

Glukoskontroll är en strategi för kardiovaskulär prevention

Att hålla blodsockervärden i schack är i dag en attraktiv strategi för att minska risken för mikro- och makrovaskulära komplikationer hos patienter med diabetes (typ 1/typ 2) eller nedsatt glukostolerans. Evidensen för effekten skiftar dock.

PETER M NILSSON, professor, överläkare, Akutcentrum Peter.Nilsson@med.lu.se
MARGRÉT LEÓSDÓTTIR, dr med vet, specialistläkare i kardiologi, kranskärlskliniken; båda institutionen för kliniska veten-

skaper, Skånes universitets-sjukhus, Malmö
STIG ATTVALL, docent, överläkare, Diabetescentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Hyperglykemi är per definition en gemensam faktor vid alla former av diabetes, även om genesen kan skifta. Den moderna diabetesgenetiska forskningen antyder att framför allt gener som reglerar betacellens insulinsekretion är av betydelse för utveckling av typ 2-diabetes [1], men som regel krävs ett miljöinflytande i form av fetma, livsstilsproblem eller faktorer tidigt i livet för att hyperglykemin ska bli manifest [2]. Detta miljöinflytande leder ofta till nedsatt insulinkänslighet, som efter hand kan ge mer uttalad insulinresistens [3].

Moderna epidemiologiska studier har visat att hyperglykemi, mätt på olika sätt, kan predicera inte bara välkända mikro- och makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes, utan även total mortalitet och en rad andra medicinska tillstånd, även hos individer som inte har en diabetesdiagnos [4].

Stigande glukosvärden ingår i kluster av riskfaktorer

Detta ligger i linje med observationer av att stigande glukosvärden, antingen vid fasta eller efter stimulering, ingår i olika kluster av kardiovaskulära riskfaktorer, tex blodtrycksstegring, dyslipidemi och ökad tromboembolisk risk. I en färsk befolkningsstudie från Malmö kunde visas att denna riskfaktoransamling varierade med grad av glykemi, men även med kön och ålder (Figur 1 och 2) [5].

Detta innebär att riskökningen för kardiovaskulär sjukdom i relation till hyperglykemi kan medieras antingen av de riskfaktoransamlingar där glukosstegring ingår eller av negativa effekter av hyperglykemin i sig, ofta benämnd glukotoxicitet [6]. Denna är vanligen kopplad till en motsvarande lipotoxicitet med inlagring av triglyceridrika partiklar i lever och muskulatur associerad med insulinresistens.

Det kan även vara så att gemensamma faktorer finns för såväl hyperglykemi som riskfaktoransamling och ökad kardiovaskulär risk, inte minst under tidiga livsfaser på basis av mekanismer som är aktiva under fosterliv och tidig uppväxt [7].

En effekt av hyperglykemi och glukotoxicitet är att metaboliska rubbningar tenderar att förvärras i en självförstärkande process av betydelse för insulinfrisättning, insulinkänslig-

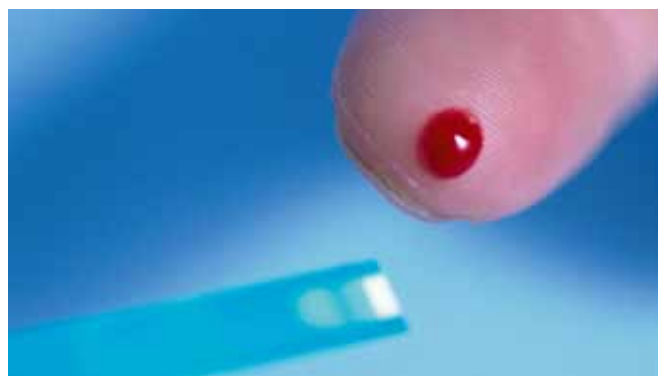


Foto: Cristina Pedrazzini/SPL/IBL

Glukoshalten i blod hänger ihop med risken för komplikationer hos personer med såväl typ 1- och typ 2-diabetes som förstadium till diabetes – behandling av hyperglykemi kan därför ha preventiv effekt.

het, perifert glukosupptag och lipidmetabolism. Detta är även associerat med ökad ansamling av glykerade proteiner, varav glykerat hemoglobin (HbA_{1c}) utgör en form och sk AGE-produkter (advanced glycation end products) en annan. Denna process är associerad med ökad stelhet i vävnader och har föreslagits utgöra en viktig delkomponent i tidigt biologiskt åldrande i allmänhet [8] och i tidigt kardiovaskulärt åldrande med tilltagande artärstyvhet i synnerhet [9].

Av dessa skäl har intresset ökat för möjligheten att via reduktion av hyperglykemi även kunna reducera kardiovaskulär risk. Ett flertal behandlingsstudier har presenterats under de senaste tjugo åren, men med skiftande resultat.

