

Systoliskt blodtryck på 130–135 idealiskt vid typ 2-diabetes

Två nya metaanalyser ger vägledning för behandling



PETER M NILSSON, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, Akutcentrum, Skånes universitetssjukhus, Malmö Peter.Nilsson@med.lu.se

I spåren av den i april 2010 publicerade ACCORD-BP-studien [1] har sedan mer än ett år böljat en debatt om vilket blodtrycksmål som ska rekommenderas vid typ 2-diabetes.

Studien kunde inte påvisa någon skillnad i risk för primär kardiovaskulär huvudvariabel vid ett målvärde för systoliskt blodtryck <120 mm Hg jämfört med målvärdet <140 mm Hg – men väl för stroke, som var en sekundär effektvariabel. Dessutom var risken för svåra biverkningar (dödsfall och sjukhusinläggningar) nästan fördubblad i den intensivbehandlade gruppen. Effekten på stroke kan dock vara betydelsefull i befolkningar med relativt sett större strokerisk, tex i Kina och Japan, än i västvärlden.

Minst 250 000 patienter berörs

I början av 2011 presenterade American Diabetes Association (ADA) sina uppdaterade riktlinjer [2], där man höll kvar vid blodtrycksmålet <130/80 mm Hg, vilket funnits med i ett flertal internationella riktlinjer under senare år.

Man gjorde dock tillägget att detta rekommenderade mål skulle anpassas till individuella patientfaktorer och att det kunde tänkas vara såväl högre som lägre i relation till faktorer som diabetesduration, samsjuklighet och känslighet för läkemedelseffekter.

Detta var en förändring sedan motsvarande dokument utgavs 2010, och det kan sägas utgöra ett halvt steg närmare den standpunkt som förts fram av European Society of Hypertension (ESH) 2009 om ett blodtrycksmål för diabetiker väl under 140 mm Hg; detta

mål har dock inte närmare kunnat definieras i avsaknad av studier.

Nu har två betydelsefulla nya metaanalyser publicerats inom detta viktiga område, som enbart i vårt land berör minst 250 000 patienter med kombinationen behandlad hypertoni och diabetes.

Lämpligt målvärde 130–135 mm Hg

Den första metaanalysen kommer från USA och har publicerats i den aktade tidskriften *Circulation* [3].

En grupp med Franz Messerli som ansvarig har analyserat data från studier mellan 1965 och 2010 med minst 100 deltagande patienter med typ 2-diabetes eller nedsatt glukostolerans, där uppföljningstiden varit som kortast 1 år och där kardiovaskulära händelser registrerats. Totalt 13 randomiserade studier med sammanlagt 37 736 deltagare identifierades.

Intensifierad blodtrycks-sänkning med målvärde <135 mm Hg systoliskt blodtryck var associerad med 10 procents reduktion av total dödlighet, oddskvot (OR) 0,90 (95 procents konfidensintervall [KI]: 0,83–0,98), samt 17 procents reduktion av stroke, men med 20 procents ökning av allvarliga sidoeffekter. Ingen skillnad förelåg för utfallet i andra makro- eller mikrovaskulära (kardiella, renala och retinala) händelser vid en jämförelse med standardblodtrycks kontroll (systoliskt blodtryck <140 mm Hg). Ytterligare skärpt blodtrycks kontroll (≤ 130 mm Hg) var associerad med sänkt risk för stroke, men inte för andra händelser.

En sk metaregressionsanalys visade en kontinuerlig riskreduktion för stroke vid systoliskt blodtryck <120 mm Hg. Det fanns emellertid en 40-procentig risk för allvarliga sidoeffekter, utan ytterligare vinster, vid målvärdet <130 mm Hg.

Därför kunde författarna sammanfatta att evidensen för individer med typ 2-diabetes eller nedsatt glukostolerans pekar mot att ett målblodtryck

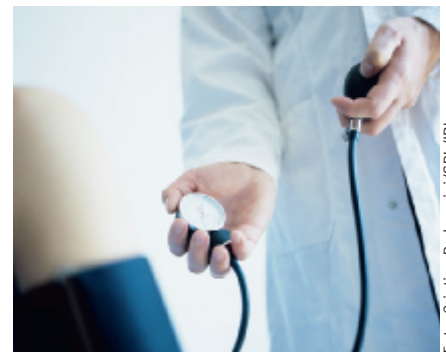


Foto: Cristina Pedrazzini/SPL/IBL

Målvärdet 130–135 mm Hg i systoliskt blodtryck vid behandling av typ 2-diabetes är en utmaning – över hälften av alla diabetiker har inte ens kommit under 140 mm Hg, visar färsk data från diabetesregistret.

mellan 130 och 135 mm Hg är acceptabelt för de flesta patienter.

