

Intensiv glukoskontroll vid typ 2-diabetes

Nyttan större än riskerna?



MIKAEL RYDÉN, docent, bitr överläkare, kliniken för endokrinologi, diabetes och metabolism, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm
mikael.ryden@ki.se



BO FREYSCHUSS, med dr, överläkare, projektledare, Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), Stockholm

Stora randomiserade studier har visat att behandling av hyperlipidemi och hypertoni har en gynnsam effekt på både makro- och mikrovaskulär sjukdom. En stor del av dagens diabetesvård fokuserar fortfarande på förbättrad glykemisk kontroll, exempelvis återspeglad i de riktlinjer som Svensk förening för diabetologi publicerade 2006. Här anges HbA_{1c} på 5–6 procent som önskat målvärde vid typ 2-diabetes.

UKPDS-studien

Evidens för positiva effekter av intensiv glykemisk kontroll på mikro- och makrovaskulär sjukdom vid typ 2-diabetes baseras dock på en enda stor studie, den brittiska UKPDS [1, 2] med över 4 000 patienter med nydebuterad typ 2-diabetes som följdes i 10 år.

UKPDS visade att intensifierad glukoskontroll ledde till en signifikant minskning av mikrovaskulära komplikationer, framför allt retinopati. Effekterna på makrovaskulär sjukdom, dvs hjärtinfarkt, stroke och perifer vaskulär sjukdom, var mindre uttalade. En signifikant minskning i antalet hjärtinfarkter i den intensivbehandlade gruppen sågs endast i en mindre subgrupp på 342 patienter som behandlats med metformin (relativ risk 0,61; 95 procents konfidensintervall 0,41–0,89) [2]. Däremot sågs viktökning och fler hypoglykemier i den intensivbehandlade gruppen.

Sammanfattningsvis visade UKPDS att intensiv glukoskontroll minskar risken för mikrovaskulär sjukdom till priset av en ökad risk för viktuppgång och hypoglykemi. Eventuella gynnsamma effekter på makrovaskulär sjukdom föreföll marginella.

ACCORD- och ADVANCE-studierna

I syfte att studera effekten av intensiv glukoskontroll vid typ 2-diabetes på framför allt makrovaskulära komplikationer ini-

tierades den nordamerikanska studien ACCORD [3] respektive den australiska studien ADVANCE [4].

ACCORD inkluderade 77 centra i USA och Kanada, medan ADVANCE inkluderade 215 centra i 20 länder i Asien, Australien, Europa och Nordamerika. I studierna ingick 10 251 respektive 11 140 patienter. Deltagarna var representativa för patienter med typ 2-diabetes, medelålder 62 respektive 66 år, HbA_{1c} 8,3 respektive 7,5 procent och diabetesduration 10 respektive 8 år (medianvärden, data från ACCORD angivna först).

Till skillnad från UKPDS inkluderade dessa studier patienter med sedan länge känd typ 2-diabetes. Cirka en tredjedel av patienterna i båda studierna hade manifest makrovaskulär sjukdom. Mål-HbA_{1c} i intensivgruppen i ACCORD var <6,0 procent och i ADVANCE ≤6,5 procent, dvs närmast normaliserade HbA_{1c}-värden. Standardbehandlingsgruppen i ACCORD hade mål-HbA_{1c} 7,0–7,9 procent, medan man i ADVANCE använde lokala målvärden.

I ACCORD specificerades inte vilka läkemedel man kunde använda för att nå målvärdet. I ADVANCE skulle gliklazid (sulfonylurea) vara basbehandling, men andra antidiabetika inklusive insulin kunde läggas till. Primärt effektmått i ACCORD var ett kombinerat utfall av icke-letal hjärtinfarkt och stroke eller kardiovaskulär död. I ADVANCE var primärt effektmått ett kombinerat utfall av kardiovaskulär död, icke-letal hjärtinfarkt eller stroke plus större mikrovaskulära händelser som nyttillkommen eller förvärrad nefro- eller retinopati.

Skillnader i utfall

I båda studierna uppnåddes HbA_{1c} omkring 6,5 procent i de intensivbehandlade grupperna. I ACCORD uppnåddes alltså inte det uppsatta målet <6,0 procent. Motsvarande siffror för standardbehandling var 7,5 respektive 7,3 procent.

