

kor och änklingar. Detta trots att det torde finnas få grupper i samhället där ett kommunalt resurstillskott skulle kunna generera så gynnsamma följder! En angelägen forskningsuppgift vore därför att utröna effekterna av en social, medicinsk och ekonomisk satsning på änkepersoner. Mycket talar för att till och med ganska blygsamma insatser skulle kunna ge markanta förbättringar på många olika områden.

Troligen skulle belastningen på sjukvården minska om en sköterska eller sjukgymnast (gärna knuten till geriatrisk klinik) fanns tillgänglig för uppsökande verksamhet bland efterlevande. Och vad en ökad kontakt med andra sörjande – och med omvärlden – skulle betyda för livskvaliteten kan inte nog värderas. Få insatser torde ha en sådan bred, positiv effekt som att få änkorna – och änklingarna – regelbundet fysiskt aktiva.

Referenser

- Gallagher DE, Breckenridge JN, Thompson LW, Peterson JA. Effects of bereavement on indicators of mental health in elderly widows and widowers. *J Gerontol* 1983;38:565-71.
- Mellström D, Nilsson Å, Odén A, Rundgren Å, Svanborg A. Mortality among the widowed in Sweden. *Scand J Soc Med* 1982; 10:33-41.
- Grimby A. Bereavement among elderly people; grief reactions, post-bereavement hallucinations and quality of life. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:72-80.
- Grimby A. Effekter av förlust av livskamrat. *Nordisk Geriatrik* 1999;2:61-4.
- Grimby A. Sorg bland äldre. Stockholm: SPF förlag; 2001.
- Szanto K, Prigerson H, Houck P, Ehrenpreis L, Reynolds CF. Suicidal ideation in elderly bereaved: the role of complicated grief. *Suicide Life Threat Behav* 1997;27:194-207.
- Zisook S, Chentsova-Dutton Y, Shuchter SR. PTSD following bereavement. *Ann Clin Psychiatry* 1998;10:157-63.
- Eklom B, Åstrand PO. Fysisk aktivitet – för nytta och nöje. Utredningsuppdrag från Socialdepartementet. Stockholm: Folkhälsoinstitutet; september 1998.
- Engström LM, Eklom B, Forsberg A, von Koch M, Seger J. LIV-90, Livsstil, prestation, hälsa. Motionsvanor, fysisk prestationsförmåga och hälsotillstånd bland svenska kvinnor och män 20–65 år. Stockholm: Folksam förlag; 1993.
- Grimby A. Stöd och rådgivning underlättar i sorgen. Interventionsprojekt bland äldre nyblivna änkor och änklingar i Göteborg. *Läkartidningen* 1999;96:1838-42.
- Toumilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämmäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. The Finnish diabetes prevention study. *New Engl J Med* 2001;334:1343-50.
- SOU 1997:52. »Här förstår alla hur det känns«. Kapitel 9. I: Omsorg med kunskap och inlevelse. Rapport från Utredningen om bemötande av äldre.

Angiotensin-2-receptorblockare:

Hur förklarar vi den njurskyddande effekten?

Nefropati hos typ 2-diabetiker är ett stort kliniskt problem. Nästan var fjärde av alla dialyspatienter i Sverige har typ 2-diabetesassocierad nefropati som grundorsak till sin njurinsufficiens. I USA är frekvensen dubbelt så hög. Hittills har det inte funnits någon specifik behandling mot denna diabeteskomplikation. Nyligen publicerades tre oberoende studier med angiotensin-2-receptorblockare (ARB) som alla visade nefroprotektion hos typ 2-diabetiker såväl när man gick in med behandling i tidigt [1] som i sent [2, 3] skede när det gäller nefropatin. Peter Nilsson och Stig Attvall har i *Läkartidningen* kritiskt granskat dessa artiklar [4]. Jag kan i det mesta hålla med om deras slutsatser men vill framföra en avvikande ståndpunkt på ett par betydelsefulla punkter.

PETER ARNER

professor, överläkare, centrum för metabolism och endokrinologi, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm
peter.arnar@medhs.ki.se

■ Nilsson och Attvall menar att det finns viss tveksamhet om huruvida uppnådda resultat delvis var betingade av blodtryckssänkning i sig. Enligt min uppfattning visar resultaten klart att en nefroprotektiv effekt erhålls av ARB som är oberoende av blodtrycket och således kan hänföras till andra specifika nefroprotektiva egenskaper hos läkemedlen.