Stroke, men inte hjärtinfarkt

Den andra metaanalysen, från en italiensk forskargrupp, utgick från en liknande frågeställning om blodtryckssänkande effekter hos patienter med typ 2-diabetes; analysen omfattade totalt 73 913 patienter (295 652 patientår under exponering), som deltagit i 31 randomiserade interventionsstudier [4].

Man fann att hypertoni behandling hos dessa patienter reducerade risken för stroke med 9 procent ($P=0,0059$) och för hjärtinfarkt med 11 procent ($P=0,0015$). Randomisering till mer intensiv blodtrycksbehandling innebar en reduktion av stroke med 31 procent, relativ risk (RR) 0,61 (95 procents KI: 0,48–0,79), medan däremot risken för hjärtin-

Sammanfat tat

Två nya metaanalyser ger belägg för att ökade vinster för prevention av stroke med intensifierad blodtrycks-sänkning vid typ 2-diabetes inte motsvaras av liknande vinster för prevention av koronara händelser och att kostnader och biverkningsrisk ökar. **Systoliskt blodtryck** mellan 130 och 135 mm Hg har därför föreslagits som målvärde, baserat på all nu tillgänglig evidens.

farkt inte kunde reduceras signifikant, OR 0,87 (95 procents KI: 0,74–1,02).

En metaregressionsanalys minskade risken för stroke med 13 procent (95 procents KI: 5–20; $P=0,002$) för varje 5 mm Hg reduktion av systoliskt blodtryck, och med 11,5 procent (95 procents KI: 5–17; $P<0,001$) för varje 2 mm Hg reduktion av diastoliskt blodtryck. Däremot minskade inte risken för hjärtinfarkt på motsvarande sätt vid samma blodtrycksreduktion (systoliskt blodtryck $P=0,79$; diastoliskt blodtryck $P=0,83$).

Man kunde konkludera att för dessa patienter minskade risken för stroke i relation till omfattningen av blodtrycksreduktionen, men att detta inte gällde för hjärtinfarkt.

Njursvikt ställer särskilda krav

Vad gäller då vid samtidig förekomst av njurpåverkan i form av mikroalbuminuri och njurfunktionsnedsättning (definierad via eGFR [estimerad glomerulär filtrationshastighet])? Man vet från observationella studier att förekomst av mikroalbuminuri är en viktig markör för ökad kardiovaskulär risk och att albuminuri är en uttalad riskmarkör för såväl kardiovaskulära händelser som njursvikt.

Dessa frågor diskuterades vid det 21:a mötet för ESH i Milano 18–20 juni 2011 av bla nefrologen George Bakris, ordförande i American Society of Hypertension (ASH). Han påpekade bristen på evidens från randomiserade studier för att finna blodtrycks målet men kom fram till att det inte finns anledning att gå under målvärdet 130 mm Hg systoliskt blodtryck vid ren mikroalbuminuri, medan lägre värden kan rekommenderas vid samtidig förekomst av albuminuri och njurfunktionsnedsättning (eGFR <60 ml/min) [5, 6].

Behandlingen bör individualiseras, eftersom en del av dessa patienter kan ha samtidig koronarsjukdom och ökad artärstyvhet och därmed vara känsliga för blodtrycksfall.

En utmaning för vården

Sammanfattningsvis kan man nu konstatera att målvärdet för systoliskt blodtryck kan anges till mellan 130 och 135 mm Hg för de flesta diabetiker, sannolikt lägre vid nyupptäckt diabetes hos de patienter som kan tolerera detta.

Några nya stora hypertoni studier med inklusion av stora grupper av patienter med diabetes finns tyvärr inte för närvarande, varför dessa slutsatser sannolikt kommer att gälla under många år framöver. Ur njurmedicinsk synvinkel är god blodtrycks kontroll av

stor betydelse; ännu saknas dock övertygande bevis för nytta av mer avancerad blodtryckssänkning vid enbart mikroalbuminuri, enligt ledande experter.

