

Kardiovaskulär prevention vid typ 2-diabetes med sikte på lipidsänkning

Det är statiner som gäller, visar FIELD



PETER BÅVENHOLM, docent, överläkare, akutmedicinska divisionen, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm; sedan artikelns tillkomst anställd på Novo Nordisk Scandinavia PBVN@novonordisk.com
STIG ATTVALL, docent, överläka-

re, diabetescentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska, Göteborg
PETER M NILSSON, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Det är väl känt att prevalensen av typ 2-diabetes ökar dramatiskt i stora delar av världen och i allt lägre åldrar [1]. I Sverige är ökningen inte lika dramatisk, men 3–4 procent av befolkningen uppskattas ha sjukdomen. Svårigheten att ge exakta siffror beror på att sjukdomen inte sällan debuterat långt innan diagnosen ställts.

Risken att utveckla kardiovaskulär sjukdom är flerfaldigt ökad hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med icke-diabetiker. Riskökningen ses i alla åldersgrupper och kvarstår efter varje stratifiering av kolesterolvärdet i blodet [2]. Idag belastas 6–7 procent av Sveriges hälso- och sjukvårdsbudget av kostnader för komplikationer, främst vaskulära, vid typ 2-diabetes [3].

Incitamenten att utveckla effektiva strategier för att förebygga komplikationer vid typ 2-diabetes är därför starka, främst vad gäller optimerad blodsockerkontroll, strikt blodtrycksreglering, rökstopp och lipidsänkande behandling.

Svensk förening för diabetologi har nyligen lagt ett förslag till nya riktlinjer för behandling av diabetes. Grunden för detta är ett förbättrat kunskapsläge och en ambition om anpassning till internationella riktlinjer. Socialstyrelsen, som har att fatta beslut, förväntas komma med förslag under 2006 eller 2007.

I denna översikt diskuteras möjligheten till kardiovaskulär prevention – med fokus på lipidreglering – vid typ 2-diabetes.

Idag finns betydande evidens för att behandling med statiner minskar, men långt ifrån eliminerar, risken för makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes [4]. En av flera tänkbara förklaringar kan vara att statiner sänker plasmanivån av främst LDL-kolesterol men endast marginellt (till skillnad från läkemedel ur fibratgruppen) påverkar HDL- och triglyceridnivåerna.

Den kliniska dokumentationen av fibraternas kardioprotektiva effekt vid diabetes har baserats på enbart subgruppsanalyser. Fibraterna har därför inte fått något större genomslag, trots

att ett flertal av studierna visat att de har klinisk effekt, framför allt hos diabetiker och individer med insulinresistens [5–7].

Många av oss har därför med förväntan sett fram emot resultaten från Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD); den första stora multinationella, randomiserade kontrollerade studien där effekt av fenofibrat på koronar morbiditet och mortalitet jämförts med placebo hos typ 2-diabetiker [8]. Studien presenterades på hjärtkongressen i Dallas, USA (AHA, American Heart Association) i november 2005.

Resultat från tidigare studier

Statin. Flertalet studier har visat att behandling med HMG-CoA-reduktashämmare (3-hydroxi-3-metylglutaryl-koenzym A) (statin) förebygger hjärt-kärlkomplikationer vid diabetes [9–11], dock inte alla [12–14]. I Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) [15], den första och enda primärpreventiva studien på enbart patienter med typ 2-diabetes, randomiserades 2 838 patienter med typ 2-diabetes och minst ytterligare en riskfaktor (hypertoni, rökning, nefropati eller retinopati) till behandling med antingen 10 mg atorvastatin dagligen eller placebo. Resultatet efter fyra års statinbehandling blev en 37-procentig minskning ($P < 0,001$) (absolut riskreduktion [ARR] 3,2 procent) i utfallet av den primära effektvariabeln (letal/icke-letal akut koronarsjukdom, koronar revaskularisering eller stroke). Strokeincidensen minskade med 48 procent (ARR 1,3 procent).

I en delstudie på 5 963 diabetiker i den stora Heart Protection Study (HPS) minskade 40 mg simvastatin dagligen incidensen av kardiovaskulära händelser (icke-letal hjärtinfarkt/död kopplad till koronarsjukdom, revaskularisering och stroke) med 22 procent ($P < 0,0001$) (ARR 4,9 procent).

