

Fördel minska diabetes-behandling hos svårt multisjuka med lågt HbA_{1c}

Positiva resultat från utsättningsstudie bland äldre i särskilt boende



CARL JOHAN ÖSTGREN, distriktsläkare, docent, institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet
carl.johan.ostgren@liu.se
PETER SJÖBLOM, distriktsläkare, Söderköpings vårdcentral
ANDERS TENGBLAD, distriktsläkare, institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet; Gränna vårdcentral

ULLA-BRITT LÖFGREN, diabetes-sjuksköterska, EM-kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
ULF ROSENQVIST, överläkare, medicinska specialistkliniken, Närsjukvården i västra Östergötland, Motala
SIGVARD MÖLSTAD, professor, Primärvårdens FoU-enhet i Jönköping

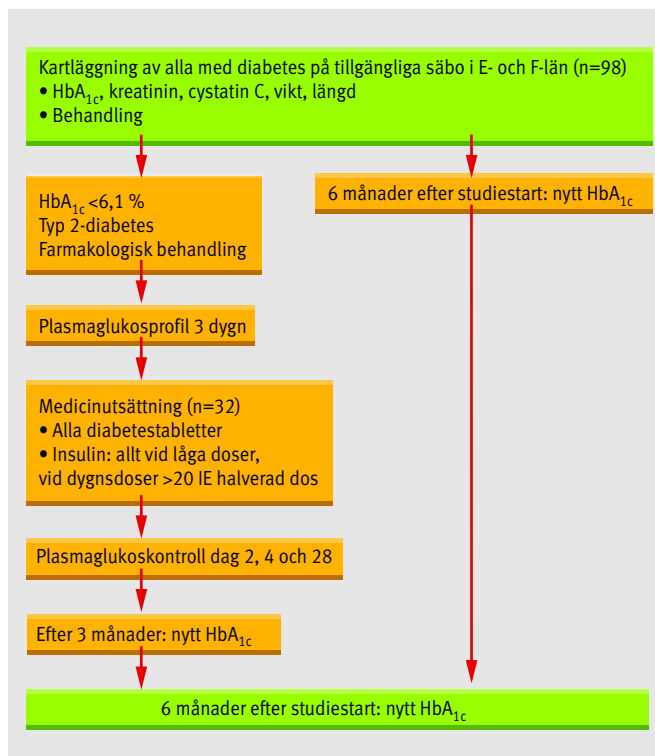
Det finns ett starkt vetenskapligt stöd för att god glykemisk kontroll har betydelse för att minska risken för att drabbas av både mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes. Nyttan av intensiv behandling av glukosvärdena föreligger dock bara i de fall prevention fortfarande är meningsfull för den enskilde individen. I en tidigare svensk studie av äldre tablett- och insulinbehandlade diabetiker i sjukhemsliknande boende rapporterades en tredjedel ha HbA_{1c}-värden <5,4 procent, vilket motsvarar det övre referensvärdet för friska individer. Vårre var att flera av dessa ofta kroppsligt och mentalt funktionshindrade patienter också kunde misstänkas ha oupptäckta allvarliga nattliga hypoglykemier [1].

Syftet med denna studie har varit att dels kartlägga förekomsten av hypoglykemier, dels genomföra en öppen observationsstudie av utsättning av insulin och perorala diabetesläkemedel hos äldre typ 2-diabetiker med HbA_{1c} ≤6,0 procent i särskilt boende.

METOD

Studien genomfördes under år 2006 [2]. Först kartlades alla typ 2-diabetiker vid 17 olika äldreboenden i Östergötlands och Jönköpings län. Vid kartläggningen mättes längd, vikt, serumkreatinin, cystatin C och HbA_{1c} på alla patienter. Patienter med HbA_{1c} ≤6,0 procent och farmakologisk behandling av sin diabetesjukdom erbjöds att delta i utsättningsstudien, vars design beskrivs i Figur 1.