Huvudproblemet kvarstår dock att mer än hälften av alla diabetiker inte ens kommit under blodtrycks målet 140 mm Hg, vilket visats i en färsk studie med data från Nationella diabetesregistret (NDR) [7].

Detta är den stora utmaningen för vården, och ökade insatser bör vidtas för åtgärder, eftersom alla patienter med diabetes genomgår blodtrycksmätning minst en gång per år enligt svenska rekommendationer för behandling vid typ 2-diabetes (senast uppdaterade av Läkemedelsverket 2010 [8]). Dessutom bör försiktighet iaktas vid behandling av äldre och sköra patienter.

Läkemedel är i dag tämligen billiga vid användning av generika, som finns tillgängliga inom alla stora klasser av hypertoni läkemedel, men kliniska återbesök och provtagning kostar pengar.

24-timmars blodtrycksmätning är bra

Ökad användning av hembloodtrycksmätning och 24-timmars blodtrycksmätning kan vara att rekommendera, eftersom de bidrar till en mer fullständig bild av blodtrycks kontrollen vid diabetes.

Båda metoderna är evidensbaserade och lyfts fram både i SBU:s utredning om hypertoni för några år sedan och i gällande rekommendationer från ESH. Det finns numera god teknisk utrustning, som är kliniskt validerad och ekonomiskt prisvärd.

Framför allt hembloodtrycksmätning kan vara av extra stort värde genom att egenmätning av glukos redan förekommer och patienter därmed lär sig att följa sin egen sjukdom.

Men även för 24-timmars blodtrycksmätning är diabetiker en viktig patientgrupp, eftersom svårbedömbara blodtrycksreaktioner med inslag av ortostatism samt maskerad nattlig hypertoni ofta förekommer, vilket nyligen beskrivits av svenska forskare i CARDIPP-studien i Östergötland [9].

I denna studie kunde visas att 7,2 procent av samtliga patienter – och 30 procent av kliniskt normotensiva patienter – med diabetes hade tecken till maskerad nattlig hypertoni definierad som kliniskt blodtryck <130/80 mm Hg och nattligt ambulatoriskt blodtryck $\geq 120/70$ mm Hg. Detta tillstånd var även associerat med ökad pulsvågshastighet som tecken på artärstyvhet samt ökat centralt blodtryck. Bidragande or-

saker kan tänkas vara inslag av organskada eller störd nattsömn till följd av obstruktivt sömnapné syndrom.

Det finns således skäl att vidga användningen av 24-timmars blodtrycksmätning – framför allt hos patienter med diabetes, där organskada eller nattliga sömnstörningar misstänks, även om mottagningsblodtrycket förefaller normalt.

Diabetesprevalensen kommer att öka

Svensk diabetesvård står sig väl kvalitetsmässigt vid en internationell jämförelse, men det finns fortfarande en hel del att göra för att optimera riskfaktorkontrollen. Enligt en färsk analys av den globala diabetesprevalensen, publicerad i Lancet [10], hade Sverige 2008 en relativt modest förekomst, främst vad gäller kvinnor, och låg på den nedre delen av listan över alla länder.

I takt med en åldrande befolkning kommer dock diabetesprevalensen att öka och därmed behovet av anpassade målvärden och lämpliga metoder för riskfaktorkontroll för att motverka både över- och underbehandling.

Eftersom de flesta typ 2-diabetespatienter följs inom primärvården blir dessa frågor särskilt viktiga för allmänmedicinen.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har under de senaste åren deltagit i utbildningsaktiviteter i regi av flera läkemedelsföretag verksamma inom hypertoni- och diabetesområdet, i kliniska prövningar samt i flera referensgrupper.*

REFERENSER

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2011. Diabetes Care. 2011;34:S11–S61.
- Bangalore S, Kumar S, Lobbach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. Circulation. 2011;123:2799–810.
- Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73 913 patients. J Hypertens. 2011;29:1253–69.
- Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius B, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, Gudbjörnsdottir S. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes – Data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). Blood Press. Epub 15 juni 2011.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants. Lancet. 2011;378:31–40.