Fibrat. Fibraterna verkar genom att påverka nukleära receptorer (PPAR α , peroxisom proliferator-aktiverad receptor alfa) och därigenom öka gentranskriptionen av viktiga proteiner i lipoproteinmetabolism, fibrinolytisk funktion och inflammation. Detta resulterar bl a i effektivare katabolism av triglyceridrika lipoproteiner och förbättrad lipidprofil, även stegring av HDL-kolesterol.

I den primärpreventiva Helsinki Heart Study [16], som totalt inkluderade 4 081 medelålders män, visades att gemfibrozil minskade den kardiovaskulära risken efter 5 års uppföljning med 34 procent ($P < 0,02$). I en subgrupp av 135 individer med typ 2-diabetes minskade gemfibrozil den kardiovaskulära risken med 68 procent, vilket inte blev signifikant ($P = 0,19$) eftersom för få diabetiker var med i studien. Bland de som initialt hade triglyceridnivåer $> 2,3$ mmol/l och LDL/HDL-kvot > 5 var effekten ännu större, 71 procent riskreduktion ($P < 0,005$).

I Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT) [17] studerades män med tidigare hjärt-kärlsjukdom och normalt plasma-LDL-kolesterol men lågt HDL-kolesterol. Studien vi-

SAMMANFATTAT

Dyslipidemi (normalt/lätt förhöjt LDL-kolesterol, måttligt förhöjda triglyceridnivåer och sänkt HDL-kolesterol) förekommer ofta vid typ 2-diabetes och anses öka risken för i första hand makrovaskulära komplikationer.

Hittills har främst statinbehandling dokumenterats vara

till klinisk nytta för denna patientgrupp.

I studien FIELD kunde ingen skillnad påvisas mellan fenofibrat och placebo vad gäller risken för letal och icke-letal hjärtinfarkt.

Statinbehandling kvarstår därför som rekommenderat förstahandsval för diabetiker.

TABELL I. Effekt av behandling på primär och sekundär utfallsvariabel (KI = konfidensintervall).

	Placebo, n=4 900 (procent)	Fenofibrat, n=4 895 (procent)	Hazard-kvot (95 % KI)	Log-rank, P
Typ av primär händelse				
<i>Koronar händelse</i>				
Letal hjärtinfarkt	93 (2 %)	110 (2 %)	1,19 (0,90–1,57)	0,22
Icke-letal hjärtinfarkt	207 (4 %)	158 (3 %)	0,76 (0,62–0,94)	0,010
Typ av sekundär händelse				
Kardiovaskulära händelser	683 (14 %)	612 (13 %)	0,89 (0,80–1,99)	0,035
Kardiovaskulär mortalitet	127 (3 %)	140 (3 %)	1,11 (0,87–1,41)	0,41
Totalmortalitet	323 (7 %)	356 (7 %)	1,11 (0,95–1,29)	0,18
Stroke	175 (4 %)	158 (3 %)	0,90 (0,73–1,12)	0,36
Koronar revaskularisering	364 (7 %)	290 (6 %)	0,79 (0,68–0,93)	0,003
All revaskularisering (koronarkärl, karotider, perifera kärl)	471 (10 %)	380 (8 %)	0,80 (0,70–0,92)	0,001

sade att behandling med gemfibrozil gav den bästa kardioprotektiva effekten hos individer med diabetes, framför allt vid hyperinsulinemi (insulinresistens) [6]. I en uppföljande analys visades att effekten var mest uttalad hos individer med insulinresistens, vare sig de hade diabetes eller ej [18]. Insulinresistens definierades som övre kvartilen för distributionen av HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), en algoritm baserad på fasteinsulin- och fasteglukosvärden [19]. Den relativa risken att drabbas av en ny kardiovaskulär händelse var 66 procent högre bland insulinresistenta diabetiker och 43 procent högre hos insulinresistenta icke-diabetiker än hos dem i VA-HIT som definierades som icke-insulinresistenta. Det intressanta med denna uppföljande analys var att skillnaden var väsentligen oberoende av plasmanivåer av HDL och triglycerider [18].

Resultaten stöds av data från en epidemiologisk studie som visat att hyperinsulinemi är en oberoende (av triglyceridnivån) prediktor för koronarsjukdom [20].

I den sekundärpreventiva studien Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) [7] har nyligen en subgruppsanalys omfattande 1 470 individer med metabolt syndrom visat att bezafibrat minskade risken för icke-letal hjärtinfarkt med 29 procent (P=0,009) och risken för hjärtdöd med 26 procent (gränssignifikant, P=0,056).

