

Intensiv glukoskontroll vid typ 2-diabetes lönar sig



PETER M NILSSON, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
peter.nilsson@med.lu.se



STIG ATTVALL, docent, överläkare, Diabetescentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Det finns väl belagda observationella och patofysiologiska samband mellan grad av hyperglykemi och risk för mikro- och makrovaskulära händelser vid typ 2-diabetes, vilket kan liknas vid tidigt vaskulärt åldrande [1]. Olika försök har gjorts att påvisa nyttan av att medikamentellt minska hyperglykemin för att skydda mot dessa oönskade diabeteskomplikationer inom hjärt-kärlområdet.

Enskilda studier har dock hittills inte kunnat ge entydiga svar, sannolikt beroende på för låg statistisk styrka, för kort uppföljning eller på otillräckliga behandlingsalternativ. Debattens vågor har därför länge gått höga (framför allt i spåren efter ACCORD-studien 2008 [2, 3]) om huruvida intensifierad glukoskontroll vid typ 2-diabetes med syfte att skydda från framtida hjärt-kärlhändelser verkligen lönar sig.

Ökad total mortalitet noterad i intensivarmen i ACCORD-studien (+22 procent) har tagits till intäkt för att riskerna kan överväga nyttan, främst hos äldre och multisjuka patienter med lång diabetesduration [3]. Vid nypptäckt typ 2-diabetes däremot har data från 10-årsuppföljningen av UKPDS talat för att intensifierad glukoskontroll leder till positiva långtidseffekter (glukosmetabolt minne; »legacy«) och minskning av kardiovaskulära händelser [4].

Nyligen har två metaanalyser på detta tema publicerats [5, 6]. I båda har data sammanvägts från de sex randomiserade behandlingsstudierna vid typ 2-diabetes (UKPDS:33, UKPDS:34, PROACTIVE, ACCORD, ADVANCE och VADT). Sammanlagt analyserades utfallet av 1497 fall av icke-letal hjärtinfarkt, 2318 fall av koronarsjukdom, 1127 fall av stroke och 2892 dödsfall un-

der sammanlagt 163 000 observerade personår.

Sammanfattningsvis fann man i analyserna publicerade i Lancet [6] att intensifierad glukoskontroll, via olika behandlingsalternativ, gav en medelsänkning (differens) av HbA_{1c} på 0,9 procent i behandlingsarmarna. Detta medförde 17 procents reduktion av icke-letal hjärtinfarkt (oddskvot [OR] 0,83; 95 % KI 0,75–0,93) och 15 procents reduktion av koronarsjukdom (OR 0,85; 0,77–0,93). Intensifierad glukoskontroll hade dock ingen signifikant effekt på stroke (OR 0,93; 0,81–1,06) eller total dödlighet (OR 1,02; 0,87–1,19).

Författarna konkluderar att intensiv glukoskontroll reducerar antalet hjärtinfarkter utan att öka dödligheten men också att vidare forskning får ange lämpligt HbA_{1c}-mål för särskilda subpopulationer av typ 2-diabetiker. En liknande metaanalys publicerades av en italiensk forskargrupp [5], där man kom fram till i stort sett liknande resultat men där riskestimaten i några fall skiljde sig marginellt, numerärt sett.

Detta är överlag ett positivt besked för diabetesvården med hopp om kardiovaskulär nytta vid glukosreglering. För att forma en effektiv diabetesbehandling för framtiden bör man närmare undersöka hur snabbt målet för glukoskontroll bör uppnås och vad olika behandlingsregimer kan tillföra. Nya läkemedel inom området testas nu, t ex i TECOS-studien <http://www.clinical-trial.gov>, för att värdera vad en dipeptidylpeptidas(DPP)-4-hämmare (sitagliptin) kan ge för eventuell kardiovaskulär prevention i relation till placebo som sekundärpreventiv tilläggsbehandling till patienter med typ 2-diabetes och etablerad hjärt-kärlsjukdom.

Liknande behandlingsstudier med kardiovaskulära utfallsmått kommer sannolikt att bli obligatoriska för alla nya antidiabetesläkemedel, enligt aktuella amerikanska myndighetskrav (Food and drug administration [FDA]).

Sammanfattningsvis föreligger nu övertygande dokumentation för att individualiserad, skärpt behandling av hyper-

glykemi vid typ-2 diabetes, med individuella HbA_{1c}-mål satta i relation till sjukhistoria och diabetesduration, har potential att förebygga hjärt-kärlsjukdom vid sidan av etablerad och evidensgrundad behandling av riskfaktorer som hypertoni, lipidrubbing och rökning. Detta blir en viktig aspekt att ta hänsyn till i utformningen av Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetes, där en slutversion väntas under hösten 2009. Detsamma gäller en väntad rapport från SBU om glykemisk kontroll.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författarna har haft arvoderade uppdrag åt ett flertal företag med läkemedel inom diabetesområdet.*

REFERENSER

1. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging. A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54:3-10.
2. 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.
4. 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*. 2008;359:1577-89.
5. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemetic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Epub 2009 May 7.
6. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-72.

■ SAMMANFATTAT

Hyperglykemi är en riskfaktor för mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes. I två metaanalyser visas att intensifierad behandling av hyperglykemi leder till färre hjärt-kärlhändelser, inklusive hjärtinfarkt, men saknar effekt på stroke. Dödligheten påverkas inte signifikant. **Individualiserad** hyperglykemibehandling (utifrån sjukhistoria och diabetesduration) kan förebygga hjärt-kärlsjukdom vid sidan av insatser mot hypertoni, lipidrubbing och rökning.