IRMA-II-studien

Jag var medicinskt ansvarig för och konstruerade IRMA-II, vilken hade som målgrupp hypertensiva typ 2-diabetiker med tidiga tecken på nefropati, det vill säga permanent mikroalbuminuri [1]. Kontrollgruppen erhöll placebo samt aktiv antihypertensiv behandling med andra läkemedel än sådana som verkar på renin-angiotensinsystemet (RAS). De två behandlingsarmarna fick samma blodtrycksbehandling som kontrollgruppen men även irbesartan i 150 mg eller 300 mg dos.

Startblodtrycket var så gott som identiskt i de tre grupperna (153/90–91 mm Hg). I placebogruppen och i 150 mg-irbesartangruppen minskade blodtrycket likartat till 144–143/83 mm Hg. I 300 mg-gruppen nådde blodtrycket 141/83 mm Hg. Denna skillnad på 3 mm Hg i systoliskt blodtryck mellan placebo och 300 mg irbesartan var signifikant ($p=0,004$).

Riskreduktionen avseende nefropati

och minskningen av mikroalbuminuri var signifikant större hos 300 mg-irbesartangruppen än hos de andra två grupperna, och skillnaden kvarstod efter korrigering för blodtryck.

Vidare gav 150 mg irbesartan samma blodtryckseffekt som placebo, men den positiva effekten på mikroalbuminuri var mer än 10 gånger så stor med aktiv behandling (24 procent minskning jämfört med 2 procent) trots att blodtryckseffekten var så gott som identisk. På högsta irbesartandosen erhöles maximal blodtryckseffekt redan efter 12 månader medan mikroalbuminurivärdena sjönk ytterligare efter 24 månader.

Sammanfattningsvis talar dessa data mycket starkt för att irbesartan har en positiv effekt på mikroalbuminuri som är oberoende av blodtrycket.

Patienter med avancerad nefropati

Ett annat bevis för att irbesartans nefroprotektiva effekt är oberoende av blodtrycket erhålls i artikeln av Lewis och medarbetare [2] som studerade patienter med avancerad nefropati (IDNT). Här användes en irbesartanarm, en amlodipinarm och en placeboarm. Utgångsblodtrycket skilde sig ej signifikant mellan grupperna (158–160/87 mm Hg).

De två aktivt behandlade grupperna reducerade sitt blodtryck till närmast identiskt medelvärde (140–141/77 mm Hg). Effekten på blodtryck var signifikant något mindre hos placebogruppen (sänkning till 144/80 mm Hg; $p=0,001$).

Den nefroprotektiva effekten av irbesartan var signifikant mer uttalad än vid behandling med amlodipin, som i sin

tur inte skilde sig effektmässigt från placebo avseende något primärt effektmått. Dessa resultat visar otvetydigt att den nefroprotektiva effekten av irbesartan är oberoende av blodtryck (annars skulle man ju fått lika god effekt med amlodipin).

RENAAL-studien

Brenner och medarbetare studerade losartans effekt på en liknande population som i IDNT. Även i denna studie, RENAAL [3], var utgångsblodtrycket i placebo- och behandlingsgrupp nästan identiska (152–153/82 mm Hg). Blodtrycket reducerades något mindre i placebogruppen (till 150/80 mm Hg) än i losartangruppen (till 146/78 mm Hg; $p < 0,001$), men den nefroprotektiva effekten av losartan föreblev högradigt signifikant efter korrigering för blodtryck.

I RENAAL är alltså skillnaden i blodtryck mellan placebo och aktiv arm större än i IRMA II (4/2 mm Hg respektive 3/0 mm Hg) så, kanske, föreligger en blodtrycksberoende effekt av losartan på nefropatiutvecklingen. Emellertid talar fynden avseende proteinuri mot denna hypotes. I RENAAL tenderade proteinurin öka på placebo medan den dramatiskt minskade på losartan. Det är i det närmaste omöjligt att förstå hur en sådan kvalitativ skillnad skall förklaras av 4/2 mm Hg bättre blodtryckssänkning med losartan.

