

Behandling av insulinresistenta hypertoniker svår balansgång

Metaboliskt neutrala läkemedel bör väljas

Nittio procent av all diabetessjukdom drabbar medelålders och äldre, och är av sk typ II [1]. Eftersom en allt större andel av världens befolkning kommer att uppnå hög ålder kommer antalet diabetiker följaktligen att öka. Antalet diabetiker var ca 100 miljoner i mitten av 1990-talet [1] och beräknas bli 200 miljoner år 2010 och ca 300 miljoner år 2025.

Dessa kalkyler underskattar sannolikt det framtida antalet, eftersom effekten av den förändring i livsstil som pågår globalt inte vägts in. Allt fler människor får ändrade levnadsförhållanden, vilket medför ett större energiintag och mindre fysiskt arbete. Eftersom övervikt och brist på fysisk aktivitet är de två viktigaste omgivningsfaktorer för utveckling av typ II-diabetes kan de ovan angivna siffrorna vara tilltagna kraftigt i underkant. Såväl fysisk inaktivitet som övervikt är förenade med insulinresistens, som i sin tur är den största riskfaktorn för diabetes typ II.

Livsstilen har stor betydelse

I en studie i Kuopio har man under tre och ett halvt års tid följt ca 1 300 individer, omkring 69 år gamla, rekryterade från populationen. Bland dessa fanns drygt 220 som hade diabetes vid den första undersökningen. För gruppen diabetiker visade sig endast två riskfaktorer vara statistiskt säkerställda för insjuknande i ischemisk hjärtsjukdom eller slaganfall under uppföljningstiden: graden av glycerat hemoglobin och diabetessjukdomens duration [2, 3].

Författare

HANS LITHELL
professor

LARS BERGLUND
statistiker; båda vid institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, enheten för geriatrik, Uppsala universitet.

Även om vi idag fortfarande saknar bevis i form av resultat från prospektiva behandlingsstudier för att god blodglukoskontroll hos typ II-diabetiker minskar risken för kardiovaskulära komplikationer handlar vi praktiskt som om detta skulle vara fallet. Visst stöd för att lägre blodglukosvärde är förenat med minskad risk för koronarkärslsjukdom gavs i DCCT-studien (Diabetes Control and Complications Trial), där den intensivbehandlade gruppen hade 40 procent färre infarkter än den konventionellt behandlade ($P=0,08$) [1].

Det har varit svårt att från tidigare studier finna ut om även mycket beskedliga glukosstegringar medför ökad risk; data har snarare talat för att endast värden över en viss tröskel skulle ge en ökad risk [1]. Nyligen har emellertid prospektiva studier visat att även obetydliga höjningar medför en ökad risk, och att det tycks vara ett linjärt förhållande mellan glukosnivå och risk utan att någon tröskleffekt vid ett visst värde kan observeras [1].

Motion och lagom kroppsvikt torde vara viktiga delar i livsstilen för att hålla blodglukos på så låg nivå som möjligt. En annan faktor som skulle kunna vara av betydelse är val av läkemedel som är neutrala i metaboliskt avseende för behandling av hypertoni.

Tre skandinaviska studier

I tre skandinaviska studier [4-6] har behandling av hypertoni med betablockerare och/eller diuretika varit förenad med en ökad risk för utveckling av åldersdiabetes. Efter justering för andra riskfaktorer för diabetes, inklusive blodtrycksnivåer, är den relativa risken i storleksordningen 1,4-2. En förklaring till dessa observationella fynd i longitudinella studier fick man i prospektiva behandlingsstudier med olika hypertoni-preparat, studier som syftade till att klarlägga deras effekt på både insulinresistens och glukosstimulerat insulinvar. Studierna har visat att betablockerare och diuretika försämrar in-

sulinresistensen med ca 15-30 procent [7].

Som jämförelse kan nämnas att en skillnad i kroppsvikt på ca 15 kg är associerad med en differens i insulinresistens i ungefär samma storleksordning, 15-20 procent. Förändringar omkring 15-30 procent räcker för att förklara den ökade risk för diabetes som observerats under lång tids hypertoni-behandling. Individer som är insulinresistenta löper störst risk att utveckla diabetes.

Frågan är därför om denna andel av hypertonikerna skall få behandling med betablockerare och/eller diuretika eller om andra läkemedel skall väljas som inte försämrar insulinresistensen; vissa hypertoni-preparat förbättrar den till och med.

