

Peter Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se)

Vaskulärt aktiva läkemedel kan förebygga typ 2-diabetes

■ För- och nackdelar med metabola sidoeffekter av läkemedel har länge debatterats, inte minst vad gäller egenskaper hos antihypertensiva farmaka [1, 2]. Det har framhållits att huvudeffekter på kardiovaskulär morbiditet och mortalitet väger tyngre än diverse metabola sidoeffekter, vilka kan vara av antingen tillfällig eller mer permanent natur.

Detta synsätt kan dock komma att modifieras. Nya rön visar nu nämligen på potentiellt diabetespreventiva effekter hos en rad sinsemellan olika farmaka, enligt resultat från randomiserade studier där man jämfört vissa farmaka med antingen placebo eller annan aktiv behandling. Bland dessa läkemedel märks ACE-hämmare (kaptopril, ramipril), angiotensin II-receptorblockerare (losartan), kalciumantagonist (nifedipin) samt statin (pravastatin).

I denna artikel diskuteras dessa potentiellt diabetespreventiva egenskaper och vad fynden kan medföra i förhållande till klinisk bedömning av nytta och till förståelse av patofysiologiska mekanismer. Enbart farmaka utan sedvanlig indikation för behandling av hyperglykemi vid diabetes har medräknats i denna översikt.

Blockering av renin-angiotensinsystemet

Intressanta data har presenterats från studien »Captopril Prevention Project« (CAPPP) [3]. I studien jämfördes kaptopril med konventionell behandling baserad på betablockerare eller diuretika. CAPPP genomfördes på 11 020 män och kvinnor i åldern 25–70 år i Sverige och Finland. Huvudsyftet var att studera skillnader i kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Huvudresultaten visade att en ACE-hämmarbaserad terapi är lika effektiv som konventionell terapi för att förhindra kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Man fann dessutom att gruppen hypertoniker behandlade med kaptopril hade färre nya fall av typ 2-diabetes (–14 procent) än motsvarande grupp patienter som behandlats med konventionella hypertonimedel (betablockerare, tiaziddiuretika) [3].

I studien »Heart Outcomes Prevention Evaluation« (HOPE) studerades effekten av ACE-hämmaren ramipril på patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Totalt inkluderades 9 297 patienter i studien; antalet diabetiker var 3 578. Ramiprilbehandlingen minskade signifikant risken för kardiovaskulär dödlighet, stroke och hjärtinfarkt med 22 procent. Den positiva effekten av ramiprilbehandling förelåg även bland patienter med diabetes. I likhet med resultaten från CAPPP noterades bland icke-diabetiker i HOPE att behand-

SAMMANFATTAT

Vissa kardiovaskulära läkemedel kan vid sidan av sina kliniska huvudeffekter även ha metabola sidoeffekter, bl a på glukos- och lipidmetabolism.

Betydelsen för morbiditet och mortalitet av dessa metabola sidoeffekter har varit omdebatterad.

Olika farmaka som primärt inte används för effekt på hyperglykemi och diabetes har ändå uppvisat diabetespreventiva egenskaper i kontrollerade studier.

Dessa potentiellt diabetespreventiva egenskaper är ofullständigt kartlagda men skulle kunna bero på effekter medierade via gynnsam påverkan på endotel, kärlfunktion och inflammation.

Prevention av typ 2-diabetes går bevisligen att genomföra med förbättrad livsstil hos individer med nedsatt glukostolerans, vilket därför även utgör grunden för preventiv läkemedelsbehandling.

ling med ramipril medförde 34 procent färre nya fall av diabetes jämfört med placebogruppen [4]. Sammanlagt utvecklade 102 (3,6 procent) patienter diabetes i ramiprilgruppen mot 155 (5,4 procent) patienter i placebogruppen, relativ risk RR 0,66 (95 procents konfidensintervall 0,51–0,85, $P < 0,001$).

Orsaken till de gynnsamma effekterna på diabetesförekomst som noterats för ACE-hämmare är ej helt klarlagd. De kan tänkas bestå i en gynnsam inverkan på endotelfunktion och kärlvägg, alternativt i en höjning av bradykinin genom blockering av angiotensinkonvertas (ACE) och därigenom uppnådda metabola effekter. Det sistnämnda förhållandet har satts i samband med den förbättrade insulinkänslighet som tidigare rapporterats vid behandling med kaptopril [5].

Nyligen har data från studien »Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension« (LIFE) angivit att en angiotensin II-receptorblockerare (losartan) kan förebygga diabetes bättre än betablockeraren atenolol, RR 0,75

(0,63–0,88, $P < 0,0001$) hos patienter utan diabetes ($n = 7\,998$) vid studiestart [6]. Eftersom en placeboarm saknades i studien kan man dock ej veta om detta fynd betingades av en förbättrad glukosmetabolism av losartan eller en försämrad sådan av atenolol [1], eller möjligen en kombination av båda mekanismerna.