Vid studiernas slut skiljde sig läkemedelsanvändningen markant. I ACCORD använde en större andel i intensivgruppen insulin (77 procent) och glitazoner (92 procent) än i standardbehandlingsgruppen (55 procent respektive 58 procent). I ADVANCE var motsvarande siffror väsentligt lägre, för insulin 41 procent i intensivgruppen respektive 24 procent i standardbehandlingsgruppen

FAKTA

HbA_{1c}-värden anges här såsom i originalpublikationerna enligt DCCT-standard och skulle vid omräkning till svensk mätmetod (Mono-S) vara cirka 1 procentenhet lägre.

och för glitazoner 17 respektive 11 procent. I ACCORD behandlades 88 procent av patienterna med statiner, mot mindre än hälften i ADVANCE. Andelen som behandlades med ASA var också väsentligt större i ACCORD (76 procent) än i ADVANCE (55 procent).

Fler dödsfall

Studierna planerades pågå i 5 år, men ACCORD avslutades 1,5 år i förtid på grund av signifikant ökad total mortalitet (relativ risk 1,22; 95 procents konfidensintervall 1,01–1,46) samt kardiovaskulär död (relativ risk 1,35; 95 procents konfidensintervall 1,04–1,76) i intensivgruppen. Sammanlagt registrerades 257 dödsfall i intensivgruppen mot 203 i standardbehandlingsgruppen. Anmärkningsvärt nog minskade icke-letala hjärtinfarkter i intensivgruppen (relativ risk 0,76; 95 procents konfidensintervall 0,62–0,92).

Vad beträffar den primära effektvaria-

SAMMANFATTAT

Intensifierad blodglukossänkande behandling vid typ 2-diabetes minskar risken för mikrovaskulära komplikationer.

Två större, nyligen publicerade studier, ADVANCE och ACCORD, visar motsägelsefulla resultat avseende makrovaskulära komplikationer och död.

20-årsdata från UKPDS visar däremot en positiv effekt på makrovaskulär sjukdom och mortalitet.

Intensiv blodglukossänkande behandling vid nydebuterad typ 2-diabetes är gynnsam, men effekterna på makrovaskulär sjukdom och mortalitet ses först efter lång tid.

Under våren 2009 kommer SBU att publicera en rapport om intensiv glukoskontroll vid typ 1- och typ 2-diabetes. Rapporten kommer att ligga till grund för en del av Socialstyrelsens diabetesriktlinjer med planerad publikation hösten 2009.

beln noterades en positiv, men icke-signifikant, trend i intensivbehandlingsgruppen (relativ risk 0,9; 95 procents konfidensintervall 0,78–1,04). I den intensivbehandlade gruppen observerades en signifikant viktuppgång på 3,5 kg (mot 0,4 kg i standardbehandlingsgruppen) och ett ökat antal allvarliga hypoglykemier (cirka 10,5 procent mot 3,5 procent i kontrollgruppen). Författarna konkluderade att man efter 3,5 års intensifierad glukoskontroll såg en signifikant ökad mortalitet utan någon markant positiv effekt på större kardiovaskulära händelser, och de spekulerade över om en ökad incidens av hypoglykemier kunde ha orsakat mortalitetsökningen.

Färre mikrovaskulära komplikationer

I ADVANCE sågs ingen effekt på totalmortalitet (relativ risk 0,93; 95 procents konfidensintervall 0,83–1,06) eller kardiovaskulär död. Däremot fanns en signifikant positiv effekt på det sammansatta primära effektmåttet makro- och mikrovaskulär händelse (relativ risk 0,9; 95 procents konfidensintervall 0,82–0,98; $P=0,01$), vilket närmast helt kan hänföras till en minskning med 21 procent i incidensen av nefropati (relativ risk 0,79; 95 procents konfidensintervall 0,66–0,93; $P=0,006$). I ADVANCE sågs en marginellt ökad incidens av allvarliga hypoglykemier i intensivgruppen med 0,3 procent, men ingen viktökning.

Författarna konkluderade att 5 års intensivbehandling gav en 10-procentig minskning i kombinerade makro- och mikrovaskulära händelser, främst beroende på en minskad incidens av nefropati utan någon effekt på mortalitet.

Invändningar mot ACCORD och ADVANCE

Resultaten har lett till en debatt om betydelsen av olika läkemedelskombinationer för att uppnå mål-HbA_{1c}. I ACCORD hade en mycket hög andel behandling med både insulin och glitazoner – en kombination som kräver observans på grund av risk för vätskeretention och hjärtsvikt. Glitazonerna, särskilt rosiglitazon, har ifrågasatts på grund av negativa effekter på bl a kardiovaskulär sjukdom [5]. I den intensivbehandlade gruppen i ACCORD sågs en tydlig viktökning, och nästan 30 procent ökade >10 kg i vikt.

