

Aktivare terapi vid diabetes typ 2 motiveras av fynd i milstolpestudie

20 års uppföljning av mer än 5 000 patienter

Aktivare behandling av de miljontals människor som har diabetes typ 2 minskar risken för komplikationer och för tidig död. Det visar en nyligen redovisad brittisk studie, där mer än 5 000 patienter med nypupptäckt diabetes följts under 20 år. Ökad uppmärksamhet ägnas allmän riskfaktorsanering, inte minst intensiv blodtrycks kontroll, parallellt med blodsocker kontroll. Trots att studien på grund av de många behandlingsregimerna på vissa punkter är komplicerad att tolka innebär den en milstolpe, början på en ny epok av evidensbaserad behandling av diabetes typ 2.

Den viktigaste medicinska studie som hittills genomförts om behandling av individer med diabetes typ 2 presenterades den 10–11 september vid det europeiska diabetesmötet (EASD) i Barcelona. Samtidigt publicerades och kommenterades resultaten i flera artiklar i *Lancet* [1, 2] och *BMJ* [3–5].

Resultaten av United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) får konsekvenser för behandling av patienter med hyperglykemi och hypertoni vid typ 2-diabetes, dvs omkring 85 procent av alla diabetiker. Detta motsvarar

miljontals människor över hela världen, varav drygt 300 000 i Sverige. Eftersom gränsvärdena för diabetes är på väg att ändras, med lägre glukosgränser för diagnos, berörs allt fler patienter (enligt en beräkning 8 procent fler) [6].

Mer än 5 000 patienter följda i 20 år

UKPDS är en randomiserad, kontrollerad interventionsstudie som genomförts under perioden 1977–1997 och som omfattat 5 102 patienter (53 000 patientår) med nypupptäckt typ 2-diabetes vid 23 centra i England, Skottland och Nord-Irland [1]. Medianåldern vid studiens start var 54 år (25–65 år). Kostnaden för studien har beräknats till 23 miljoner pund.

Alla patienter fick först tre månaders kostbehandling och randomiserades sedan till tre grupper: 1. fortsatt konventionell behandling (n=1 138) med enbart kost eller vid behov med tillägg av läkemedel (sulfonylurea, insulin, metformin; n= 702) vid stigande hyperglykemi, 2. intensiv behandling med olika sulfonylureider (788 fick klorpropamid, 615 glibenklamid, 170 glipizid) och 3. insulin från start (n=1 156). I två randomiserade substudier användes även andra perorala antidiabetika; metformin till 342 obesa individer och akarbos som tillägg till 973 patienter med dålig diabeteskontroll.

Patienter med markant hyperglykemi (> 15 mmol/l) uteslöts ur studien (n=744). Den komplicerade studieuppläggningsen har försvårat tolkningen av resultaten, inte minst i bedömningen av olika farmakas effekter.

Delstudie om hypertoni

Diabetiker med hypertoni (med eller utan behandling för detta, medelvärde vid baslinjen 160/94 mm Hg) randomiserades även till intensiv behandling med 1. ACE-hämmaren kaptopril (n=400), 2. den selektiva beta1-receptorblockeraren atenolol (n=358) med målblodtryck <150/<85 mm Hg, och 3. mindre intensiv behandling utan dessa medel. Då kunde man för att uppnå målblodtrycket <180/105 mm Hg använda t ex diuretika, nifedipin, alfa-metyldopa eller prazosin (n=390).

Syftet med UKPDS var att besvara tre frågor vid diabetes typ 2:

Kan risken för komplikationer reduceras genom intensiv blodsocker kontroll?

Kan risken för komplikationer hos diabetiker med hypertoni reduceras genom intensiv behandling?

Erbjuder någon specifik medikamentell behandling mot typ 2 diabetes, eller hypertoni vid typ 2 diabetes, fördel eller nackdel?

Goda resultat av intensiv glukosmetabol kontroll

Resultaten i studien talar för att en intensiv blodsocker kontroll signifikant minskar risken för främst mikrovaskulära komplikationer samt alla diabetesrelaterade händelser, möjligen också risken för hjärtinfarkt, men här uppnåddes inte signifikans. Däremot registrerades ingen effekt på totalmortaliteten eller den diabetesrelaterade mortaliteten under studietiden, men detta skall följas upp vidare under fem år. Patienternas livskvalitet stod i relation till antalet diabeteskomplikationer.

