

Peter M Nilsson, docent, universitetslektor, avdelningen för medicin, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
(peter.nilsson@medforsk.mas.lu.se)

Stig Attvall, docent, överläkare, diabetescentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Peter Båvenholm, docent, överläkare, akutkliniken, medicinska divisionen, Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Lipidbehandling med statiner ger god prevention vid typ 2-diabetes

Interventionsstudier stärker stödet för aktiv behandling av riskpatienter

■ Vid tidiga störningar i glukosmetabolismen, såsom vid nedsatt glukostolerans (prediabetes), metabolt syndrom och manifest typ 2-diabetes, finns en rad lipidmetabola rubbningar beskrivna, vanligen på basen av en underliggande insulinresistens [1, 2]. Dessa karakteriseras framför allt av normala eller lätt förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden i blodet, lågt HDL-kolesterol samt en förhöjning av små, täta och lätttoxiderade LDL-kolesterolpartiklar, s k dyslipidemi [3]. Vidare finner man mycket tidigt i diabetesutvecklingen förhöjning av fria fettsyror (FFA) i serum och postprandiell hypertriglyceridemi [4, 5]. Hos diabetiker har hyper- och dyslipidemi visats vara riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom innefattande såväl kranskärlssjukdom [6] som perifer kärlsjukdom [7].

När det gäller mikrovaskulära komplikationer är sambanden mera osäkra. Man har ansett att framför allt LDL-kolesterolnivån står för den största risken för att ateroskleros skall utvecklas, medan störningar i form av dyslipidemi sannolikt har ett starkare samband med hemostasrubbningar (prokoagulation) med ökad tromboembolisk risk på basen av defekt fibrinolys (ökad nivå av plasminogen aktivator inhibitor-1, PAI-1). Dessa rubbningar i lipidmetabolismen har därför utgjort interventionsmål för preventiv behandling enligt såväl europeiska riktlinjer [8] som svenska motsvarigheter, framför allt från Läkemedelsverket [9] och också beskrivna i Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetes.

Under senare år har även inslaget av farmakologisk lipidbehandling ökat påtagligt bland svenska diabetiker, bl a avläsbart i statistik baserad på nationella diabetesregistret (NDR), där det idag anges att 35–40 procent av registrerade primärvårdspatienter behandlas med lipidsänkande läkemedel (Figur 1) [10].

Lång rad av diabetesstudier

Vilka effekter kan man förvänta sig vid farmakologisk intervention mot dessa lipidmetabola rubbningar hos patienter med typ 2-diabetes?

Det finns nu en lång rad sekundärpreventiva studier där man i subanalyser för diabetiker visat skyddseffekter av statinbehandling, t ex 4S [11], CARE [12], LIPID [13], HPS [14], eller genom fibratbehandling i VA-HIT [15]. Till detta kommer primärpreventiva effekter påvisade för simvastatin i HPS [14] samt för atorvastatin i den nyligen i Lancet publi-

Sammanfattat



Lipidmetabola rubbningar är vanliga bland patienter med typ 2-diabetes och utgör en påtaglig men åtgärdbar riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom.

I studien CARDS randomiserades patienter med typ 2-diabetes och minst en ytterligare riskfaktor (hypertoni, rökning, nefropati, retinopati) till behandling med antingen atorvastatin 10 mg dagligen eller placebo. Under fyra år behandlades i medeltal 85 procent av patienterna i interventionsgruppen och 9 procent i kontrollgruppen med en statin.

Resultatet blev att den primära sammantagna effektvariabeln (letal eller icke-letal akut koronarsjukdom, koronar revaskularisering eller stroke) minskade med 37 procent (absolut riskreduktion 3,2 procent) under fyra års statinbehandling. Strokeincidensen minskade med 48 procent (absolut riskreduktion 1,3 procent).

Inga allvarliga biverkningar noterades, varför behandlingen ansågs som säker.

Fler patienter med typ 2-diabetes bör erhålla lipidreglerande behandling än vad som är fallet idag, dvs 35–40 procent av patienterna registrerade i det nationella diabetesregistret.

cerade Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) [16].