Utöver dokumentation på kliniska utfallsvariabler har flera studier också visat att fibrater kan minska progress av angiografiskt bedömbart koronar ateroskleros hos såväl icke-diabetiker [21] som diabetiker [22].

FIELD – design och resultat

FIELD-studien syftade till att undersöka huruvida 200 mg mikroniserat fenofibrat dagligen kunde förebygga hjärt-kärlhändelser hos 9 795 patienter med typ 2-diabetes, varav majoriteten (n=7 664) inte hade tidigare känd hjärt-kärlsjukdom. Studien var dubbelblind och placebokontrollerad och genomfördes på 63 olika centrum i Australien, Nya Zeeland och Finland. Studien var designad av en oberoende styrkommitté och delvis sponsrad av Health and Medical Research Council Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney, Australien. Huvudsponsor var Laboratoires Fournier SA, Dijon, Frankrike.

Screening och randomisering. Totalt screenades 13 900 patienter. Inklusionskravet var plasmakolesterolvärde mellan 3,0 och 6,5 mmol/l samt totalkolesterol/HDL-kolesterolkvot >4 eller plasmatriglyceridnivå mellan 1 och 5 mmol/l. Ur denna grupp påbörjade 10 553 patienter en aktiv inledningsperiod på totalt 16 veckor. Bortfallet under denna period var 7,4 procent (n=758). Totalt randomiserades 4 900 patienter till placebo och

4 895 till 200 mg mikroniserat fenofibrat dagligen, dvs 70,5 procent av den ursprungliga populationen gick vidare in i studien.

Resultat. Den genomsnittliga studieuppföljningstiden var drygt 5 år. Bortfallet under studien var mycket lågt, totalt endast 31 personer, lika fördelat mellan grupperna. Vid studiens slut hade 950 personer (19 procent) i placebogruppen och 954 (20 procent) i fenofibratgruppen avbrutit sin studiemedicinering, vilket motsvarar 11 respektive 10 procent räknat som ett genomsnitt över hela studieperioden.

Den primära effektvariabeln – antalet koronara händelser (letal och icke-letal hjärtinfarkt) – påverkades inte av fibrat. Som sekundär, prespecificerad sammantagen effektvariabel användes totala antalet hjärt-kärlhändelser (hjärt-kärldöd, hjärtinfarkt, stroke samt revaskularisering av koronarkärl och karotider). Analysen baserades på »intention to treat«.

Serumlipidprofil. I fenofibratgruppen var plasmanivåerna av totalkolesterol 12 procent lägre efter 4 månaders behandling, LDL-kolesterol var 11 procent lägre, triglycerider 29 procent lägre och HDL-kolesterol 5 procent högre än placebo gruppens värden. Dessa skillnader utjämnades successivt under studiens gång, främst beroende på att en större andel av patienterna i placebogruppen än i fenofibratgruppen även fick annan lipidsänkande behandling. Vid studiens slut hade 944 patienter i fenofibratgruppen och 1 776 patienter i placebogruppen fått tilläggsbehandling med annan lipidsänkare (nästan uteslutande statiner). Räknat på ett genomsnitt över hela studietiden betyder det att 8 procent av patienterna i fenofibratgruppen hade annan lipidsänkande behandling, 17 procent i placebogruppen.

Kliniska händelser. Någon signifikant skillnad mellan grupperna i utfallet av den primära effektvariabeln kunde inte påvisas (Tabell I). Totalt drabbades 5,9 procent (n=288) i placebogruppen och 5,2 procent (n=256) i behandlingsgruppen av letal eller icke-letal hjärtinfarkt (hazard-kvot [HR] 0,89; 95 procent konfidensintervall [KI] 0,75–1,05; P=0,16). Om det totala antalet koronara händelser som redovisas i artikeln summeras blir siffran 300 i placebogruppen (inte 288) och 268 (inte 256) i fenofibratgruppen. Direkta felaktigheter i artikeln således! Den relativa riskreduktionen (RRR) för icke-letal hjärtinfarkt var 24 procent (KI 0,62–0,94; P=0,010) i fenofibratarmen, vilket motsvarar ARR på 1,4 procent, dvs 70 patienter måste behandlas under 5 års tid för att förebygga en eller flera hjärtinfarkter hos en patient behandlad med fenofibrat. Den relativa risken (RR) för akut hjärtdöd ökade däremot med 19 procent (KI 0,90–1,57; P=0,22).