Intensiv blodsocker kontroll innebar HbA_{1c} 7,0 procent och konventionell behandling 7,9 procent (motsvarar 6,0 respektive 6,9 procent för svenska förhållanden). Den absoluta skillnaden i risk för mikrovaskulär komplikation var 2,8 händelser per 1 000 patientår (25 procents skillnad), och för alla diabetesrelaterade händelser 5,1 per 1 000 patientår (12 procents skillnad).

Effekten av olika regimer

Sulfonylureapreparat och insulin gav likvärdiga effekter vad gäller metabol kontroll och reduktion av komplikationer. Ett undantag var dock att klorpropamid ledde till signifikant blodtrycksstegring, men detta medel används knappast i Sverige idag.

Tidigare har sulfonylureider förknippats med ökad risk för kardiovaskulär mortalitet [7], men detta kunde inte bekräftas i denna studie. Inte heller fann man något samband mellan insulintillförsel och ökad risk för kardiovaskulär sjukdom.

I gruppen obesa typ 2-diabetiker (>120 procent av ideal kroppsvikt, me-

Författare

PETER NILSSON

universitetslektor, docent, Kliniska forskningsenheten, institutionen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

STIG ATTVALL

överläkare, docent, Diabetescentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

MATS ELIASSON

överläkare, med dr, medicinkliniken, Sjukhuset i Luleå, samt Statens beredning för medicinsk utvärdering, SBU, Stockholm.

delvärde för kroppsmasseindex BMI 31 kg/m²) visade sig behandling med metformin vara överlägsen sulfonylureid- och insulinregimer i en »intention-to-treat»-analys. Detta skulle kunna bero på att metformin har många olika effekter, inte bara på hyperglykemi utan även på insulinkänslighet och dyslipidemi.

En viktig slutsats i UKPDS är dock att typ 2-diabetes är en progredierande sjukdom, med en glukosstegring på 0,25 mmol/l per år, varför man måste räkna med att en stor andel patienter med tiden måste ställas på kombinationsbehandling. I analysen av den obesa gruppen höjdes en varning för potentiellt skadlig interaktion mellan sulfonylureider och metformin. Man registrerade nämligen signifikant fler komplikationer och ökad mortalitet i en undergrupp av patienter som efter initial terapi med sulfonylureider fått metformin som randomiserat tillägg. Detta kontroversiella fynd måste dock undersökas vidare eftersom det bygger på ett litet antal fall.

Mycket att vinna på blodtrycksbehandling

UKPDS visar att en kraftig blodtryckssänkning (till i genomsnitt 144/82 mm Hg, mot 10/5 mm Hg högre i den konventionellt behandlade gruppen) gav signifikanta vinster. Det gäller för såväl mikrovaskulära (ögon) och makrovaskulära (hjärta, kärl) komplikationer som för diabetesrelaterad mortalitet (absolut skillnad 6,6 döda/1 000 patientår, relativ skillnad 32 procent). Det förelåg ingen skillnad i effekter mellan kaptopril och atenolol, men fler patienter stod kvar på kaptopril än på atenolol vid studiens slut, eftersom färre fick biverkningar av kaptopril.

Hälsoekonomisk fördel

Hälsoekonomiskt försvarar hypertoni-behandling vid diabetes väl sin plats och förefaller i varje fall vid en ytlig jämförelse ge lika positiva, eller bättre, positiva kliniska effekter på morbiditet och mortalitet än motsvarande strikta blodsockerkontroll. Det kan ofta vara något lättare att åstadkomma god blodtryckskontroll rent kliniskt med hjälp av läkemedel.

Denna slutsats kan dock uppfattas som kontroversiell och inbjuder till fortsatt analys och tolkning av data från UKPDS. De positiva effekterna av skärpt blodtryckskontroll för typ 2-diabetiker med samtidig hypertoni ligger emellertid väl i linje med vad som nyligen visats i bl a HOT-studien [8].

Obesvarade frågor

Tyvärr belystes inte lipidintervention inom UKPDS. I en tidigare publikation i samband med studien beräkna-

des att riskfaktorn lipidrubbing betydde mest för morbiditet och mortalitet, följt av rökning och hypertoni – hyperglykemi kom först på fjärde plats [9].

