

Stor studie ger hopp om bättre kontroll av typ 2-diabetes

Drygt 20 år efter studiestart föreligger huvudresultaten av United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [1-3], vilka refereras av Peter Nilsson och medarbetare i Läkartidningen 45/98. Målet för studien var att fastställa om intensiv glukoskontroll från debuten av typ 2-diabetes påverkade makro- och mikrovaskulära komplikationer.

UKPDS påbörjade också 1987 en randomiserad delstudie av intensiv respektive mindre intensiv behandling av blodtrycket, i vilken dessutom ACE-hämmaren captopril jämfördes med den selektiva betareceptorblockeraren atenolol.

Inför utvärderingen av resultaten i UKPDS förtjänar det dock att påpekas att de svenska nationella riktlinjerna för diabetes redan fastställt ambitiösa mål för glukos- och blodtryckskontroll som enbart i detaljer avviker från dem i de intensivbehandlade grupperna i UKPDS-studien

Uppföljning om fem år

UKPDS uppnådde en skillnad på 0,9 procent i hemoglobin A1c mellan intensivgrupp och konventionellt behandlad grupp, vilket resulterade i skillnader i ett sammansatt mått av 14 diabetesrelaterade komplikationer till förmån för intensivgruppen. Tyvärr påverkades dock varken kardiovaskulär eller total dödlighet signifikant.

Uppföljning om ytterligare fem år kommer att visa om signifikanta positi-

va effekter kan påvisas efter en längre tid. Även om positiva effekter ej kunnat visas ännu kan man dock avfärda misstanken om att antidiabetisk behandling med sulfonureider respektive insulin leder till ökad kardiovaskulär morbiditet respektive bidrar till utveckling av ateroskleros. Sådana misstankar har tidigare framförts från bl a den amerikanska UGDP-studien [4].

Sänkningen av diabetesrelaterade komplikationer i UKPDS var den förväntade, mot bakgrund av att skillnaden i HbA1c mellan kontroll- respektive intensivgrupp var mindre än hälften jämfört med den i Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), där typ 1-diabetes studerades [5].

Belyser ett huvudproblem

Resultaten från UKPDS belyser mycket tydligt ett av huvudproblemen vid typ 2-diabetes, nämligen att glukoskontrollen oberoende av behandling försämras under hela uppföljningstiden. Detta ger också problem när man skall dra slutsatser på basis av studieresultaten. När en viss glukosnivå (eller blodtrycksnivå) sätts som mål kommer de flesta patienter att behandlas med flera läkemedel efter ett visst antal år, varför grupperna kommer att likna varandra när det gäller val av farmaka.

En subgrupp av överviktiga patienter (kroppsmasseindex BMI $31,6 \pm 4,8$) erhöill metformin [2]. Trots likvärdig glukoskontroll påvisades i denna mindre grupp såväl signifikant lägre diabetesrelaterad sjuklighet och dödlighet som signifikant lägre total dödlighet än vid konventionell behandling. Däremot fann man något oväntat att kombinationen av sulfonureider och metformin var associerad med en ökad dödlighet i diabetesrelaterad sjukdom.

Innan resultaten av UKPDS används som argument för val av specifika läkemedel finns det anledning till eftertanke tills studieresultaten har analyserats mera i detalj. De tydliga resultaten av behandling med metformin, som är rik-

tad mot insulinresistensen, vid typ 2-diabetes med samtidig kraftig övervikt kommer säkert att på sikt påverka valet av förstahandsmedel för denna specifika kategori.

Den ökade dödligheten vid kombinationsbehandling med metformin och sulfonureider är ett självklart observandum, som fordrar ytterligare analys innan slutgiltig ställning tas till sådan behandling. Sådana studier pågår för närvarande.

Unik blodtrycksstudie

Blodtrycksstudien är unik, eftersom den till skillnad från de flesta tidigare studier ej utgör en subgruppsanalys av en större studie [3]. Den startade 1987 på patienter ingående i UKPDS, dvs individer med cirka tre års diabetesduration och därmed högre risk för aterosklerotisk sjukdom, vilket kan ha bidragit till de tydligare resultaten.

Antalet diabetesrelaterade dödsfall och slaganfall minskade signifikant, medan ej signifikanta trender noterades för hjärtinfarkt och totalmortalitet. Det fanns ingen skillnad mellan atenolol och captopril vad avser effekt. Flera patienter avbröt behandlingen med betablockerare, vikten ökade och intensiva antidiabetisk behandling blev följden. Detta påverkade dock ej utfallet jämfört med captopril.