Hos inkluderade patienter genomfördes tre dygnsprofiler av kapillärt plasmaglukos med kontroll av P-glukos på morgo-



Figur 1. Schematisk bild av designen av DIABUT (Diabetesläkemedel i särskilt boende – en utsättningsstudie). (Säbo = särskilt boende.)

nen (fastande), 2 timmar efter frukost, vid sänggåendet och på natten (cirka klockan 02) med glukosmätare (Hemocue) före utsättandet av diabetesläkemedel. Nattlig hypoglykemi definierades som P-glukos <4,4 mmol/l.

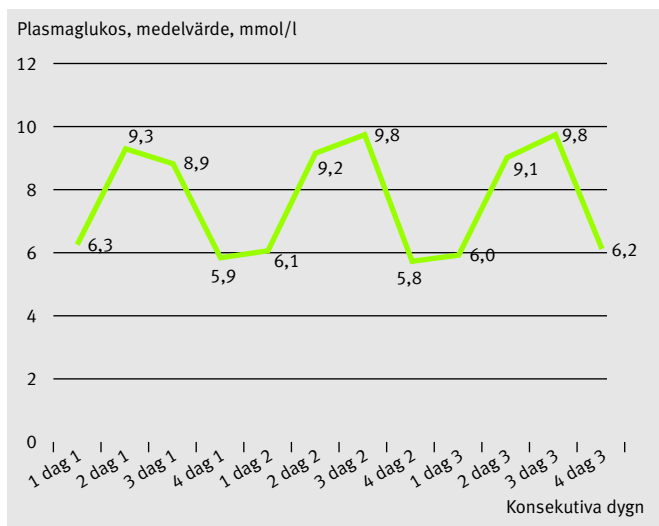
I interventionsgruppen utsattes alla perorala antidiabetiska läkemedel. Hos insulinbehandlade patienter avslutades insulinbehandlingen fullständigt om dygnsdosen inte översteg 20 E/dygn. Hos patienter med insulindoser >20 E/dygn halverades antalet enheter med bibehållna dostillfällen. Efter utsättandet av diabetesläkemedlen kontrollerades postprandiala glukosvärden dag 2 och dag 4 samt 4 veckor efter utsättandet. Vid plasmaglukos >16 mmol/l aktualiserades ett återinsättande av tidigare behandling. Efter 12 veckor togs ett nytt HbA_{1c}-värde i interventionsgruppen, och efter 6 månader

SAMMANFATTAT

Hypoglykemier kan orsaka försämring av intellektuella funktioner och ge symtom som oro och agitation. Äldre multisjuka patienter torde vara särskilt känsliga för sådana bieffekter.

Vi har på patienter med typ 2-diabetes i särskilt boende genomfört en öppen strukturerad utsättningsstudie av insulin och perorala diabetesläkemedel hos patienter med HbA_{1c} ≤6,0 procent.

Av de 32 patienter som fick sina diabetesläkemedel minskade eller utsatta kunde 24 fullfölja studien. I denna grupp steg HbA_{1c} under studien från 5,2 procent till måttliga 5,8 procent efter såväl 3 som 6 månader. **Resultaten** bör kunna tjäna som stöd för att under kontrollerade former minska eller avveckla diabetesbehandling i livets slutskede hos svårt multisjuka patienter med låga HbA_{1c}-nivåer.



Figur 2. Resultatet av glukosprofiler under de 3 konsekutiva dygn som föregick utsättandet av diabetesläkemedlen.

kontrollerades HbA_{1c} på alla diabetiker som ingick i baslinjeundersökningen.

Studien är godkänd av regionala etikprövningsnämnden vid Linköpings universitet.

RESULTAT

Från ett totalt antal av 658 individer identifierades 98 (15 procent) individer med typ 2-diabetes vid baslinjeundersökningen. Medelåldern i diabetesgruppen var 84,1 år; HbA_{1c}-medelvärde 6,5 procent. Den genomsnittliga tiden i särskilt boende var 4 år. Flertalet individer hade kognitiv funktionsnedsättning, och resttillstånd efter tidigare kardiovaskulära komplikationer var vanliga liksom neurologiska funktionsbortfall. Av det totala antalet typ 2-diabetiker var 12 kostbehandlade, medan övriga behandlades med perorala antidiabetiska läkemedel (n=27), insulin (n=43) eller med en kombination av perorala diabetesläkemedel och insulin (n=16).