Lipidkontrollen hos diabetiker har uppmärksamats också därför att sekundärpreventiva studier visat att behandling med statiner innebär påtaglig klinisk nytta hos typ 2-diabetiker [10].

Även om den kliniska diabetologin har fått en viktig faktabas i UKPDS återstår många frågor att besvara.

Till vilka nivåer bör lipiderna primärpreventivt sänkas, och med vilka medel?

Vad innebär evidensbaserad behandling av äldre diabetiker, i de åldersgrupper som UKPDS inte studerat, dvs med debutålder över 65 år?

Vilken roll spelar tidig insulinbehandling för långtidsprognosen för de subgrupper av vuxna patienter som inte har diabetes typ 2 utan typ 1 (LADA, late autoimmune diabetes in the adult)?

Dessa behöver ju insulin tidigt efter adekvat diagnostik med antikroppar

mot GAD (glutamic acid decarboxylase) och öceller.

Antidiabetika för en halv miljard per år

Eftersom populationer och patientgrupper kan skilja sig åt på många sätt länder emellan måste man i varje land diskutera de kliniska konsekvenserna av UKPDS-fynd. Både totalmängden medel mot diabetes och fördelningen mellan dem kan komma att påverkas.

I Sverige säljs årligen antidiabetika för stora summor (523 miljoner kronor 1997). Detta motsvarade enligt Apoteket AB totalt 27,2 definierade dygnsdoser (DDD) per 1 000 invånare och dag, med fördelningen insulin 15,0, sulfonylureapreparat 9,3 och metformin 2,7. Bland användarna dominerar medelålders och äldre patienter.

Dessa läkemedel har diabetes som enda indikation; insulin används ju för både typ 1 och typ 2 medan peroral terapi bara kommer i fråga vid diabetes av annan kategori än typ 1.

Praktiska konklusioner för svenska förhållanden

Efter en sammanlagd bedömning vill vi för vår del dra följande praktiska konklusioner av UKPDS samt andra aktuella studier inom området, tolkade till svenska förhållanden. Senare i höst kommer Socialstyrelsens expertgrupp, som består av representanter för professionen och patientföreningen, att revidera de nationella riktlinjerna för diabetes mellitus [11].

Metabol behandling vid nypupptäckt typ 2-diabetes

- Börja med livsstilsintervention (kost, motion, rökstopp) under några månaders tid. Målet i förlängningen var i UKPDS ett HbA_{1c} <7,0 procent, vilket motsvarar <6,0 procent för svenska förhållanden. Om värdet ligger högt, överväg i första hand att ge metformin till obesa patienter om det inte finns kontraindikationer (lever- och njurinsufficiens, tillstånd med hypoxirisk, alkoholism etc). Vid varje HbA_{1c}-nivå är den gynnsamma effekten av en sänkning dock påtaglig och eftersträvansvärd eftersom det råder ett kurvlinjärt samband mellan graden av glykemi och risk. Vinster kan uppnås främst för mikrovaskulära komplikationer.

- För övriga patienter så bör man, enligt UKPDS, kunna välja billigare alternativ, dvs moderna sulfonylureider (t ex glibenklamid, glipizid) före insulin. Trots att dessa fynd i UKPDS är om-

diskuterade bör man i avvaktan på säkrare studier vara försiktig när man överväger tillägg av metformin till patienter som redan står på sulfonylureider, åtminstone hos obesa individer.

- För att nå målet intensiv metabol kontroll krävs med tiden ofta kombinationsbehandling, t ex insulin plus metformin. Här föreligger dock risk för hypoglykemi. Därför krävs som regel ökat antal besök hos läkare och sjuksköterska samt en väl utvecklad patientundervisning.

Hypertonibehandling hos typ 2-diabetiker

- Ange tillsammans med patienten ett tydligt mål för strikt blodtryckskontroll, ett mål som bör nås inom rimlig tid. För de flesta patienter innebär detta åtminstone under 145–150/85 mm Hg med adekvat mätteknik. Stora vinster kan då uppnås i form av färre komplikationer (såväl mikro- som makroangiopati) samt minskad risk för diabetesrelaterad mortalitet.

- Välj kostnadseffektivt läkemedel som selektiv beta₁-receptorblockerare om patienten inte har progredierande mikroalbuminuri eller manifest nefropati alternativt hjärtsvikt; då är en ACE-hämmare indicerad. Vid användning av betablockerare kan dock en viktökning på 3–4 kg för många patienter utgöra ett problem, som motiverar val av annan te-

ANNONS

ANNONS

rapi. För äldre patienter med systolisk hypertoni kan även diuretika (tiazider i lågdos) vara ett alternativ för att minska risken för slaganfall, enligt SHEP-studien [12].