Det viktigaste resultatet är att strikt blodtryckskontroll med ett mål <150 mm Hg/ <85 mmHg i den intensivbehandlade gruppen (där medelblodtrycket var $144/82$ mmHg jämfört med $154/87$ mmHg i kontrollgrupperna) lönade sig för patienter med typ 2-diabetes. 60 procent respektive 29 procent krävde $\geq$ två respektive $\geq$ tre läkemedel. Det innebär att blodtrycksregleringen i sig snarare än valet av ett specifikt läkemedel som förstahandspreparat bestämmer utfallet.

En slutsats blir att eventuella för- och nackdelar med olika farmaka får mindre betydelse vid kombinationsterapi, samtidigt som det behövs läkeme-

Författare

CHRISTIAN BERNE
universitetslektor, docent, institutionen för medicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala

ULF SMITH
professor, överläkare, institutionen för invärtesmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

delsalternativ för patienter som ej tolererar vissa farmaka om blodtrycksmålen skall uppnås. En tredjedel av patienterna i atenololgruppen kvarstod t ex ej på läkemedlet vid studiens slut.

Hur förändra vården?

Även om de svenska nationella riktlinjerna för diabetes redan har ambitiösa mål för glukos- och blodtryckskontroll liknande dem i intensivgruppen i UKPDS, är frågan i vad mån målen och inriktningen av vården för patienter med typ 2-diabetes måste förändras.

Viktigast i UKPDS är att studien eliminerat mycket av tveksamheterna om vad man kan vinna på förbättrad glukoskontroll och blodtrycksbehandling vid typ 2-diabetes. UKPDS har i en stor randomiserad studie givit klart stöd åt de ambitiösa mål för kontroll av diabetes som vi har i Sverige idag. Med tanke på sjukdomens progressiva natur har det varit lätt att förtvivla och inta en »låt gå»-attityd. Det kan man inte göra med dessa resultat i ryggen.

Det finns dock anledning till viss eftertanke: det bör påpekas att UKPDS är baserad på en selekterad grupp av yngre patienter med typ 2-diabetes, varför resultaten ej är omedelbart översättbara till patienter vars sjukdom debuterar efter 65 års ålder eller, för metformins del, har en lindrigare form av övervikt. Man talar idag alltmer om patientrelaterade utfallsmått, där t ex förändringar såväl i livskvalitet som i hypoglykemifrekvens ställs mot utfall som har störst betydelse för den enskilde individen, dvs invaliditet och död. Det är en diskussion som bör föras när det gäller slutsatser av både DCCT och UKPDS.

De tydliga resultat som erhållits vid sänkning av blodtryck jämfört med sänkning av blodglukos kan tyckas gesken av att den förra åtgärden är viktigast vid typ 2-diabetes. Det vore dock förhastat att i dagsläget dra en sådan slutsats. Patienter med både hypertoni och diabetes löper större risk för ogynnsamma utfall, något som ytterligare

Vi har nu sedan början av september 1998 haft tillgång till en begränsad del av resultaten från UKPDS. En så komplex studie kräver analys och eftertanke innan resultaten kan översättas i behandlingsmål och förändrad terapi. Man kan ändå nu dra slutsatsen att en kraftfull behandling vid typ 2-diabetes, vad gäller både glukoskontroll och blodtryck, är nödvändig för att minska riskerna för mikro- och makrovaskulär sjukdom.

späds på av ökad förekomst av lipid-rubbningar och mikroalbuminuri.

Hypertonigruppen, som hade längre diabetesduration, representerar därför i ännu högre grad en högriskgrupp hos vilken man också kan förvänta sig tydligare resultat av behandlingen. Ytterligare analyser av UKPDS är dock att vänta där de kombinerade effekterna av normalisering av glukos och blodtryck understryks.

Analys och eftertanke

Vi har nu sedan början av september 1998 haft tillgång till en begränsad del av resultaten från UKPDS. En så komplex studie kräver analys och eftertanke innan resultaten kan översättas i behandlingsmål och förändrad terapi. Man kan ändå nu dra slutsatsen att en kraftfull behandling vid typ 2-diabetes, vad gäller både glukoskontroll och blodtryck, är nödvändig för att minska riskerna för mikro- och makrovaskulär sjukdom.

Ytterligare viktiga faktorer, som ej belysts av UKPDS, är betydelsen av lipidnivåerna, rökstopp och livsstil, inklusive kost och motion.

Referenser

1. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854-65.
3. UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
4. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 1129-53.
5. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 978-86.