Det har därför diskuterats om det var patienter med kombinerad insulin-/glitazonbehandling som stod för övermortaliteten i ACCORD, men det framgår inte av hittills publicerade data. Det har framförts att HbA_{1c}-sänkningen i ACCORD uppnåddes snabbt (redan inom 1 år) trots ett högre HbA_{1c} vid studiestart, medan HbA_{1c}-målet uppnåddes långsammare i

ADVANCE (cirka 3 år). Man kan också ifrågasätta beslutet att avbryta ACCORD i förtid. Var mortalitetsdata verkligen tillräckligt säkra för att motivera beslutet? Det primära effektmåttet började divergera till förmån för intensivbehandlingen först efter 3 år, och genom att avsluta för tidigt är det möjligt att man dels överskattat risken, dels missat en eventuell gynnsam effekt över längre tid.

Nya data från UKPDS

Strax före pressläggning av denna artikel publicerades uppföljningsdata från UKPDS 10 år efter studiens avslut [6], vilka visade att skillnaden i HbA_{1c} redan 1 år efter studiens avslut var uträdd mellan de två grupperna. Via frågeformulär har man fått uppföljningsdata vad beträffar mikro- och makrovaskulär sjukdom samt mortalitet; 78 procent av de initialt inkluderade patienterna kunde ingå i poststudieuppföljningen. Man kunde nu se en signifikant riskreduktion på såväl mortalitet (relativ risk 0,87; $P=0,007$) som hjärtinfarkt (relativ risk 0,85; $P=0,014$); effekterna i metformingruppen var ännu mer uttalade (relativ risk 0,73 respektive 0,67; $P=0,002$ respektive 0,005). Den tidigare rapporterade positiva effekten på mikrovaskulär sjukdom kvarstod i båda grupperna.

Effekterna ses efter lång tid

Således visar ADVANCE och ACCORD inte några entydiga effekter på makrovaskulära händelser efter upp till 5 års intensiv behandling till nära normala HbA_{1c}-värden hos en för svenska förhållanden representativ population patienter med typ 2-diabetes. Observera dock att 5 år kan vara för kort uppföljningstid för att kunna påvisa sådana effekter. Uppföljningsdata från UKPDS visar en tydligt positiv effekt på makrovaskulär sjukdom och mortalitet först efter nära två decenniers uppföljning.

Data från en stor studie avseende typ 1-diabetes (DCCT) [7] och dess förlängda observationsstudie (EDIC) [8] talar också för att effekterna på makrovaskulär sjukdom ses först efter mycket lång tid.

Intressant nog förefaller en positiv effekt på mikro- och makrovaskulära händelser kvarstå långt efter det att intensivregimen avslutats i såväl UKPDS som DCCT. Vid inklusion utgjordes studiepopulationen i UKPDS av typ 2-diabetiker med nydebuterad sjukdom, medan både ACCORD och ADVANCE inkluderade redan kända typ 2-diabetiker. Huruvida lika positiva effekter kan ses på den senare populationen återstår att se, och man bör därför under lång tid noga följa de drygt 20 000 patienter som randomi-

serades i dessa två studier. Man bör också poängtera att i UKPDS var HbA_{1c}-värdena som uppnåddes i intensivgruppen högre än de nära normala värden som eftersträvades i ACCORD och ADVANCE.

Målvärden kan behöva individualiseras

Den ökade mortaliteten i intensivgruppen i ACCORD kan ha flera orsaker och innebär inte nödvändigtvis att vi måste ändra målvärden för diabetesbehandling i Sverige. Gynnsamma effekter på mikrovaskulära skador är tydliga, och det förefaller som om positiva effekter även på makrovaskulär sjukdom observeras efter lång tid. UKPDS talar för att även en relativt måttlig förbättring av blodglukoskontrollen har positiva effekter.

Det är oklart hur dagens optimering av blodtryck och blodfetter påverkar effekterna av intensiv blodglukoskontroll. Med minskande absolut risk för svåra diabeteskomplikationer kan också den absoluta behandlingsvinsten för varje enskild åtgärd minska. Därför är det rimligt att i hög grad individualisera målvärdena. Ett nära normalt HbA_{1c} hos alla patienter med typ 2-diabetes är orealistiskt och inte heller eftersträvansvärt. Särskilt vid längre duration och insulinbehandling kan hypoglykemier utgöra en betydligt större risk än lätt till måttlig hyperglykemi. Behandlingen av yngre patienter med lång förväntad överlevnad bör dock fortfarande inrikta sig på ett så pass bra HbA_{1c} som möjligt med observans på hypoglykemier och viktuppgång.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Rydén föreläser regelbundet för olika läkemedelsbolag inom området diabetologi. Bo Freyschuss: Inga uppgivna.*

REFERENSER

- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. Epub 2008 Sep 10.