Kroppsmasseindex (BMI) var lägre hos individer med HbA_{1c} ≤6,0 procent (25,2) än hos patienter med HbA_{1c} >6,0 (27,2). Totalt befanns 47 (48 procent) individer ha HbA_{1c} ≤6,0 procent. Av dessa var 7 kostbehandlade och således inte aktuella för studien. På grund av mycket dåligt allmäntillstånd (n=4), medicinjusteringar av diabetesläkemedel just före utsättningen (n=3) och ett fall av högt plasmaglukosvärde (20,7 mmol/l) under de 3 dagar glukosprofilerna genomfördes fick totalt 8 individer exkluderas från att delta i interventionen.

Sammanlagt inkluderades i interventionen 32 individer med HbA_{1c}-medelvärde på 5,2 procent. Totalt 9 (28 procent) individer hade minst en episod av nattlig hypoglykemi. Sammanlagt 24 (75 procent) patienter fullföljde utsättningen under observationstiden på 3 månader. Av de individer som inkluderades i interventionsstudien var 10 tablettbehandlade, varav hälften använde ett sulfonylureapreparat och resten metformin. Totalt 17 individer hade behandling med insulin, och 5 hade kombinationsbehandling med insulin och tabletter. Patienterna skilde sig inte på något tydligt sätt mellan de olika terapigrupperna.

Insulinet utsattes i sin helhet hos 7 patienter med enbart insulinbehandling och hos 4 individer som behandlades med både insulin och tabletter. De återstående 11 patienterna som hade insulinbehandling fick sina insulindoser halverade.

Under de 3 dygn glukosprofilerna kontrollerades före utsättandet av diabetesläkemedel upptäcktes totalt 31 episoder av hypoglykemi när som helst under dygnet (variationsvidd 2,4–4,4 mmol/l), där hälften av episoderna inträffade på natten. Under de 3 observationsdygnen hade 22 (69 procent) av de totalt 32 patienterna minst en episod av hypoglykemi. Förekomsten av hypoglykemier bland de olika terapigrupperna fördelade sig så att 4 av 10 som stod på enbart perorala antidiabetiska läkemedel, 13 av 17 som behandlades med enbart insulin och alla 5 individer (100 procent) som behandlades med både insulin och perorala antidiabetiska läkemedel befanns ha minst en hypoglykemisk händelse. Figur 2 visar distributionen av plasmaglukosmedelvärdet under de 3 konsekutiva dygnen.

Under observationstiden på 3 månader kunde utsättandet/minskningen av diabetesläkemedel fullföljas hos 24 (75 procent) patienter i interventionsgruppen. I 4 fall fick studien avbrytas på grund av höga plasmaglukosvärden (där det högsta glukosvärdet som föranledde avbrytande av studien var 18,3 mmol/l). I 2 fall avbröts studien av andra skäl (önskemål från anhöriga), och 2 patienter avled under studietiden.

Utvecklingen av HbA_{1c} under 6 månader i interventionsgruppen och den icke-intervenerade gruppen framgår av Figur 3. Av dem som fullföljde utsättningen av diabetesläkemedel steg medelvärdet av HbA_{1c} under studien från 5,2 procent till 5,8 procent efter 3 månader och var 6 månader efter utsättandet fortfarande 5,8 procent. I den icke-intervenerade gruppen sjönk medelvärdet av HbA_{1c} från 7,1 procent till 6,6 procent under 6 månader.

I den grupp som inte blev föremål för intervention inträffade 14 (21 procent) dödsfall under de första 6 månaderna från baslinjeundersökningen jämfört med 5 (16 procent) dödsfall i interventionsgruppen.

