDL-nivåer mot händelser i de ingående studierna i stället visar ett icke-linjärt samband med mindre effekt av LDL-sänkning ju lägre LDL-nivåer (Figur 1 i LT 36/2011 [51]). Ett sådant icke-linjärt samband tycks styrkas av NDR:s observationsstudie av LDL-kolesterol, som också visar på små minskningar av den absoluta incidensen av hjärt-kärlsjukdom när en minskning av LDL sker vid värden lägre än 2,5 mmol/l.

Värdet av att följa HDL-kolesterol. Non-HDL-kolesterol betraktas som ett sekundärt behandlingsmål som kan ha fördelen att bättre än LDL-kolesterol kunna fånga de aterogena li-

pidpartiklarna, medan HDL-kolesterol kan fånga de anti-aterogena partiklarna. Detta kan tala för värdet att följa även en lipidkvot som non-HDL/HDL. Både NDR [16] och FIELD [49] har visat att denna lipidkvot är en starkare riskfaktor än LDL. HDL-kolesterol kan påverkas av livsstilsåtgärder, och högre HDL har visat samband med minskad risk för hjärt-kärlsjukdom enligt omfattande epidemiologiska data [16, 49], även om effekten av en HDL-ökning den sista tiden ifrågasatts baserat på några läkemedelsstudier, bla ILLUMINATE (Investigation of lipid level management to understand its impact in atherosclerotic events) [52], och en genetisk studie [53].

Nationella diabetesregister över förändring av riskfaktorer i tvärsnitt över tid som kan jämföras med NDR saknas internationellt. Ett mindre regionalt register i Nya Zeeland visar dock en liknande bild som NDR, med förbättring av blodtryck och lipider för åren 1998–2003, medan medelvärdet för HbA_{1c} och vikt ökade [54]. I NHANES (National health and nutrition examination surveys) har ett litet antal individer valts ut med särskild metodik, och anses därför vara representativa för patienter med diabetes i USA. Där noteras hos cirka 2000 patienter med diabetes (30–79 år) som följdes 1999–2008 en förbättring för HbA_{1c}, blodtryck och lipidvärden medan andelen rökare var oförändrad och andelen obesa (BMI \geq 30 kg/m²) ökade något [55, 56]. Att obesitas förligger hos mer än 40 procent av patienterna med typ 2-diabetes i NDR, och att så många som 25 procent i åldrarna 40–60 år är rökare, visar att det i svensk diabetesvård bör finnas goda möjligheter till ytterligare livsstilsåtgärder genom adekvat kost och mer motion.

■ *Jävsdeklaration: Björn Eliasson har fått föreläsningssarvod från Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk och Pfizer, samt deltagit i kliniska studier med stöd av Takeda, Eli Lilly, Novo Nordisk och GSK. Katarina Eeg-Olofsson har fått arvoden från MSD och Sanofi, samt deltagit i kliniska studier med stöd av Takeda och Novo Nordisk. Sofia Gudbjörnsdottir har fått föreläsningssarvode från Sanofi, Novo Nordisk och MSD.*

■ *Björn Zethelius är anställd vid Läkemedelsverket. Det som framförs i artikeln är hans egna ståndpunkter och inte med nödvändighet Läkemedelsverkets officiella ståndpunkt.*

REFERENSER

- Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al, on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009;32:2068-74.
- Stratton IM, Cull CA, Holman RR, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; 49: 1761-9.
- Cederholm J, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S, et al. Effect of tight control of HbA_{1c} and blood pressure on cardiovascular diseases in type 2 diabetes: An observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diab Res Clin Pract*. 2009;86:74-81.
- Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, et al. Additive effects of glycaemia and dyslipidaemia on risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetologia*. 2011; 54:2544-51.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-91.
- Jackson R. Cardiovascular risk prediction: are we there yet? *Heart*. 2008;94:1-3.
- Yang X, So W-Y, Kong APS, et al. Development and validation of a total coronary heart disease risk score in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008;101:596-601.
- Elley CR, Robinson E, Drury PL, et al. Derivation and validation of a new cardiovascular risk Score for people with type 2 diabetes. The New Zealand Diabetes Cohort Study. *Diabetes Care*. 2010;33:1347-1352.
- Zethelius B, Eliasson B, Cederholm J, et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 2 diabetes – from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:276-84.
- Cederholm J, Zethelius B, Gudbjörnsdottir S, et al. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes, from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med*. 2011;28:1213-20.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Eliasson B, et al. Glycemic control and cardiovascular disease in 7,454 patients with type 1 diabetes. An observational study from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care*. 2010;33:1640-6.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Eliasson B, et al. New aspects of HbA_{1c} as a risk factor for cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *J Intern Med*. 2010; 268:471-82.
- Cederholm J, Gudbjörnsdottir S, Nilsson PM, et al. Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II). *J Hypertens*. 2012;30(10):2020-30.
- Cederholm J, Eliasson B, Nilsson PM, et al. Different methods to present the effect of blood pressure on cardiovascular diseases by Cox regression. *J Hypertens*. 2012;30:235-7.
- Eliasson B, Gudbjörnsdottir S, Cederholm J, et al. LDL-cholesterol is not the best predictor of CHD risk in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:2095-100.
- DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270-87.
- Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Gudbjörnsdottir S, et al. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus – an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *PLoS One*. 2011;6:e18744.
- Cederholm J, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S et al. Samband mellan riskfaktorer och komplikationer vid diabetes. Rapport efter 13 år med Nationella diabetesregistret. *Läkartidningen* 2009;42: 2684-9.
- Nationella Diabetesregistret. Årsrapport 2011. Västra Götalandsregionen, Göteborg: Nationella Diabetesregistret; 2012.
- Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius B, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes – Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood pressure*. 2011;20:348-54.
- Fhärm E, Cederholm J, Roldansson O, et al. Time trends in absolute and modifiable coronary