Mottagningsstrycket bas för vår kunskap

Peter Nilsson och Stig Attvall framför, helt riktigt, att resultaten med ARB, blodtryck och nefroprotektion är baserade på konventionell mätning av mottagningsblodtryck och inte på heldygns-mätningar med ambulatorisk teknik. Det är dock viktigt att påpeka att så gott som all kunskap om sambandet mellan blodtryck och nefropati vid typ 2-diabetes härstammar från mätning av mottagningsblodtryck.

Jag känner inte till någon studie där resultaten med heldygns-mätningar på ett betydelsefullt sätt avviker från de erhållna med konventionella mätningar av mottagningsblodtryck när det gäller sambandet mellan nefropati och typ 2-diabetes.

Sänkt blodtryck inte främsta orsaken

Det är sannolikt att en viss nefroprotektiv effekt av ARB vid typ 2-diabetes kan bero på blodtryckssänkning i sig. En noggrann analys av blodtrycket i de tre ovan nämnda ARB-studierna talar dock emot att dessa läkemedels nefroprotektiva effekt framförallt relateras till blodtryck. Bevisen för detta är starkast för irbesartan.

Mot denna bakgrund kan jag inte hålla med Peter Nilsson och Stig Attvall i deras önskemål att göra jämförande studier avseende blodtryckseffekt och nefroprotektion vid typ 2-diabetes, t ex jämförelse mellan olika nyare och äldre hypertonimedel.

Kan ACE-hämmare spela en roll?

En kanske viktigare fråga, som också tas upp av de två författarna, är huruvida de nefroprotektiva egenskaperna är specifika för ARB eller om andra läkemedel inom RAS-gruppen, främst ACE-hämmare, har samma skyddande egenskaper. Tyvärr vet vi för närvarande inte med säkerhet huruvida ACE-hämmare är gynnsamma i detta avseende på grund av avsaknad av entydiga studieresultat.

Flera tidigare studier som visat positiva effekter av ACE-hämmare har inte varit placebokontrollerade [5-7]. I placebokontrollerade studier fick placeboarmen ingen aktiv blodtrycksbehandling varför det är omöjligt att skilja ACE-effekten på nefropati från själva blodtryckseffekten av läkemedlet [8-10].

Andra studier, t ex MICRO-HOPE [11], är bara vägledande då man brutit ut diabetiker i efterundersökningen av en heterogen population. Dessutom har man i MICRO-HOPE och liknande studier ej skiljt mellan olika former av diabetes. Slutligen föreligger samma sorts problem med MICRO-HOPE som Nilsson och Attvall anser föreligga med ARB-studierna: aktiv behandling gav bättre blodtryckseffekt än placebo-behandling.

Vem skulle vilja finansiera?

Det är således möjligt att ACE-hämmare kan vara nefroprotektiva vid typ 2-diabetes oberoende av blodtryck, men detta återstår att bevisa. Jag håller därför med Peter Nilsson och Stig Attvall om att jämförande studier av ACE och ARB är nödvändiga. Frågan är hur sådana undersökningar skall finansieras. Patenten har upphört för flera ACE-hämmare och är snart slut för de återstående, så det är väl inte troligt att läkemedelsindustrin är särskilt intresserad av att bekosta denna typ av synnerligen dyra studier som antagligen kräver mycket stora patientmaterial.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis anser jag att det föreligger säkra data för att ARB ger en nefroprotektion i såväl tidigt som sent skede hos typ 2-diabetiker på ett sätt som är oberoende av blodtryck. Huruvida samma gynnsamma effekt kan erhållas med ACE-hämmare återstår ännu att bevisa.

Referenser

1. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
3. Brenner B, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
4. Nilsson P, Attvall S. Angiotensin II-receptorblockerare minskar nefropati hos typ 2-diabetiker. *Läkartidningen* 2001;98:4960-2.
5. Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B, Angelkort B, Barnett AH. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type II diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Human Hypertens* 1996;10:185-92.
6. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes; the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2001;321:1440-4.
7. Lacourcière Y, Bélanger A, Godin C, Hallé JP, Ross S, Wright N, et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:762-9.
8. Sano T, Hotta N, Kawamura T, Matsumae H, Chaya S, Sasaki H, et al. Effects of long term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in type 2 diabetic patients: results of a 4 year prospective, randomised study. *Diab Med* 1996;13:120-4.
9. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition of plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993;118:577-81.
10. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long term renoprotective effect of angiotensin converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996;156:286-9.
11. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-9.