Mikro- och makrovaskulär effekt vid typ 1-diabetes

Data från framför allt den amerikanska DCCT-studien 1993 har gett belägg för att en mera intensifierad insulinbehandling leder till reducerade såväl mikrovaskulära (retinopati, nefropati, neuropati) som makrovaskulära komplikationer (hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död) vid typ 1-diabetes [10, 11]. Detta har påverkat värden av dessa patienter över hela världen och även inneburit förbättrad prognos i epidemiologiska studier under senare decennier [12].

Enligt data från det svenska nationella diabetesregistret

SAMMANFATTAT

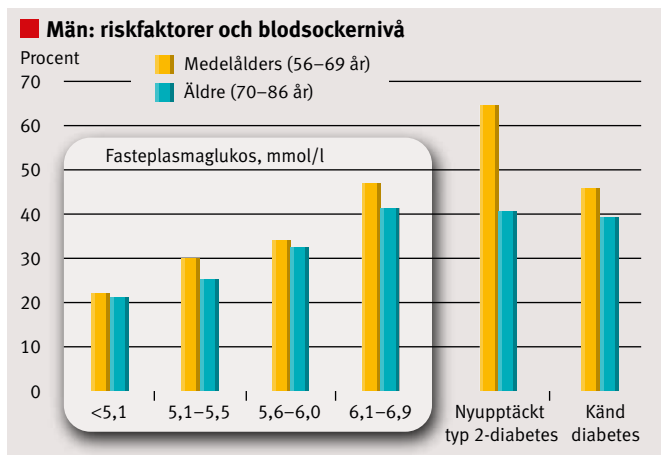
Hyperglykemi av varierande grad uppvisar samband med riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom och med ökad risk för mikro- och makrovaskulära komplikationer hos individer med diabetes och dess förstadium.

Det har varit svårt att i enskilda studier entydigt påvisa att glukoskontroll minskar risken för makrovaskulära komplikationer vid typ 2-

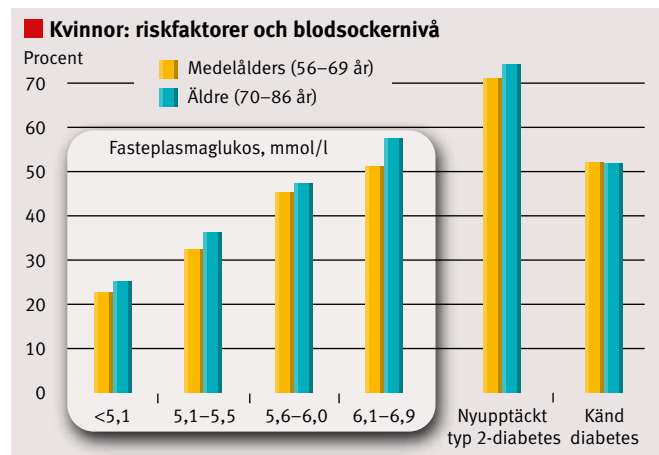
diabetes, medan flera metaanalyser antyder detta.

Mikrovaskulära komplikationer minskar som en direkt följd av en mer intensifierad glykemisk kontroll vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes.

Nya läkemedel med effekter på tex inkretinsystemet testas för närvarande i randomiserade studier med kardiovaskulära effektvariabler.



Figur 1. Andel (%) män i åldern 57–69 år respektive 70–86 år med tre eller fler av fem riskfaktorer (okontrollerat blodtryck, dyslipidemi, bukfetma, pågående rökning eller fysisk inaktivitet) i förhållande till blodsockernivå. Signifikansen för trend från den första gruppen (fasteplasmaglukos <5,1 mmol/l) till den femte (nyupptäckt diabetes) var $P < 0,0001$ för båda åldersgrupperna. Modifierad efter Leósdóttir et al [5].



Figur 2. Andel (%) kvinnor i åldern 57–69 år respektive 70–86 år med tre eller fler av fem riskfaktorer (okontrollerat blodtryck, dyslipidemi, bukfetma, pågående rökning eller fysisk inaktivitet) i förhållande till blodsockernivå. Signifikansen för trend från den första gruppen (fasteplasmaglukos <5,1 mmol/l) till den femte (nyupptäckt diabetes) var $P < 0,0001$ för båda åldersgrupperna. Modifierad efter Leósdóttir et al [5].

finns gynnsamma trender beskrivna för riskfaktorkontroll gällande blodtryck, lipider och glykemi [13], även om förbättringen av HbA_{1c} under senare år stagnerat. Från det nationella diabetesregistret har man nyligen även publicerat en riskalgoritm för individer med typ 1-diabetes som ska kunna användas i kliniken och där grad av hyperglykemi (HbA_{1c}) kan sättas i relation till andra kardiovaskulära riskfaktorer [14].