Den sekundära utfallsvariabeln skilde sig däremot signifikant mellan grupperna. I fenofibratarmen registrerades totalt

»En livsstil som befrämjar regelbunden fysisk aktivitet (gärna promenader varje dag), rökstopp och vid behov kostomläggning måste utgöra grunden för all intervention för individer som befinner sig i riskzonen för diabetes eller som redan har utvecklat tillståndet.«

612 händelser (13 procent) mot 683 händelser (14 procent) i placeboarmen (HR 0,89; KI 0,80–0,99; $P=0,035$), vilket inkluderade 21 procent RRR i koronar revaskularisering (KI 0,68–0,93; $P=0,003$) och 21 procent RRR i totala antalet revaskulariseringar (koronarkärl, karotider och benartär) (KI 0,70–0,90; $P=0,001$). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan grupperna vad gäller hjärt-kärl- eller totalmortalitet, inte heller för incidens av stroke. Totalt avled 323 personer (7 procent) i placebogruppen och 356 (7 procent) i fenofibratgruppen; motsvarande siffror för kardiovaskulär död var 127 (3 procent) respektive 140 (3 procent).

Säkerhetsdata. Totalt 0,8 procent av patienterna i fenofibratgruppen fick en allvarlig klinisk komplikation ($n=38$) under studiens gång; motsvarande siffra i placebogruppen var 0,5 procent ($n=24$). Några säkerhetsdata har inte presenterats för den subgrupp som fick kombinationsbehandling med statin och fibrat. Någon signifikant skillnad vad gäller lever- eller njurpåverkan fanns inte mellan grupperna. Tre patienter i fenofibratgruppen fick rabdomyolys, en patient i placebogruppen. I samtliga fall var symtomen reversibla. Ingen av dessa patienter stod på samtidig statinbehandling. Risken för pankreatit var ökad inom fenofibratgruppen ($n=40$ [0,8 procent] vs 23 [0,5 procent]; $P=0,031$), liksom för lungembolism ($n=53$ [1 procent] vs 32 [0,7 procent]; $P=0,022$).

Kommentar till FIELD

FIELD planerades och genomfördes för att klarlägga huruvida behandling med 200 mg mikroniserat fenofibrat dagligen är säker och förebygger dödlig eller icke-dödlig hjärtinfarkt hos individer med typ 2-diabetes. Någon liknande kombinerad primär- och sekundärpreventiv studie av lipidsänkning specifik på typ 2-diabetiker har inte tidigare genomförts. Studiens resultat kan förväntas få stor betydelse för hur vi framöver kommer att förhålla oss till behandling med fibrater. Studiens design och genomförande var genomgående av hög kvalitet; såväl tolkning som bedömning av resultaten står därför på fast grund.

FIELD misslyckades med att visa någon effekt av fenofibratbehandling på dödlig/icke-dödlig hjärtinfarkt (primär effektvariabel), även om en signifikant minskning av totala antalet kardiovaskulära händelser noterades (sekundär utfallsvariabel; $P=0,035$). I fenofibratgruppen sågs dels signifikant ökning i incidens av pankreatit och lungembolism, dels icke-signifika öknings i koronar hjärt död (RR 19 procent), kardiovaskulär död (RR 11 procent) och totalmortalitet (RR 11 procent).

Slutsatsen är således att behandling med fenofibrat inte kan rekommenderas till patienter med typ 2-diabetes.

Trots att statinernas övertygande kardioprotektiva effektivitet även vid typ 2-diabetes demonstrerats i tidigare studier [1, 15, 23], har det funnits ett legitimt intresse av att undersöka om fibrater ger lika bra, eller möjligen ännu bättre, preventiv effekt. Den karakteristiska dyslipidemin med förhöjda plasmanivåer av små, täta LDL-partiklar, måttlig hypertriglyceridemi och sänkt HDL-kolesterol hos patienter med typ 2-diabetes gör att behandling med fibrater framstår som ett logiskt behandlingsalternativ. Till grund för detta resonemang ligger också resultaten från flera stora, populationsbaserade epidemiologiska

studier, som visar att förhöjda plasmatriglyceridnivåer vid diabetes (även hos icke-diabetiker med insulinresistens) tillsammans med lågt HDL-kolesterol och ökat antal små aterosgena LDL-partiklar ökar den kardiovaskulära risken [20, 24].