Nästa sida: replik av Peter Nilsson och Stig Attvall

Replik:

Nefroprotektion och antihypertensiva läkemedelseffekter – studier kan ge svar

Debatten om den renoprotektiva effekten av de nya angiotensin II (AT1)-receptor blockerarna (ARB) fortsätter med inlägget av Peter Arner, en av prövarna i IRMA-2 studien [1]. Eftersom diskussionen nu gäller om det är blodtryckssänkningen i sig som är huvudsaken för den protektiva effekten eller om det finns andra gynnsamma egenskaper hos använda läkemedel, så välkomnar vi detta inlägg från en initierad kollega.

PETER NILSSON
docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Peter.Nilsson@medforsk.mas.lu.se

STIG ATTVALL
docent, överläkare, diabetescentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
stig.attvall@medicine.gu.se

II I en nyligen publicerad metaanalys av antihypertensiva läkemedel och deras allmänna effekter framhålls att det i de flesta fall är blodtryckssänkning i sig som är viktigast för kardiovaskulär protektion [2]. Detta motsäger dock inte att det i speciella patientgrupper kan finnas särskilda fördelar med en blockering av renin-angiotensin-systemet [3], något som vi mycket väl kan tänka oss.

Ambulatoriskt blodtryck

I vår medicinska kommentar [4] poängterades att det i de tre föreliggande ARB-studierna gjorts justeringar för mottagningsblodtryck, men ej för ambulatoriskt blodtryck. Det lär dock finnas en substudie inom IDNT-studien [5] där man gjort ambulatoriska blodtrycksmätningar, och förhoppningsvis kommer data att presenteras från denna längre fram. Då kan man få veta om mottagningsblodtryck ger samma bild av de antihypertensiva effekterna som en heldygnsmätning. Detta har relevans för den totala »blodtrycksbördan« under dygnet, något som har nära samband med graden av proteinuri samt påverkan av renal funktion.

Jämförande studier

Både Arner och vi efterlyser jämförande renoprotektiva studier mellan ACE-hämmare och ARB, något som även poängterats av flera andra [3]. Däremot

tycker inte Arner att det finns anledning att jämföra ARB med betablockerare trots att det i UKPDS ej kunde påvisas skillnader i sammantagna kliniska effekter mellan captopril och atenolol [6], visserligen hos patienter som ej selekterats för nefropati men med samtidig förekomst av hypertoni och typ 2-diabetes.

LIFE-studien

Debatten kommer i en ny fas när data från LIFE-studien [7] beräknas kunna presenteras i mars 2002 vid American College of Cardiology-mötet i Atlanta. I denna stora randomiserade studie jämförs en representant för ARB (losartan) med en betablockerare (atenolol) för

Debatten kommer i en ny fas när data från LIFE-studien beräknas kunna presenteras i mars 2002 vid American College of Cardiology-mötet i Atlanta. Då får vi förhoppningsvis en klarare bild av huruvida det är graden av blodtryckskontroll eller unika preparategenskaper som betyder mest för den kliniska totaleffekten.

kardioprotektion hos hypertensiva patienter med vänsterkammahypertrofi. Då får vi förhoppningsvis en klarare bild av huruvida det är graden av blodtryckskontroll eller unika preparategenskaper som betyder mest för den kliniska totaleffekten.

Diskussion till våren

En tisdagskvällssammankomst på Svenska Läkaresällskapet i Stockholm om dessa allmänna hypertoni-frågor kommer att hållas den 9 april 2002. Likaså kommer frågorna att debatteras på det kardiovaskulära vårmötet i Malmö vid ett symposium betitlat »Gamla och nya hypertoniemedel – alla behövs!« fredagen den 26 april 2002.

Referenser

1. Parving HH, Lehnert H, Bröckner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-8.
2. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
3. Opie LH. Renoprotection by angiotensin-receptor blockers and ACE inhibitors in hypertension. *Lancet* 2001;358:1829-31.
4. Nilsson P, Attvall S. Angiotensin II-receptorblockerarna minskar nefropati hos typ 2-diabetiker. Tre nya studier intressanta, men besvarar inte alla frågor. *Läkartidningen* 2001;98:4960-2.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-9.
6. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
7. Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens* 1997;10(7 Pt 1):705-13.