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

- heartdisease risk in patients with Type 2 diabetes in the Swedish National Diabetes Register (NDR) 2003–2008. *Diabet Med.* 2012;29:198–206.
23. von Elm E, Altman DG, Vandenberghe JP, et al, for the STROBE initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453–7.
24. Rosén M. Släng inte ut observationsstudier med badvattnet. *Bedöm deras kvalitet istället. Läkartidningen.* 2008;45:3191–4.
25. Stevens RJ, Adler AI, Holman RR, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci.* 2001;101:671–9.
26. Coleman R, Stevens R, Holman R. The Oxford risk engine: a cardiovascular risk calculator for individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007;56 (Suppl. 1):A170.
27. National collaborating centre for chronic conditions, NICE. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66FullGuideline0509.pdf
28. Simmons RK, Coleman RL, Wareham NJ, et al. Performance of the UK prospective diabetes study risk engine and the Framingham risk equations in estimating cardiovascular disease in the EPIC-Norfolk cohort. *Diabetes Care.* 2009;32:708–13.
29. Kengne AP, Patel A, Colagiuri S, et al. The Framingham and UK prospective diabetes study (UKPDS) risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study. *Diabetologia.* 2010;53:821–31.
30. Chamnan P, Simmons RK, Wareham NJ, et al. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2009;52:2001–14.
31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet.* 1998;352:837–53.
32. Holman RR, Matthews DR, Neil HAW, et al. 10-Year Follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.
33. 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.
34. 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.
35. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129–39.
36. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. The Control Group. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288–98.
37. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373:1765–72.
38. Mannucci E, Monami M, Marchionni N, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:604–12.
39. Kelly TN, Fonseca VA, Reynolds K, et al. Glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2009;151:1–10.
40. Zoungas S, Patel A, Woodward M, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia.* 2012;55:636–43.
41. 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.
42. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:829–40.
43. The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362:1575–82.
44. Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010;304:61–8.
45. Mancia G, Laurent S, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121–58.
46. The fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–1701.
47. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al; National heart, lung, and blood institute; American college of cardiology foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National cholesterol education program adult panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110:227–39.
48. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–81.
49. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al; FIELD study investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2010;53:1846–55.
50. Läksaks expertgrupp för hjärtkärlsjukdomar: Simvastatin för kardiovaskulär prevention hos högriskpatienter med ordinära till måttligt förhöjda lipidnivåer. <http://www.janusinfo.se/im-cms/10841>
51. Hjemdahl P, Allhammar A, Eklund J, et al. Säg nej till extremerna i lipidsänkardebatten. *Läkartidningen.* 2011;36:1664–5.
52. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med.* 2007;357:2109–22.
53. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A Mendelian randomization study. *Lancet.* 2012;380:572–80.
54. Coppel KJ, Anderson K, Williams S, et al. Evaluation of diabetes care in the Otago region using a diabetes register, 1998–2003. *Diab Res Clin Pract.* 2006;71:345–52.
55. Ford ES. Trends in the control of risk factors for cardiovascular disease among adults with diagnosed diabetes: Findings from the National health and nutrition examination survey 1999–2008. *J Diabetes.* 2011;3:337–47.
56. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S. Findings from the National health and nutrition examination survey, 1999–2008. *Diabetes Care.* 2011;34:1337–3.

■ SUMMARY. Risk factors for cardiovascular disease. Results from the Swedish national diabetes register compared with international studies

Results according to recent studies from the Swedish national diabetes register (NDR):

Type 1 and type 2 diabetes: increasing risk for cardiovascular disease with higher HbA_{1c} values, but no increased risk at lower HbA_{1c}.

Type 2 diabetes: Considerably lower risk for cardiovascular disease (CVD) at blood pressure 130/135/75 mmHg compared with 140/80 mmHg or higher.

Ratio non-HDL-/HDL-cholesterol was a stronger risk factor for CVD than LDL-cholesterol, and lower levels of this ratio contributed to lower triglycerides and higher HDL-cholesterol values.

Two new risk engines for multifactorial risk assessment of the 5-year risk of CVD in type 1-diabetes and type 2-diabetes are presented.