Design och resultat i HPS, diabetesdelen

Delstudien om diabetes i HPS [14] analyserade om simvastatin förebygger kardiovaskulära händelser hos diabetiker med normala till måttligt förhöjda kolesterolnivåer. Sammanlagt 5 963 diabetiker (90 procent typ 2-diabetes) i åldrarna 40–80

ANNONS

ANNONS

år (medelålder 62 år, 70 procent män) randomiserades till 40 mg simvastatin (n=2 978) dagligen eller placebo (n=2 985). Av dessa hade 2 912 ingen tidigare dokumenterad hjärt-kärlsjukdom. LDL-kolesterol var i medeltal 3,2 mmol/l vid baslinjen. Primärt effektmått utgjordes av en kombination av akuta koronara händelser (icke-letal hjärtinfarkt samt död kopplad till koronarsjukdom), revaskularisering och stroke. Uppföljningstiden var i genomsnitt 4,8 år. LDL-kolesterol sänktes med 0,9 mmol/l i simvastatingruppen jämfört med 0,1 mmol/l i placebogruppen (i vilken 11 procent av patienterna fick öppen statinbehandling). Den absoluta skillnaden i statinanvändning mellan behandlingsgrupperna var 72 procent, vilket innebär att behandlingseffekten underskattas något mer än i CARDS, där motsvarande andel var 76 procent [16].

Bland 2 912 diabetiker utan tidigare hjärt-kärlsjukdom drabbades 196 patienter som behandlades med placebo (2,81 per 100 patientår) och 135 simvastatinbehandlade patienter (1,94 per 100 patientår) av en primär kardiovaskulär händelse. Den relativa riskreduktionen (RRR) med simvastatinbehandling mot placebo blev 33 procent, och den absoluta riskreduktionen (ARR) blev 4,2 procent under studieperioden, vilket var oberoende av LDL-nivåerna vid inklusionen.

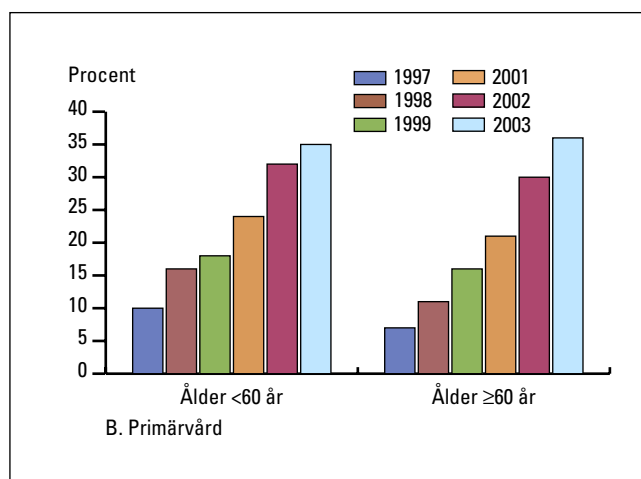
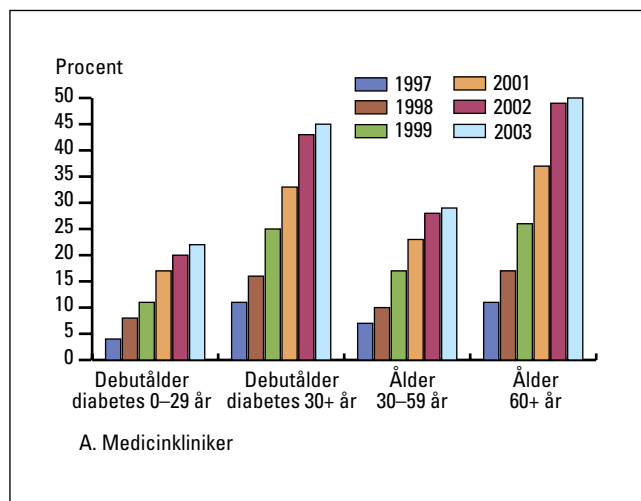
Hos diabetiker som grupp (diabetiker med eller utan dokumenterad hjärt-kärlsjukdom, n=5 963) minskade inciden- sen av primär kardiovaskulär händelse från 25,1 procent med placebo till 20,2 procent med simvastatinbehandling (RRR 22 procent, ARR 4,9 procent). Riskreduktionen var något mindre bland diabetiker med etablerad hjärt-kärlsjukdom, vilket delvis kan förklaras av mer öppen förskrivning av statin i placebogruppen för denna speciella riskpopulation.