I FIELD var den absoluta skillnaden i lipidnivåerna mellan grupperna vid studiens slut mycket måttlig; LDL- och triglyceridnivåerna sänktes med 5,8 procent respektive 21,9 procent och HDL-kolesterol ökade med endast 1,2 procent. Författarna har dragit slutsatsen att ökad förskrivning av statiner i placebogruppen bidragit till att gruppskillnaderna inte blev större, vilket förefaller rimligt. Till grund för beräkningarna av statistisk styrka i studiens design förutspåddes att den genomsnittliga statinanvändningen i placebogruppen över hela studietiden skulle vara 16 procent mot 7 procent i fenofibratgruppen (utfallet blev 17 procent vs 8 procent). Både statiner och fibrater kalkylerades ge en 27-procentig RRR för hjärt-kärlhändelser, det verkliga utfallet blev 15–19 procent RRR för fenofibrat och 26–49 procent RRR för statin.

Detta felaktiga antagande har i praktiken lett till att studien underdimensionerats och därmed bidragit till att man misslyckats med att infria den primära utgångshypotesen. Vilken är då förklaringen till att den kliniska nyttan av fenofibrat överskattades i utgångsberäkningarna?

I FIELD har rapporterats att cirka 38 procent av patienterna initialt uppfyllde kriterierna för dyslipidemi. Vid jämförelse med de diabetiker som inkluderades i VA-HIT [6] var HDL-kolesterolnivån i blodet 28 procent högre och triglyceridnivån 7 procent lägre bland deltagarna i FIELD. Följaktligen var prevalensen av dyslipidemi (definierat som HDL <1,03 mmol/l för män, <1,29 mmol/l för kvinnor och triglycerider >1,7 mmol/l för bägge könen) också betydligt lägre i FIELD än i VA-HIT.

Det finns således anledning att tro att prevalensen av dyslipidemi i FIELD-populationen överskattades när beräkningarna för statistisk styrka gjordes och att fenofibrats lipidmodulerande effekter därmed överskattades. Detta kan i sin tur ha bidragit till att den förväntade kliniska nyttan av läkemedlet blev mindre än väntat. Det vore intressant att få se en subgruppsanalys av individer med dyslipidemi; möjligen blir då effekten på lipider och det kliniska utfallet annorlunda.

I en nyligen publicerad k post hoc-analys från BIP-studien visades att den sekundärpreventiva effekten av bezafibrat på hjärtinfarkt var mest uttalad hos individer med metabolt syndrom [7], vilket inte var fallet i FIELD (där metabolt syndrom definierats enligt kriterier från National Cholesterol Education Program [NCEP] Adult Treatment Panel [ATP III]). Tyvärr redovisades inte hur stor andel av deltagarna i FIELD som hade metabolt syndrom. Kanske har prevalensen även här överskattats?

Optimal vaskulär preventiv strategi vid typ 2-diabetes

Typ 2-diabetes karakteriseras av kronisk hyperglykemi och rubbningar i såväl lipidomsättning (dyslipidemi) som hemostasfunktion (trombocytaktivering och prokoagulation). Det är därför naturligt att farmakologiska behandlingsinsatser också riktas åt det hållet.

Sjukdomen utvecklas på basis av stillasittande livsföring och för högt energiintag, vilket resulterar i bl a övervikt, insulinresistens och rubbningar i glukoshomöostasen. Hos predisponerade individer – hit räknas framför allt de som har diabeteshereditet och låg födelsevikt (<3 000 g) – ökar risken exponentiellt tillsammans med modifierbara riskfaktorer. Exempelvis löper en individ som röker >25 cigaretter dagligen nästan tre gånger så hög risk att utveckla diabetes som en icke-rökare [25]. Om samma individ dessutom har hereditet för diabetes är riskökningen nästan niofaldig. En livsstil som befrämjar regelbunden fysisk aktivitet (gärna promenader varje dag), rökstopp och

vid behov kostomläggning måste utgöra grunden för all intervention för individer som befinner sig i riskzonen för diabetes eller som redan har utvecklat tillståndet.

Värdet av att korrigera hyperglykemin (mätt som HbA_{1c}) är oomtvistat när det gäller att förebygga mikrovaskulära komplikationer (retinopati, neuropati, nefropati) vid typ 2-diabetes [26]. Resultaten har emellertid inte varit lika övertygande när det gäller prevention av makrovaskulära komplikationer. En tänkbar förklaring kan vara att man i de flesta studier inte specifikt studerat effekten av att sänka den postprandiella (efter måltid) blodglukosnivån, trots att flera stora epidemiologiska studier har visat att postprandiell hyperglykemi predicerar kardiovaskulär sjukdom bättre än fasteglukos (eller HbA_{1c}) hos såväl diabetiker [27] som individer utan känd diabetes [28-31].