Kalciumantagonist i depotberedning

Vanligtvis har man betraktat kalciumantagonister som metabolt neutrala. För kortverkande nifedipin har en försämring av glukosomsättningen rapporterats. I studien »Intervention as a Goal in Hypertension Treatment» (INSIGHT) randomiserades patienter i åldern 55–80 år med hypertoni och minst ytterligare en kardiovaskulär riskfaktor till behandling baserad på 30 mg nifedipin i depotberedning eller kombinationsdiuretika med 25 mg hydroklortiazid och 2,5 mg amilorid [7]. Med prospektiv, randomiserad, dubbelblind studieteknik studerades 6 321 patienter i Europa och Israel. Från studien konkluderades att nifedipin i depotberedning en gång dagligen var lika effektivt som ett kombinationsdiuretikum för att förebygga kardiovaskulära eller cerebrovaskulära komplikationer. Samtidigt noterades 23 procent färre fall av ny typ 2-diabetes bland patienter randomiserade till nifedipin än bland patienter randomiserade till diuretikabehandling.

Orsaken till denna effekt är inte känd, men sannolikt spelar beredningsformen en roll. Möjligen kan även här negativa metabola effekter hos jämfört läkemedel vara av betydelse [1]. Det bör också noteras att studien genomfördes på medelålders personer med hypertoni och förhöjda riskfaktorer. Åldern kan sannolikt ha betydelse för eventuell diabetespreventiv effekt.

»Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2» (STOP-2) genomfördes som multicenterprövning i Sverige bland äldre hypertonipatienter, 70–84 år [8]. Totalt studerades 6 628 patienter i en randomiserad design. Konventionell terapi jämfördes med kalciumantagonister och ACE-hämmare. Studien visade att konventionell terapi var lika effektiv som modern behandling. Till skillnad från resultaten i CAPPP och INSIGHT noterades ingen diabetespreventiv effekt bland äldre patienter som i studien STOP-2 randomiserats till nya läkemedel, ACE-hämmare eller kalciumantagonister.

Statiner med antiinflammatorisk effekt

Statiner kan gynnsamt påverka kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Man vet att statiner sänker total kolesterol, LDL-kolesterol samt triglycerider samtidigt som HDL-kolesterol höjs. Sannolikt är även ett flertal icke-LDL-beroende (pleiotropa) effekter hos statiner av betydelse för den kardioprotektiva effekten hos statiner [9]. Som ett exempel kan nämnas att en markör för inflammation, C-reaktivt protein (CRP), minskar efter statinbehandling att döma av resultat i den sekundärpreventiva studien »Cholesterol and Recurrent Events Investigators» (CARE) [10].

I den primärpreventiva studien West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP) kunde man även påvisa färre nya fall av typ 2-diabetes ($P < 0,042$) bland skotska män med hyperkolesterolemi som behandlats med pravastatin jämfört med placebobehandling [11]. Bland de 5 974 patienter som inkluderades i analysen insjuknade 139 i diabetes under uppföljningstiden. Oberoende prediktorer för diabetesinsjuknandet var: tidigare högt blodglukos (högsta kvintilen), högt kroppsmasseindex, höga triglycerider samt randomisering till pravastatinbehandling. Det sistnämnda minskade risken för att insjukna i diabetes med 30 procent.

Möjligen skulle dessa resultat kunna vara betingade av den antiinflammatoriska effekten, eftersom epidemiologiska studier tidigare kunnat påvisa samband mellan höga nivåer av in-

flammatoriska markörer (fibrinogen, CRP, interleukin 6) samt en ökad prospektiv risk för typ 2-diabetes hos både män och kvinnor [12, 13]. I en annan statinstudie (PRINCE) har man nyligen kunnat påvisa att pravastatin sänker CRP på ett i stort sett oberoende sätt i förhållande till LDL-kolesterol [14]. Eftersom mycket talar för att inflammation spelar en central roll vid tidig diabetesutveckling, med utsvämning av inflammatoriska mediatorer (cytokiner som TNF-alfa, interleukin 1 och 6), kan detta styrka uppfattningen om att den diabetespreventiva statineffekten har att göra med inflammationsdämpning, kanske även direkt i de langerhanska cellöarna i pankreas, men även andra mekanismer är tänkbara [15].