DISKUSSION

Studien bekräftar tidigare resultat [1] från svensk äldre vård med en tendens till överbehandling av diabetespatienter, med frekventa hypoglykemier som följd. I vår studie har vi även velat undersöka om det är praktiskt genomförbart att avveckla eller reducera diabetesbehandlingen i denna patientgrupp, som har en förväntad kort återstående livslängd. Interventionsdelen av vår studie visar att det är säkert att under kontrollerade former avveckla eller minska diabetesbehandlingen hos äldre med HbA_{1c}-värden ≤6,0 procent utan risk för kraftigt stigande glukosvärden och derangerad diabeteskontroll.

Trenden de senaste åren har varit att i internationella och nationella riktlinjer sträva efter allt lägre målvärden för HbA_{1c} och plasmaglukos, med allt intensivare behandling av glukosnivån som följd. Frågan om hur långt man ska pressa målvärdet för HbA_{1c} är högaktuell sedan man i ACCORD-studien (Action to control cardiovascular risk in diabetes study) fått avbryta den



Figur 3. Utvecklingen av HbA_{1c} under 6 månader från studiens start. I interventionsgruppen blev diabetesläkemedlen utsatta eller insulindoserna reducerade enligt protokollet.

behandlingsarm där patienter med typ 2-diabetes intensivbehandlats för att uppnå HbA_{1c} på 5,1 procent (enligt svensk Mono-S-standard), eftersom man konstaterat ökad dödlighet och fler fall av allvarliga hypoglykemier än i kontrollgruppen [3].

I den nyligen publicerade ADVANCE-studien (Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation) kunde man inte se någon ökad dödlighet i den intensivbehandlade gruppen med HbA_{1c}-målet <5,6 procent, men inte heller någon gynnsam effekt på makrovaskulära komplikationer jämfört med kontrollgruppen [4]. Däremot observerades fler fall av sjukhusvistelser i den intensivbehandlade gruppen.

Svårt tolka hypoglykemisymtom hos svårt multisjuka

Är då hypoglykemier farligt, och kan det finnas skäl att vara särskilt uppmärksam på detta hos äldre multisjuka individer i livets slutskede? Sannolikt är det så, eftersom hypoglykemier kan orsaka både hjärtarytmier [5] och plötslig död [6]. Äldre multisjuka patienter i särskilt boende har ofta tidigare känd hjärt-kärlsjuklighet och torde vara särskilt känsliga för hypoglykemier. I vår studie är hypoglykemi enbart definierad som ett laboratorievärde, utan uppgift om eventuella associerade symtom. Vi saknar därför möjlighet att yttra oss om medicineringens betydelse för individernas livskvalitet och förändring av denna under interventionsstudien.

Ett ytterligare problem i behandlingen av denna sköra patientgrupp är just att det är svårt för personalen att rätt kunna tolka symtomen på en hypoglykemisk episod. Många patienter har en demensliknande sjukdomsbild med nedsatt verbal kommunikationsförmåga, ibland med inslag av perioder med oro och agitation. Att detta är ett reellt problem har framgått av en tidigare svensk studie av diabetiker i särskilt boende [1], där en post hoc-analys ingav misstankar om att symtom som sannolikt orsakats av episoder av nattliga hypoglykemier av vårdpersonal kunde ha misstolkats som oro och konfusion med behandling av bensodiazepiner som följd!

En ytterligare möjlig konsekvens av överbehandling är laktacidosis, som är en ovanlig men fruktad komplikation till behandling med metformin där sköra individer löper störst risk att drabbas.

HbA_{1c} 8,0 för symtomfrihet – inte kardiovaskulär prevention

I vår studie var medelåldern på diabetespatienterna 84 år, och många hade en demensliknande sjukdomsbild med en rimligen mycket kort återstående livslängd. Det finns inget vetenskapligt stöd för att låga HbA_{1c}-värden i denna ålderskategori medför minskad risk för komplikationer. Dessutom är prevention av mikro- och makroangiopatiska komplikationer knappast en rimlig målsättning när inriktningen i stället bör vara ett gott omhändertagande och symtomfrihet i livets slutskede.

Hur högt kan då HbA_{1c} stiga utan att det medför så höga glukosvärden att patienten får hyperglykemirelaterade symtom? Någon säker gräns kan förstås inte anges, men Läkemedelsverket har föreslagit ett HbA_{1c}-värde på 8,0 procent som en övre gräns, motsvarande ett medelblodssocker runt 10, när målet endast är symtomfrihet och inte kardiovaskulär prevention.