Baserat på data från det nationella diabetesregistret har man även visat att den observationella risken för hjärtsvikt var minskad vid bättre glykemisk långtidskontroll [15].

Svårt påvisa makrovaskulär effekt vid typ 2-diabetes

Den första stora moderna studien vad gäller behandling av hyperglykemi vid typ 2-diabetes var den brett upplagda studien UKPDS, som publicerades 1998 [16]. Huvudfyndet var att intensifierad kontroll av hyperglykemi hos individer med nyupptäckt typ 2-diabetes kunde reducera mikrovaskulära komplikationer men inte makrovaskulära, med undantag av positiva effekter av metformin på hjärtinfarkt och mortalitet hos en subgrupp med fetma [17]. Vid en långtidsuppföljning efter 10 år kunde man visa att positiva effekter var associerade med intensifierad glykemisk kontroll i hela gruppen som randomiserats till denna terapi [18].

Efter UKPDS har ett flertal studier publicerats med liknande målsättning, dvs att nedbringa kardiovaskulär risk via kontroll av hyperglykemi; framför allt ADVANCE-, ACCORD- och VADT-studierna [19-21]. I en annan studie, Pro-ACTIVE, användes en antidiabetesbehandling som allmän sekundärprevention jämförd med placebo och inte specifikt för kontroll av hyperglykemi [22]. De flesta deltagarna i dessa studier har varit äldre diabetiker med hög kardiovaskulär risk och känd hjärt-kärlsjukdom till skillnad från patienterna med nyupptäckt typ 2-diabetes som rekryterades till UKPDS.

»... åtgärder krävs även mot hyperlipidemi, hypertoni och ogynnsam livsstil i allmänhet för att uppnå bättre resultat.«

Sammantaget har var och en av dessa studier haft svårt att påvisa någon positiv preventiv effekt på primär kardiovaskulär utfallsvariabel. Ett flertal metaanalyser [23-25] och en SBU-rapport [26] har dock visat att man kan minska risken för icke-letal hjärtinfarkt, men inte för stroke eller total mortalitet, med intensifierad behandling av hyperglykemi. Eftersom denna potential finns, ökar även intresset för nya läkemedel inom området, och flera testas för närvarande i randomiserade interventionsstudier.

Osäkra fynd vid störd glukosmetabolism hos icke-diabetiker

Genom åren har det även tillkommit en rad studier där man med olika metoder försökt att reducera graden av hyperglykemi, framför allt hos individer med nedsatt glukostolerans (IGT; impaired glucose tolerance) efter diagnostik på basis av oral glukosbelastning. Dessa individer har således störd glukosmetabolism med förhöjda 2-timmarsblodsockervärden, men de har ännu inte nått de nivåer som medför att kriterier för typ 2-diabetes är uppfylla.

Några studier har varit rent icke-farmakologiska och baserats på råd om förbättrad livsstil med ökad fysisk aktivitet, bättre kost och viktreduktion. Bland de mest kända finns Diabetes prevention study (DPS) från Finland [27] och Diabetes preventive project (DPP) från USA [28]. I dessa IGT-studier har man kunnat påvisa en minskad progresstakt till manifest typ 2-diabetes med 58 procent under uppföljningsperioden. Dessa studier har dock som regel varit för små för att kunna visa på reduktion av kardiovaskulära händelser.

Ett undantag är en studie från Malmö från 1970-talet med ökad motion för en grupp män med nedsatt glukostolerans jämförd med en icke-randomiserad men väl matchad kontrollgrupp. Vid långtidsuppföljning kunde man visa gynnsamma effekter i form av icke-förhöjd mortalitet i interventionsgruppen jämfört med kontroller [29]. Det finns även en rad studier av läkemedel: metformin (DPP-studien) [28], rosiglitazon och ramipril (DREAM-studien, som inkluderade patienter med nedsatt glukostolerans eller förhöjt fasteglukos) [30] samt natiglinid och valsartan (NAVIGATOR-studien av patienter med nedsatt glukostolerans) [31].

I ingen av dessa studier har man dock kunnat påvisa någon

signifikant reduktion av kardiovaskulär risk. Detta kan tänkas ha berott på för kort studieduration, för små patientmaterial med svag statistisk styrka eller på att behandling för hyperglykemi inte i sig är tillräckligt: åtgärder krävs även mot hyperlipidemi, hypertoni och ogynnsam livsstil i allmänhet för att uppnå bättre resultat.