Design och resultat i CARDS

Huvudsyftet i CARDS var att studera effekten av atorvastatin, givet 10 mg dagligen, jämfört med placebo på kardiovaskulära händelser hos individer med typ 2-diabetes utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom men med minst en ytterligare riskfaktor. CARDS finansierades av UK Department of Health, Diabetes UK och företaget Pfizer och utgör den första stora primärpreventiva studien på typ 2-diabetiker som primärt undersökt effekten av lipidsänkning på makrovaskulära komplikationer. Man screenade 4 053 patienter från bl a journallistor i primärvård, av vilka 3 249 (80 procent) startade en initial provfas på sex veckor. Totalt inkluderades 2 838 patienter (ålder 40–75 år, medel 62 år) med typ 2-diabetes från 132 olika centrum i Storbritannien och Irland.

Bortfallet av patienter från den initiala screeningen blev inte lika stort som i HPS [14]. Patienterna randomiserades till placebo (n=1 410) eller atorvastatin (n=1 428) 10 mg dagligen. Den primära (sammanlagda) effektvariabeln utgjordes av tid till första kardiovaskulära händelse, definierad som letal eller icke-letal akut koronarsjukdom, koronar revaskularisering eller stroke. Patienter utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom men med minst en ytterligare riskfaktor i form av retinopati, albuminuri, aktiv rökning eller hypertoni (systoliskt blodtryck >140 mm Hg eller diastoliskt blodtryck >90 mm Hg eller behandling med antihypertensiva läkemedel) inkluderades. LDL-kolesterolnivån i blodet fick inte överstiga 4,14 mmol/l, och triglyceridnivån fick inte vara över 6,78 mmol/l. Analysen var s k intention to treat.

Studien fick avbrytas två år i förtid av etiska skäl, eftersom den förspecificerade skillnaden mellan grupperna då uppnått. Den genomsnittliga (median) uppföljningstiden blev 4,0 år i interventionsgruppen. Ingen skillnad i biverkningar förelåg mellan grupperna. Totalt drabbades 127 patienter i placebogruppen och 83 patienter i behandlingsgruppen av minst en allvarlig kardiovaskulär händelse (primär effekta-



Figur 1. Andelen diabetiker med lipidsänkande behandling vid medicinkliniker (A) samt i primärvården (B) enligt Nationella diabetesregistret, NDR. (Källa: Årsrapport 2004 för NDR.)

riabel) (Tabell I). Detta motsvarar en relativ riskminskning (RRR) på 37 procent (95 procents konfidensintervall –52 till –17, $P=0,001$). Den absoluta riskreduktionen (ARR) blev 3,2 procent. Enbart risken för stroke minskade med RRR 48 procent (ARR 1,3 procent). Atorvastatin minskade risken för död med RRR 27 procent ($P=0,059$), motsvarande ARR 1,5 procent. Möjligen hade detta resultat kunnat bli mer tydligt om studien fått löpa under hela den från början avsedda tiden. Om 1 000 typ 2-diabetiker behandlas med atorvastatin i fyra år skulle 37 allvarliga hjärt-kärlhändelser undvikas. Omräknat på fem års behandling motsvarar detta 46 hjärthändelser i CARDS mot 30 i HPS [16].

Effekter oavsett LDL-kolesterolnivå

CARDS är den första primärpreventiva statinstudie som genomförts enbart på individer med typ 2-diabetes. Resultaten från CARDS ger stöd för att behandling med en relativt låg dos statin (10 mg atorvastatin) är säker och effektivt förebygger kardiovaskulära händelser hos patienter med typ 2-diabetes utan tidigare känd kardiovaskulär sjukdom men med minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor. Behandlings-effekten sågs oberoende av LDL-kolesterolnivå.

Vid inklusion i studien var patienternas LDL-kolesterol 3,0 mmol/l och HDL-kolesterol 1,4 mmol/l, värden som ligger inom de behandlingsmål som svenska myndigheter re-

Tabell 1. Utfall i primära och sekundära effektvariabler, n (procent) samt hazard-kvot med 95 procents konfidensintervall (KI) i CARDS.

