

Af: Kristian L. Funck, HU-læge i endokrinologi og postdoc, Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital, **Lasse Bjerg,** HU-læge i almen medicin og postdoc, Steno Diabetes Center Aarhus, Aarhus Universitetshospital, og **Erik L. Grove,** kardiolog, overlæge og klinisk lektor, Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital & Institut for Klinisk Medicin - Aarhus Universitet - klf@clin.au.dk

Practicus

Hjertebeskyttende antidiabetika til patienter med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom

Kvinder med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom opstarter hjertebeskyttende diabetesmedicin markant senere end mænd. Det viser et nyt studie.

Type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom er tæt forbundne sygdomme. For diabetespatienten, der har udviklet hjerte-kar-sygdom (iskæmisk hjertesygdom, stroke, perifer arteriesygdom eller hjertesvigt), er risikoen for et nyt tilfælde af hjerte-kar-sygdom væsentligt forøget i forhold til hjerte-kar-patienten uden diabetes.

Generelt har kvinder lavere risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdomme end mænd, men hos diabetespatienter er forskellen i risiko mellem kvinder og mænd mindre – kvinderne "indhenter" mændene. Biologiske faktorer spiller sandsynligvis ind, men en række studier tyder på, at der også kan være forskelle i den forebyggende behandling mellem kønnene. I et nyligt publiceret studie i Cardiovascular Diabetology brugte vi nationale registerdata til at undersøge, om der var kønsforskelle mht. opstart af hjertebeskyttende antidiabetika hos patienter med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. Selvom vi justerede for en lang række mulige confoundere, fandt vi, at kvinder markant senere blev opstartet i behandling med hjertebeskyttende antidiabetika sammenlignet med mænd.

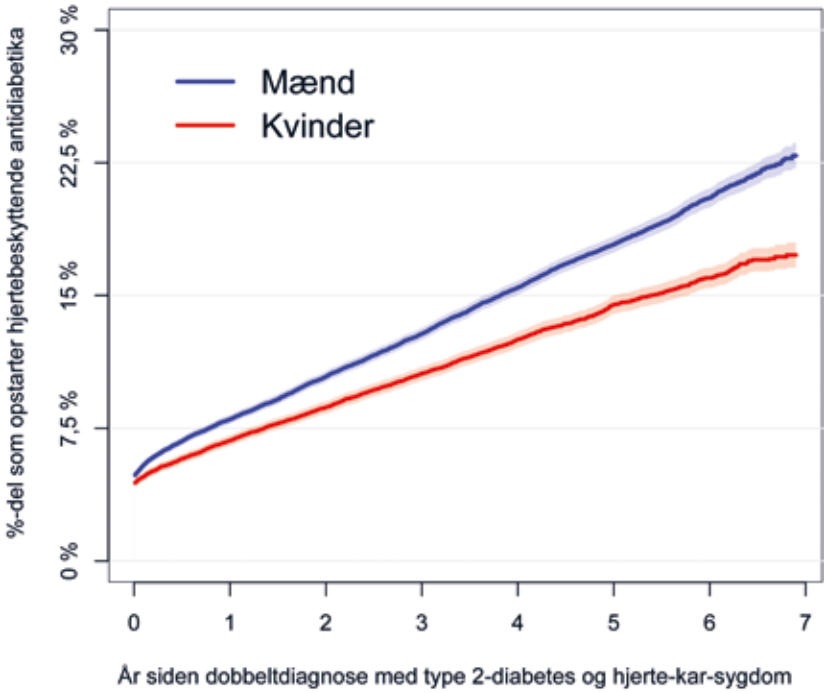
Kvinder påbegynder medicin senere

Siden 2015 har store kliniske lægemiddelforsøg vist, at glucagon-lignende peptid 1 receptor agonister (GLP-1ra) og sodium glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT-2i) beskytter mod nye tilfælde af hjerte-kar-sygdom hos patienter med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. I denne artikel refereres der derfor til de to stofgrupper som hjertebeskyttende antidiabetika. Den beskyttende effekt er lige god, om man er mand eller kvinde, og siden 2017 har danske og europæiske behandlingsvejledninger anbefalet diabetespatienter med hjerte-kar-sygdom at blive behandlet med et af de to farmaka.

Ved hjælp af de danske sundhedsregistre identificerede vi 70.538 personer med en ny dobbeltdiagnose af type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom (defineret som tidspunktet for den sidst erhvervede diagnose) i perioden 2012-2018. Studiets primære mål var at undersøge kønsforskelle i tiden til opstart af hjertebeskyttende antidiabetika efter en ny dobbeltdiagnose med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom.