I huvudpublikationen för den stora »Heart Protection Study» (HPS) med simvastatinbehandling mot placebo hos kardiovaskulära riskpatienter anges inga glukosmetabola data [16]. I samband med muntliga presentationer vid kongresser [Rory Collins, European Association for Study of Diabetes, Budapest, september 2002] har företrädare för studien dock angett att det ej finns någon skillnad i diabetesincidens mellan de två behandlingsarmarna i HPS. Detta skulle i så fall kunna tala antingen för att det finns väsentliga skillnader i preparategenskaper hos de två statinerna pravastatin eller simvastatin, t ex i påverkan på kalciummedierad insulinfrisättning från betaceller [17], eller att skillnaden i diabetesrisk i de två studiepopulationerna var mycket stor, dvs mellan den primärpreventiva WOSCOP-studien [11] och den i huvudsak sekundärpreventiva HPS-studien [16].

Tänkbara mekanismer för effekterna

Man kan invända att dessa potentiella diabetespreventiva effekter hos flera olika läkemedel kan vara slumpbetingade. Motargumentet är dock att det inte har rört sig om någon särskild subanalys, utan att resultaten vanligtvis har utgjort en del av en planerad uppföljning av möjliga sidoeffekter enligt protokollen för de flesta av här angivna studier (dock ej HOPE-studien).

En alternativ förklaring är att samtliga här angivna medel är kärlaktiva samt att de även har gemensamma hemodynamiska egenskaper i form av vasodilatation. Det skulle kunna röra sig om gynnsamma effekter på endotelfunktion och kärlvägg (ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, statin) eller på hemodynamiken (ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, kalciumantagonist). Möjligen skulle ett antiinflammatoriskt inslag kunna vara av betydelse för att förbättra insulin känslighet och betacellsfunktion samt därmed glukosmetabolismen (statin).

Vidgade kliniska implikationer

Läkemedel måste bedömas efter sina huvudeffekter på morbiditet och mortalitet [18, 19], inte bara utifrån sidoeffekter på metabolism och hemodynamik. Eftersom typ 2-diabetes är ett tillstånd med avsevärd förstärkning av kardiovaskulär risk [20] kan dock en eventuell diabetespreventiv effekt vara av klinisk betydelse. Till detta kommer de nya infallsvinklar på samband mellan hemodynamik, endotelfunktion, metabolism och inflammation som dessa läkemedelsstudier implicerar. Detta bör kunna förstärka forskningsinsatser för att förstå och förhindra diabetesutveckling med lämpliga farmaka, något som redan visats för livsstilsintervention hos individer i riskzonen med nedsatt glukostolerans, dels i en finsk studie [21], dels i »Diabetes Prevention Project» [22] med 58 procent relativ riskreduktion i båda studierna.

Nya riktlinjer och rekommendationer?

Mycket talar för att diabetespreventiva egenskaper hos olika farmaka är en faktor av ökande betydelse, men detta förutsätter att gynnsamma resultat i subanalyser (hypotesgenereran-

de) kan bekräftas i ytterligare studier. Detta kan i så fall komma att få ett betydande inflytande på nya eller reviderade riktlinjer och rekommendationer för läkemedelsval vid kardiovaskulär prevention, framför allt inom hypertoniområdet.

Det finns alltså vissa belägg för att vaskulärt aktiva läkemedel gynnsamt kan påverka glukosmetabolismen och därmed minska risken för nya fall av diabetes. Detta är dock svårt att helt korrekt bedöma i de studier som ej är placebokontrollerade (CAPPP, LIFE, INSIGHT). I dessa studier kan det även vara så att den diabetogena effekten av alternativ behandling (betablockad, tiazider) i högre grad kan påverka resultatet än den gynnsamma effekten av kärlaktivt medel [1]. Fortsatt forskning får kasta mera ljus över denna fråga.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Lithell HO. Effects of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203-9.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in the Community Study*. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
- Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, et al. HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001;286:1882-5.
- Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:868-73.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen Hecht M, Wachtell K, Dahlöf B, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-86.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-72.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension-2. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- Bellosta S, Ferri N, Arnaboldi L, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care* 2000;23 (Suppl 2):B72-8.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
- Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, Neely RD, Cobbe SM, Ford I, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
- Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-52.
- Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, Cushman M, Kuller LH, Resnick HE, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50:2384-9.
- Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial cohort study. *JAMA* 2001;286:91-3.
- Sjöholm Å. Primärpreventiv effekt av pravastatin mot diabetes – möjliga mekanismer. *Läkartidningen* 2002;99:188.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Nilsson P. Vilka hypertenimedel är bäst? Resultatet av två nya meta-analyser berikar men avslutar inte debatten. *Läkartidningen* 2001;98:1082-3.
- Padwal R, Straus SE, McAlister FA. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *BMJ* 2001;322:977-80.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention and metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

I Läkartidningens elektroniska arkiv

<http://tarkiv.lakartidningen.se>

är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.