	Placebo, n=1 410	Atorvastatin, n=1 428	Hazard-kvot, 95 procents KI
<i>Typ av primär händelse</i>			
Letal hjärtinfarkt	20	8	
Övrig koronar död	4	10	
Icke-letal hjärtinfarkt	41	25	
Instabil angina	9	7	
Koronar revaskularisering	18	12	
Letal stroke	5	1	
Icke-letal stroke	30	20	
Totalt	127 (9,0)	83 (5,8)	0,63 (0,48–0,83)
<i>Typ av sekundär händelse</i>			
Total mortalitet	82 (5,8)	61 (4,3)	0,73 (0,52–1,01)
Alla kardiovaskulära händelser	189 (13,4)	134 (9,4)	0,68 (0,55–0,85)

kommenderat (Nationella riktlinjer för diabetes). Värt att notera är att under behandlingsperioden var mediannivån av LDL i atorvastatingruppen ungefär 2 mmol/l. Hela 75 procent av patienterna i behandlingsgruppen hade LDL under 2,5 mmol/l, och minst 25 procent låg under 1,7 mmol/l, vilket är långt under gällande svenska rekommendationer. Detta ger stöd för att statinbehandling kan ges till alla typ 2-diabetiker med ytterligare en riskfaktor, oberoende av LDL-kolesterol-nivå.

Vi vet dock ännu inte om livslång statinbehandling bör erbjudas även till typ 2-diabetiker med lägre kardiovaskulär risk än i CARDS, t ex yngre eller nyupptäckta diabetiker med lindrig hyperglykemi. Ingen förändring noterades i studien för HDL-kolesterol även om nivån av triglycerider sjönk med aktiv behandling.

Man kan diskutera om resultaten från CARDS kan generaliseras till alla patienter med typ 2-diabetes. Erfarenheter från Sverige och andra länder tyder dock på att majoriteten av alla typ 2-diabetiker uppfyller kriterierna för deltagande i CARDS. I förhållande till studien HPS [14] var resultaten i CARDS [16] väsentligen lika, baserat på 85 procents följsamhet till statinbehandling i de båda studiernas interventionsgrupper. En viss skillnad i statinanvändning mellan placebogrupperna (11 procent mot 9 procent) kan ha påverkat utfallet. En annan studie med atorvastatinbehandling mot placebo hos typ 2-diabetiker, ASPEN, pågår för närvarande. Den har likheter med diabetesdelen i HPS [14].

Glukoskontroll inte lika effektiv

Studier har visat att medikamentell intervention mot hyperglykemi givit framför allt primärpreventiva effekter på makrovaskulära komplikationer (retinopati, nefropati, neuropati) för typ 2-diabetiker i UKPDS [18]. Tyvärr har inte en liknande preventiv effekt säkert kunnat påvisas för att minska makroangiopati och kardiovaskulär sjukdom inklusive hjärtinfarkt och stroke. I UKPDS uppnåddes en gränssignifikant skyddseffekt på hjärtinfarkter ($P=0,052$) i studiens huvuddel [18], medan man i en substudie med metformin givet till obesa typ 2-diabetiker signifikant kunde minska såväl hjärtinfarkter som total mortalitet.

När det gäller sekundärpreventiva effekter av glukosreglering efter hjärtinfarkt angav den första DIGAMI-studien ett positivt resultat, vilket dock inte kunnat upprepas i DIGAMI-2, som nyligen presenterats vid EASD (European Association for the Study of Diabetes)-mötet 2004 [19]. I DIGAMI-2 enröllerades 1 252 patienter med hjärtinfarkt och diabetes till intensiv insulinregim under och efter infarktför-

loppet, vilket jämfördes med traditionellt omhändertagande vid diabetes. Ingen skillnad kunde noteras i den primära effektvariabeln total mortalitet, som dock var lägre i DIGAMI-2 än i andra jämförbara material, vilket talar för att den medicinska vården i allmänhet var god [19].

Fler diabetiker bör få lipidreglering

Sammanfattningsvis kan konstateras att lipidbehandling med statiner vid typ 2-diabetes ger i huvudsak goda preventiva effekter på makrovaskulära sjukdomstillstånd, såväl primärt som sekundärt. Sannolikt blir den samlade effekten bäst om man kan kombinera denna strategi med andra preventiva åtgärder inom ramen för en multipel riskfaktorvärdering och behandling, som även riktas mot hyperglykemi, hypertoni och rökning, på det sätt som bl a skett i den danska Steno-2-studien [17], som klart visat minskad mortalitet.

Värt att notera är dock att den lipidmetabola kontrollen med dagens säkra läkemedel förefaller ha mer uttalad preventiv kardiovaskulär effekt än glukosmetabol kontroll i sig, både primär- och sekundärpreventivt [18, 19]. Skulle man beräkna andelen patienter i NDR som uppfyller inklusions- och exklusionskriterierna i CARDS får man siffran 82 procent [Cederholm J; för NDR-utdatagrupp, pers medd], vilket skall jämföras med de runt 40 procent som erhåller behandling idag (Figur 1).