- Kom ihåg att det är mycket att vinna på intensiv blodtrycks kontroll, särskilt i kombination med strikt metabol kontroll (glukos, lipider) hos dessa patienter.

Enligt UKPDS krävs dock efter åtta till tio år kombinationsbehandling hos minst 2/3 av patienterna, varav 29 procent behövde tre eller flera läkemedel för adekvat blodtryckssänkning. Synergi mellan olika läkemedel kan behöva utnyttjas.

Kombinationen ACE-hämmare och kärlelselektiv kalciumantagonist är en dyr men för vissa patienter med typ 2-diabetes effektiv behandling, att döma av subgruppsanalys i FACET-studien [13] och vissa data i HOT-studien [8]. Enbart monoterapi med kalcium-antagonist förefaller idag tveksam hos diabetiker.

Behandling av andra riskfaktorer

- Angrip ambitiöst hela den kardiovaskulära riskfaktorprofilen hos typ 2-diabetiker. En allmän sanering av riskfaktorer trycks enligt UKPDS vara viktigare än strikt blodsockerkontroll, även om synergi mellan riskfaktorer föreligger [9].

Värdet av lipidintervention måste klarläggas, och flera sådana studier pågår, bl a »Lipids in Diabetes» i England där man jämför behandling med statin eller fibrat.

- Det har visats att den kardiovaskulära risken för typ 2-diabetiker motsvarar den man ställs inför vid ställningstagande till sekundärprevention hos icke-diabetikern med lipidrubbingar [14]. Detta betyder att lipiderna hos diabetiker måste kontrolleras oftare än vad som rekommenderas för icke-diabetiker, t ex vartannat år vid normala värden så att försämring kan upptäckas tidigt. Detta avspeglas i nya rekommendationer från European Society of Cardiology (ESC), European Hypertension Society (ESH) och European Atherosclerosis Society (EAS) [under publicering]. Målsättningen enligt detta dokument är total-kolesterol under 5,0 mmol/l samt LDL-kolesterol under 3,0 mmol/l.

Ofta används lågdos av acetylsalicylsyra som tillägg i behandlingen av risk-individer, såsom vid hypertoni. Denna praxis stöds av data från HOT-studien, där man gav acetylsalicylsyra som komplement till antihypertensiv behandling, även till typ 2-diabetiker över 40 år [8].

- Rökning är sannolikt den allra farligaste av alla riskfaktorer för diabetiker!

Allt måste göras för att få patienterna totalt tobaksfria. Metoderna för detta har nyligen värderats av SBU [15].

Slutsats

Trots tolkningsproblemen, och trots att den väcker nya frågor, är UKPDS en milstolpe inom klinisk diabetologi. Resultaten ger oss ökad anledning att aktivt behandla patienter med typ 2-diabetes med fokus på hyperglykemi och hypertoni.

Syftet är att förhindra utveckling och försämring av komplikationer till sjukdomen, komplikationer som enligt den brittiska studien finns hos närmare hälften av patienterna redan vid diagnostillfället.

Referenser

1. 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 (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
3. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Cost effectiveness analysis of improved blood pressure control in hypertensive patients with type 2 diabetes: UKPDS 40. *BMJ* 1998; 317: 720-6.
6. Atvall S, Nilsson P. Riktlinjer om diabetes säkrar kvaliteten. Målet enhetlig vård, färre komplikationer. *Läkartidningen* 1997; 94: 3243-5.
7. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 1129-53.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
9. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823-8.
10. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
11. Kliniska riktlinjer för vård och behandling av patienter med diabetes mellitus. Medicinsk Databas: Nationella riktlinjer Nr 4:2. Stockholm: Socialstyrelsen, 1996.
12. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886-92.
13. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
14. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
15. Metoder för rökavvänjning. SBU-rapport nr 138. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering, 1998.

Serie om diabetes inleds i nästa nummer

Tolkningsen av UKPDS diskuteras i en medicinsk kommentar i nästa nummer av *Läkartidningen*, där en serie om diabetes inleds med belysning av de många nyheterna på området och deras konsekvenser.