Vi fandt, at kvinder var senere til at opstarte et af de to præparater sammenlignet med mænd, hvilket afspejles i de divergerende medicinopstartskurver i Figur 1. Eksempelvis tog det kvindelige patienter ca. tre år, før 10 % af patientgruppen var blevet opstartet i behandling med et hjertebeskyttende antidiabetikum mod ca. to år for mandlige patienter. Efter syv års opfølgning var blot 17,3 % af de kvindelige patienter opstartet i behandling med et hjertebeskyttende antidiabetikum, mens tallet var 23,0 % blandt mandlige patienter.

Kvindelige patienter blev opstar-



Figur 1: Kumulativ opstart af hjertebeskyttende medicin. Figuren viser, hvor mange procent (%) af hhv. mænd og kvinder med både type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom, som opstarter med hjertebeskyttende antidiabetika (SGLT-2i og GLP-1ra) siden den sidste diagnose af de to sygdomme. Kurven inkluderer de patienter, der allerede var i behandling med et af de to stoffer fra starten af deres dobbeltdiagnose, hvorfor kurverne starter ved ca. 5 % på y-aksen. Figuren er gengivet fra: Funck et. al. Cardiovascular Diabetology, 2022 Dec, doi: 10.1186/s12933-022-01713-3.

tet i hjertebeskyttende antidiabetika 24 % langsommere end mandlige patienter. Efter statistisk justering for alder, diabetesvarighed, kalenderår, uddannelsesniveau, HbA1c, LDL-kolesterol, eGFR, lipidsænkende behandling og blodtrykssænkende behandling fandt vi fortsat, at kvinder blev opstartet 8 % langsommere end mænd. Vi fandt kønsforskelle i opstartsrater uanset typen af hjerte-kar-sygdom, men mest udtalt for patienter med iskæmisk hjertesygdom og hjertesvigt.

Forskel har mange årsager

Vores resultater viser betydende kønsforskelle i opstart af hjertebeskyttende antidiabetika for patienter med type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom og indikerer forskellige årsager hertil. Når vi justerer for en række faktorer, som kunne have betydning for resultaterne, indskrænkes kønsforskellen. Eksempelvis er kvindelige patienter med en dobbeltdiagnose ældre end mandlige patienter, hvilket ser ud til at være en vigtig del af forklaringen, mens også kvindernes gennemsnitligt lavere uddannelsesniveau, lavere HbA1c og eGFR samt mindre medicinering med anden medicin ser ud til forklare en del af kønsforskellen.

Efter statistisk justering finder vi fortsat en 8 % forskel i hastigheden på opstart, og det kan der være andre årsager til. Kvinder kunne have en højere forekomst af sygdomme, som kunne udgøre en relativ eller absolut kontraindikation for opstart af et hjertebeskyttende antidiabetikum (eksempelvis urinvejsinfektion, dehydrering og hypotension). Ydermere er negative livsstilsfaktorer såsom rygning mere udbredt blandt mænd, hvilket kan påvirke lægens beslutning om at intensivere den forebyggende behandling. Endelig kan faktorer på kulturelt og strukturelt plan være medvirkende årsager til kønsforskelle i opstart af forebyggende medicin, eksempelvis forskelle i sygdomsopfattelse, læge-patient forhold og udformning af hjerte-kar-rehabiliteringsprogrammer.

Kvinder modtager oftere suboptimal medicinsk forebyggelse end mænd.

Tolkningen af studiets resultater skal også ses i lyset af studieperioden 2012-2018, altså en periode, hvor begge stofgrupper var relativt nye på markedet, og hvor indikationsområderne og forholdsreglerne løbende er blevet rettet til i takt med ny forskning på området. Da feltet fortsat er i rivende udvikling, kan dette også have betydning for eventuelle kønsforskelle fremadrettet. Eksempelvis er det blevet tydeligt for begge stofgrupper, at den hjertebeskyttende effekt er uafhængig af HbA1c, og dette forhold kunne bevirke, at de observerede kønsforskelle i opstart af de hjertebeskyttende antidiabetika mindskes med tiden.

Studiets resultater er i tråd med internationale studier, som viser, at kvinder oftere modtager suboptimal medicinsk forebyggelse, herunder at kvinder også oftere har sværere ved at fastholde den medicinske behandling end mænd. Denne suboptimale behandling kan være en delvis forklaring på det relativt store "hop", som kvinder tager i kardiovaskulær risiko, når de samtidig har diabetes. Samtidig kan studiet være med til at øge bevidstheden om potentielle barrierer for opstart af forebyggende behandling hos kvinder og mænd med type 2-diabetes. //