

Publicerad enbart på lakartidningen.se

7 juni 2008

Intensiv glykemisk kontroll skyddar diabetiker mot njursjukdom

BJÖRN RAMEL, WEBBCHEF

Intensiv blodsockerkontroll minskar risken för nefropati, men inte för hjärt-kärlsjukdom. Det framgår av världens kanske största diabetesstudie, ADVANCE, som just presenterats i USA. Enligt en annan studie, ACCORD, ökar däremot en liknande strategi den totala dödligheten bland diabetiker.

Vid en välbesökt presskonferens vid Moscone Center i San Francisco framlades de senaste rönen från ADVANCE-studien (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation).

– Resultaten demonstrerar tydligt att intensiv blodsockerkontroll, så som de flesta kliniska riktlinjer rekommenderar, har en viktig roll i preventionen av njurkomplikationer vid typ 2-diabetes, sade Anushka Patel, direktör för den kardiovaskulära divisionen vid George Institute for International Health i Australien och en av ADVANCE-studiens författare.

Studien var fredagens stora dragplåster på American Diabetes Associations (ADA) årsmöte i San Francisco. Ett möte som lockar runt 15 000 deltagare från hela världen och gör det svårt att uppbringa lediga rum på stadens hotell.

Intresset för ADVANCE-studien stegrades redan i februari när ACCORD-studien, som också utvärderat effekten av intensiv blodsockersänkande behandling, delvis avbröts av säkerhetsskäl (se tidigare artikel i LT). En ökad dödlighet sågs bland de intensivbehandlade patienterna.

Tidigare studier har visat ett samband mellan hyperglykemi och kardiovaskulär risk, men bevisen för att en sänkning av blodsockret faktiskt reducerar denna risk är inte entydiga. Denna omständighet utgör en gemensam bakgrund för de båda studierna: Hur stora är de kliniska fördelarna av att sänka blodsockernivåerna? Mer specifikt var ADVANCE designad för att bedöma effekten av att sänka HbA1c till 6,5 procent (5,5 procent med svensk mono-S-metod) på vaskulär sjuklighet.

Interventionsstudien baseras på 11 140 patienter från 214 centra i 20 olika länder i Nordamerika, Europa och Asien bland annat. Patienterna hade haft typ 2-diabetes i runt åtta år, var i genomsnitt 66 år och drygt 30 pro-

cent hade tidigare drabbats av en makrovaskulär händelse som hjärtinfarkt eller stroke. HbA1c vid studiens start var i genomsnitt 7,5 procent, över 90 procent tog någon peroral diabetesmedicin, och BMI var i genomsnitt 28.

Patienterna randomiserades till endera perindopril och indapamid (ACE-hämmare respektive diuretikum) eller placebo, och till intensiv- eller standardbehandling av blodsockernivån. Samtliga intensivbehandlade fick gliklazid, ett sulfonylureapreparat, och i mån av behov tillägg av andra perorala antidiabetika eller insulin.

Efter fem år var HbA1c i genomsnitt 6,5 procent bland intensivbehandlade och 7,3 procent i standardgruppen. Intensivbehandling reducerade det primära utfallsmålet, en kombination av stora mikro- och makrovaskulära händelser (18,1 vs 20,0 procent, riskkvot 0,90; 95 procent, konfidensintervall 0,82–0,98; $P=0,01$), liksom mikrovaskulära händelser (9,4 vs 10,9 procent, riskkvot 0,86, 95 procent konfidensintervall 0,77–0,97; $P=0,01$). Orsaken till detta var i huvudsak att den relativa risken för ny eller förvärrad nefropati reducerades med 21 procent. Någon signifikant skillnad avseende makrovaskulära händelser (kardiovaskulär död, icke-fetal hjärtinfarkt eller icke-fetal stroke) eller retinopati sågs inte. Däremot var den årliga och samlade frekvensen av makrovaskulära händelser lägre än förväntat, 2,2 procent mot 3,0 procent. Enligt författarna kan detta bero på ökad användning av statiner, hypertoni- och blodförtunnande medel.

Forskarna påpekar att den njurskyddande effekten är viktig eftersom störning i njurfunktionen är associerad med framtida risk för makrovaskulära händelser, terminal njursvikt och död bland patienter med typ 2-diabetes.

Intensivbehandling var kopplad till ökad risk för hypoglykemi och ökad frekvens av sjukhusvård jämfört med standardbehandling, men forskarna betecknar inciden-

sen som låg.

Är resultaten en besvikelse eller positiva? Det var något som diskuterades i korridorerna på ADA-mötet efter presentationen.

– Visst orsakade resultaten lite besvikelse eftersom ingen effekt sågs på den kardiovaskulära dödligheten. Å andra sidan tycker jag nog att resultaten är positiva. Dels visar de på en njurskyddande effekt av att sänka blodsockret ytterligare, dels visar de att detta inte är farligt, vilket är väsentligt med tanke på den turbulens som uppstod på ACCORD-studien, säger Claes-Göran Östenson, professor vid Karolinska Universitetssjukhuset Solna, sektionen för endokrinologi.

– För svenskt vidkommande tycker jag att resultaten visar att de målvärden som vi har för HbA1c är riktiga.

Stephane MacMahon, en av ADVANCE-studiens ledare från George Institute for International Health, sade följande apropå den uteblivna effekten på makrovaskulär sjuklighet.

– Om det finns någon effekt av glukoskontroll med nuvarande läkemedel på hjärtattacker, så kommer den att vara liten. Därför är huvudbudskapet när det gäller hjärtattacker och stroke att diabetespatienter behöver kontrollera samtliga riskfaktorer, inklusive blodtryck och kolesterol.

Redan i höstas visade en annan del av ADVANCE-studien att skärpt blodtryckskontroll lönar sig hos alla typ 2-diabetiker – oberoende av baslinjebloodtrycket – och att även totalmortaliteten kan minskas.

Den aktuella delen av ADVANCE-studien publicerades på New England Journal Medicines webbplats den 6 juni tillsammans med ACCORD-studien. I den senare noteras en ökad dödlighet bland dem som intensivbehandlats för att uppnå HbA1c-målet 5,0 procent (enligt svensk mono-S-standard) efter 3,5 år, jämfört med kontrollgruppens mål för HbA1c 6,0–7,0 procent.

REFERENS

Members of the writing committee of the ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72. <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0802987>