Resultaten från de behandlingsstudier som specifikt adresserat postprandiell hyperglykemi inger dock förhoppningar om att också makrovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes effektivt kan förebyggas [32, 33]. Nya kontrollerade interventionsstudier inom detta område behövs dock innan några säkra slutsatser kan dras. På senare tid har alltmer uppmärksamats att risken för både mikro- och makrovaskulära komplikationer ökar vid HbA_{1c}-nivåer mellan 5 och 6 procent.

Detta har föranlett bl a Svensk förening för diabetologi att föreslå Socialstyrelsen ett utredningsarbete som grund för nya riktlinjer för behandling av diabetes. I avvaktan på dessa förslår Svensk förening för diabetologi nya nationella behandlingsmål som inkluderar HbA_{1c} <5-6 procent beroende på dia-

betesduration, fasteplasmaglukos <6 mmol/l och postprandiellt plasmaglukos <8,0 mmol/l för typ 2-diabetiker.

Detta paradigmskifte i synen på blodglukoskontroll kräver effektiva läkemedel, även insulin, som tillåter aggressiv blodsockerkontroll utan att öka risken för hypoglykemier. Det är viktigt att vi får ökad kunskap om hur sådan behandlingsstrategi fungerar för den enskilde patient som t ex lägger om livsstil och börjar motionera regelbundet, eller för äldre, ofta multistjuka patienter. Individuella hänsyn blir relevanta för behandlingsmålet.

Om denna nyare och modernare syn på optimal diabetesbehandling skall kunna implementeras måste resurser i form av tid och utbildning avsättas för primärvården – annars riskerar vi bakslag. Framtiden får utvisa om aggressivare behandlingsstrategi ytterligare kan reducera risken för vaskulära komplikationer utan att försämra patientens livskvalitet (risk för hypoglykemier). Som en bonus sjunker sannolikt sjukvårdens totala kostnad för typ 2-diabetes, och hälsoekonomisk utvärdering behövs.

Blodtrycksmålet på <130/80 mm Hg kräver multifarmaci med synergistiska och komplementära läkemedel, t ex ACE-hämmare + lågdos tiazid eller ACE-hämmare + kalciumantagonist typ amlodipin. Betablockerare kan med fördel ges till patienter som har tecken på koronarsjukdom. Lågdos acetylsalicylsyra rekommenderas brett till diabetiker som inte uppvisar kontraindikationer. Även för denna behandling bör dock absolut kardiovaskulär risk vara vägledande vid förskrivning. Vid låg absolut risk står inte vinsten i proportion till eventuella biverk-

ningar. En riskvärdering kan göras med instrumentet UKPDS Risk Engine (UKPDS = UK Prospective Diabetes Study) [34].

Värdet av kombinationsbehandling klarnar i framtiden

Korrigerig av lipidrubbnings är en säker och effektiv strategi för att minska kardiovaskulära komplikationer vid typ 2-diabetes och bör erbjudas alla där kontraindikationer saknas. Nationella diabetesregistret visar dock att endast cirka 40 procent av alla typ 2-diabetiker fick lipidsänkande behandling år 2004.

Enligt resultaten från FIELD bör alltså statiner även fortsatt vara förstahandsalternativet för individer med typ 2-diabetes. Frågan om huruvida fenofibrat kan ges i kombination med statin eller inte klarnar år 2010 när resultat från ACCORD-studien (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) presenteras, se <<http://www.accordtrial.org/public/purpose.cfm>>. I en europeisk konsensusrapport rekommenderas kombinationsbehandling med statin och nikotinsyra – en potent HDL-höjare – till patienter med diabetes och metabolt syndrom [35].

Det finns anledning att återkomma till denna fråga framöver.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(2):434-44.
2. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987;317(20):1237-45.
3. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Nelson DB, Elam MB, Schaefer EJ, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162(22):2597-604.
4. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Tanne D, Boyko V, Behar S. Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1154-60.
5. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.
6. Pyöralä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care*. 1997;20(4):614-20.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9374):2005-16.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*. 2002;288(23):2998-3007.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
10. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Frick MH. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care*. 1992;15(7):820-5.
11. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(6):410-8.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
13. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmelch H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996;39(12):1577-83.