Nya läkemedel testas

Det finns i dag en rad randomiserade studier (cirka 15 stycken) som testar nya principer för behandling av hyperglykemi i relation till kardiovaskulär prevention, framför allt med nya inkretinbaserade diabetesläkemedel. Flera av dessa syftar till att ge såväl primär- som sekundärprevention (SAVOR [32], CAROLINA [33] och LEADER [34]), medan åtminstone en ny studie (TECOS) är inriktad på enbart sekundärprevention [35]. En viktig bakgrundsfaktor är att den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) numera kräver att nya diabetesläkemedel måste klarlägga evidens för effekter även på kardiovaskulära utfallsvariabler. Dessa studier är pågående och beräknas bli klara inom en femårsperiod, varav den första lär bli TECOS.

En motsvarande studie för att undersöka kardiovaskulär prevention med insulin glargin jämfört med standardbehandling är ORIGIN-studien, som nyligen publicerats [36]. Denna stora studie rekryterade individer med förhöjt fastglukos, nedsatt glukostolerans eller tidig typ 2-diabetes. Ingen signifikant tilläggs effekt sågs för kardiovaskulär prevention under 6,2 års uppföljning.

Även nya läkemedel för att öka glukosutsöndring i urin och därmed minska grad av hyperglykemi i plasma beräknas bli testade i liknande studier. Dessa benämns natrium-glukoskotransportör 2 (SGLT2)-hämmare och finns i några olika preparatversioner.

Glukoskontroll måste individualiseras

Mot denna bakgrund står det klart att behandling av hyperglykemi är väl dokumenterad för att förebygga mikrovaskulä-

ra komplikationer hos individer med såväl typ 1- som typ 2-diabetes. Det har däremot varit svårare att bevisa nyttan med sådan behandling för att förebygga makrovaskulära händelser, där dock resultat från framför allt studien UKPDS [16-18] och en rad metaanalyser [23-26] stödjer att det kan finnas en sådan effekt för att förebygga icke-letal hjärtinfarkt, men inte stroke.

Som slås fast i Läkemedelsverkets dokument om behandling av typ 2-diabetes från 2010 [37] och i ADA:s (American Diabetes Association) »Statement on treatment of diabetes« från 2012 [38], måste behandling av hyperglykemi individualiseras med ett HbA_{1c}-mål under 52 mmol/mol hos yngre nydebuterade patienter, men ett högre, kanske under 72 mmol/mol, hos äldre och kardiovaskulärt sköra patienter.

Tidigt tillägg av metformin vid nydebuterad typ 2-diabetes är numera en rekommendation i flera svenska landsting för att förebygga kardiovaskulär sjukdom genom flera olika gynnsamma effekter av detta läkemedel. Dessutom måste behandlingen syfta till kontroll av lipidrubbing, hypertoni och mikroalbuminuri samt strävan efter tobaksfrihet och ökad fysisk aktivitet – om målet är kardiovaskulär prevention.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har under 20 år deltagit i utbildningsaktiviteter i regi av flera läkemedelsföretag verksamma inom det kardiovaskulära området samt inom diabetes, i kliniska prövningar och i flera referensgrupper för läkemedel inom området. Dessutom har han anlitats av Läkemedelsverket, SBU och TLV för expertuppdrag. Margrét Leósdóttir har mottagit arvode från Pfizer, MSD och Bristol-Myers Squibb för föreläsningar/konsultuppdrag och har varit klinisk prövare för Sanofi-Aventis. Stig Attvall har under åren föreläst i samband med diabetesutbildningar anordnade av flertalet läkemedelsföretag verksamma inom diabetes.*

REFERENSER

- Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42:579-89.
- Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:2220-32.
- Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1989;321:337-43.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011;364:829-41. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011;364(13):1281.
- Leósdóttir M, Willenheimer R, Persson M, et al. The association between glucometabolic disturbances, traditional cardiovascular risk factors and self-rated health by age and gender: a cross-sectional analysis within the Malmö Preventive Project. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:118.
- Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med.* 2009;26:1185-92.
- Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia.* 2008;51:527-39.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005;353:2643-53.
- Polak JF, Backlund JY, Cleary PA, et al. DCCT/EDIC Research Group. Progression of carotid artery intima-media thickness during 12 years in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes.* 2011;60:607-13.
- Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, et al. Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register. Glycemic and risk factor control in type 1 diabetes: results from 13,612 patients in a national diabetes register. *Diabetes Care.* 2007;30:496-502.
- Lind M, Boucias I, Olsson M, et al. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet.* 2011;378:140-6.
- 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;352:837-53.
- 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;352:854-65.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.
- ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011;364:818-28.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, 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.
- SBU. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010. SBU-rapport nr 196.
- Eriksson KF, Lindgärde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia.* 1998;41:1010-6.
- Läkemedelsbehandling vid typ 2 diabetes. Uppsala: Läkemedelsverket; 2010. 2010;(21):1.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2012. *Diabetes Care.* 2012; 35 Suppl 1:S11-63.