Endogen insulinproduktion tillräcklig i livets slutskede

I vår interventionsstudie steg HbA_{1c} under 6 månader från 5,2 till blygsamma 5,8 trots avveckling eller minskning av diabetesbehandlingen. Varför stiger då inte HbA_{1c}-nivåerna mer när diabetesbehandlingen avvecklas? Det är viktigt att komma ihåg att resultaten från denna studie endast är tillämpliga på patienter med typ 2-diabetes och en viss kvarstående endogen insulinproduktion.

Eftersom patienter med låga HbA_{1c}-nivåer i genomsnitt hade lägre BMI, kan man anta att den aktuella diabetesbehandlingen var avsedd för en tid då patienten hade högre grad av övervikt och därmed också högre grad av insulinresistens. När patienten sedan hamnar i livets slutskede med successiv avtackling och svårigheter att nutriera sig tenderar kroppsvikten att minska med åtföljande minskat absolut insulinbehov. Den endogena insulinproduktionen kan då vara tillräcklig för att upprätthålla glukoshomeostas, och all läkemedelsbehandling därutöver blir då en överbehandling.

Att detta förhållande möjligen skulle kunna vara ett slags naturalförlopp hos ett sjukhems klientel av patienter med typ 2-diabetes kan illustreras av HbA_{1c}-utvecklingen i den icke-intervenerade gruppen, där HbA_{1c}-medelvärdet sjönk från 7,1 procent till 6,6 procent under 6 månaders observationstid.

Ger stöd för att avveckla behandlingen hos svårt multisjuka

Vår studiedesign är en observationell utsättningsstudie med lägre vetenskaplig tyngd än en randomiserad klinisk läkemedelsprövning. Men det är bättre än ingenting alls. Utsättningsstudier av diabetesläkemedel är nämligen mycket ovanliga, i den mån de över huvud taget har förekommit. Lika ovanligt är det att genomföra läkemedelsstudier hos de allra äldsta, trots att det är den grupp av patienter som använder mest läkemedel och också riskerar flest biverkningar och ogynnsamma effekter [7].

Det skulle för övrigt vara etiskt svårt att genomföra denna typ av utsättningsstudie med en randomiseringsdesign där kontrollgruppen, trots fall av låga glukosvärden, i så fall skulle lämnas utan översyn av diabetesläkemedlen i månader.

Sammanfattningsvis kan resultaten från vår studie tjäna som stöd för att under kontrollerade former minska eller avveckla diabetesbehandlingen hos svårt multisjuka patienter med typ 2-diabetes och låga HbA_{1c}-nivåer i livets slut.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Carl Johan Östgren har haft föreläsningssupplag, deltagit i expertråd eller kliniska prövningar de senaste 3 åren för MSD, Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi-aventis, Boehringer Ingelheim och GlaxoSmithKline.*

■ *Studien har fått forskningsanslag från Forskningsrådet i sydöstra Sverige (FORSS).*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

- Löfgren UB, Rosenqvist U, Lindström T, Hallert C, Nyström F. Diabetes control in Swedish community dwelling elderly: more often tight than poor. *J Int Med.* 2004;255:96-101.
- Sjöblom P, Tengblad A, Löfgren UB, Lannering C, Rosenqvist U, Mölstad S, et al. Can diabetes medication be reduced in elderly patients? An observational study of diabetes drug withdrawal in nursing home patients with tight glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82:197-202.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, 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;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group; 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;358:2560-72.
- Lindström T, Jorfeldt L, Tegler L, Arnqvist HJ. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1990;9:536-41.
- Patrick AW, Campbell IW. Fatal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes mellitus: clinical features and neuropathological changes. *Diabet Med.* 1990;7:349-54.
- Hultér Åsberg K. Viktigt att läkare kvalitetssäkrar läkemedelsbehandling av äldre. *Läkartidningen.* 2007;104:40-3.