Svensk 15-årsuppföljning

I detta nummer av Läkartidningen presenterar Ola Samuelsson och medarbetare data från en 15-årig uppföljning av en grupp män med hypertoni, från början 686 stycken, som följts sedan början av 1970-talet. Ett av huvudresultaten är att diabetessjukdom som utvecklas under hypertoni-behandling med betablockerare och/eller diuretika inte statistiskt säkert är förenad med en ökad risk för hjärtinfarkt. Författarna hänvisar till att betablockerare modifierar effekten av metabola faktorer på aterosklerosprocessen. Detta kan förklara det faktum att riskökningen för infarkt

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!

bland de män som utvecklade diabetes under behandling med betablockerare och/eller diuretika inte var statistiskt signifikant.

Det är uppenbart att den relativa riskökning för koronar hjärtsjukdom som föreligger hos diabetiker i jämförelse med icke-diabetiker inte är signifikant lägre hos män som får diabetes under behandling än hos män som har diabetes när behandlingen inleds. Detta framgår klart av Samuelssons och medarbetares Tabell I, där särskilt det förra relativa riskestimatet har låg precision. Detta beror på att estimatet är baserat på få personår.

Studien har låg statistisk styrka vid bedömning av om diabetes under behandling är en riskfaktor. Om det sanna värdet för den relativa risken är 2,12 (= relativa risken för diabetes före behandling) är denna styrka, »power», i storleksordningen 30 procent.

För att kunna upptäcka (dvs få ett signifikant resultat) en sann relativ risk om 2,12 med sannolikheten 80 procent vid en studie som denna ger en beräkning vid handen att studien bör vara ca 60 procent större, dvs ca 1 050 individer bör ingå. För att kunna upptäcka en sann relativ risk om 1,5 bör studien vara fem till sex gånger större, dvs 3 300–4 000 individer bör ingå.

Djärvt frikänna betablockad/diuretika

Det verkar en smula djärvt av författarna att frikänna betablockerare-/diuretikainducerad diabetes som riskfaktor för hjärtinfarkt på basis av dessa mycket små material och osäkra riskestimater. Om det föreligger olika risk i dessa två grupper av diabetiker kan detta sannolikt till stor del förklaras av den längre duration och högre svårighetsgrad av sjukdomen som måste ha förelegat hos dem som hade diabetes redan vid behandlingens början.

En förklaring till resultaten kan vara att man inte justerat för blodglukosnivån i den statistiska analysen. Hade det

gjorts (kunnat göras) hade sannolikt skillnaden mellan grupperna minskat ännu mer (jämför Kuopiostudien). Att betablockerare modifierar aterosklerosprocessen i in vitro-studier motiverar inte ett frikännande av de inducerade effekterna av diuretika. Att betablockerare ger samma skydd vid sekundärprevention till såväl diabetiker som icke-diabetiker måste väl tolkas så, att antiarytmiska eller andra effekter som minskar risken för plötslig död och liknande katastrofer fungerar vid skadat myokardium även hos diabetiker som får betablockerare. Om skyddseffekten hade betingats av en modifiering av aterosklerosprocessen borde ju denna effekt ha varit än tydligare vid primärprevention med hypertoni behandling. Resultaten från de primärpreventiva studierna av behandling av medelålders människor med betablockerare stöder inte tesen att en sådan process av signifikant klinisk betydelse skulle existera (genomsnittlig riskreduktion ca 17 procent).

En mängd faktorer kan ha haft betydelse för en del av fynden som redovisas, t ex de livsstilsförändringar som skett i befolkningen i stort eller effekten av annan behandling som inte redovisats. Långa uppföljningar har sina fördelar, men har också nackdelar, på grund av att studiegruppen påverkas av förändringar som man inte helt kan vare sig tydliggöra eller klarlägga betydelsen av.

Diabetessjukdom är i sig en så allvarlig sjukdom att det i väntan på resultat från prospektiva studier fortfarande synes försvarbart att välja metaboliskt neutrala läkemedel vid behandling av hypertoni hos individer som är insulinresistenta. Att betablockerare skall ges till diabetiker vid sekundärprevention är ställt utom allt tvivel.

Förhoppningsvis kommer vi att inom ett par år ha resultat från så många primärpreventiva studier att frågan om betydelsen av inducerad diabetes för hjärtinfarktrisk fått sitt svar.

Referenser

1. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is ... or is it? *Lancet* 1997; 350 suppl I: 4-9.
2. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43: 960-7.
3. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994; 25: 1157-64.
4. Bengtsson C, Blohmé G, Lapidus L, Lundgren H. Diabetes in hypertensive women: an effect of antihypertensive drugs or the hypertensive state per se? *Diabet Med* 1988; 5: 261-4.
5. Skarfors ET, Selinus KI, Lithell HO. Risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle-aged men: results from a 10-year follow-up of participants in an Uppsala health survey. *BMJ* 1991; 303: 755-60.
6. Mykkänen L, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M, Haffner SM. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly hypertensive subjects. *J Hypertens* 1994; 12: 1425-32.
7. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.

Se även artikeln på sidan 1120 i detta nummer.