Detta visar att fler diabetiker bör erbjudas lipidreglerande behandling, som baseras på livsstilsintervention och de evidensbaserade läkemedel, simvastatin och atorvastatin, som använts i framför allt HPS [14] och CARDS [16]. Valet mellan dessa påverkas av bl a argument om skillnader i läkemedelskostnader [20], som får vägas mot effekt och individuell tolerans. Effekten uttryckt som ARR var 0,87 procent per studieår i HPS (hjärtfriska diabetiker) mot 0,92 procent per studieår i CARDS. Detta motsvarar ett »number needed to treat» (NNT) (1 år) på 115 respektive 109 för att undvika allvarlig hjärt-kärlhändelse men NNT 83 i båda studierna vid (teoretisk) 100 procents följsamhet till initial behandling i både interventions- och placebogrupperna och därför ingen överlappning inom respektive behandlingsarm [20]. NNT bör dock vanligen bedömas i förhållande till hela studieperioden (se ovan), eftersom statinbehandling som regel är långvarig.

Fibrater och glitazoner också av intresse

Är det då enbart statinbehandling som kan komma i fråga vid lipidkontroll för diabetiker? En stor grupp av lipidsänkande läkemedel är fibrater, som har en gynnsam profil vad gäller att korrigera diabetesassocierad dyslipidemi och som visats kunna minska progressiviteten av koronar ateroskleros hos diabetiker i DAIS-studien [21].

I en stor sekundärpreventiv studie (VA-HIT) kunde man visa att gemfibrozil signifikant minskade risken för kardiovaskulära händelser hos individer med typ 2-diabetes och normalt LDL-kolesterol [15]. I två stora randomiserade interventionsstudier testas för närvarande fibratbehandling vid typ 2-diabetes, antingen jämfört med placebo i FIELD-studien eller i kombination med statin i ACCORD-studien [22]. Resultatet av dessa studier för fibraternas roll i behandlingen avvaktas med intresse.

Slutligen bör nämnas att interventionsstudier även pågår för att dokumentera de lipidreglerande glitazonernas roll för att minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet hos typ 2-diabetiker, t ex i studierna DREAM (rosiglitazon) och PROACTION (pioglitazon). Det har visat sig att med kombinationen av en statin och en glitazon kan man uppnå god lipidkontroll hos diabetiker [23]. Enligt en färsk metaanalys bör lipidsänkande behandling erbjudas patienter med diabe-

ANNONS

tes oberoende av LDL-kolesterolnivå [24]. På sikt kommer evidensen att påtagligt öka för hur lipidintervention bäst bör tillgå för denna utsatta patientgrupp samt värdet av olika kombinationsbehandlingar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
2. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice. *Diabetologia* 2003;46:733-49.
3. Scheffer PG, Bos G, Volwater HG, Dekker JM, Heine RJ, Teerlink T. Associations of LDL size with in vitro oxidizability and plasma levels of in vivo oxidized LDL in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003;20:563-7.
5. Axelsen M, Smith U, Eriksson JW, Taskinen MR, Jansson PA. Postprandial hypertriglyceridemia and insulin resistance in normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999;131:27-31.
6. Gluckman TJ, Baranowski B, Ashen MD, Henrikson CA, McAllister M, Braunstein JB, et al. A practical and evidence-based approach to cardiovascular disease risk reduction. *Arch Intern Med* 2004;164:1490-500.
8. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
9. Läkemedelsverkets workshop om lipidbehandling 2002 (www.mpa.se).
10. Nationella diabetesregistret. Årsrapport för 2004. Stockholm: Socialstyrelsen; 2004.
11. Pyörälä 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;20:614-20.
12. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-9.
13. Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-21.
14. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
15. 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;162:2597-604.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al; CARDS investigators. 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;364:685-96.
17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
18. 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.
19. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; for the DIGAMI 2 investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2). Effects on mortality and morbidity. (Pressmeddelande om Digami-2 studien den 6/9 2004, publicerad bl a på www.diabetolognytt.nu).
20. Malmström R, Hjelmdahl P. Statinbehandling av diabetiker i HPS och CARDS: våra rekommendationer står sig. LÅKSAK. www.janusinfo.se
23. Lewin AJ, Kipnes MS, Meneghini LF, Plotkin DJ, Perevozskaya IT, Shah S, et al; Simvastatin/Thiazolidinedione Study Group. Effects of simvastatin on the lipid profile and attainment of low-density lipoprotein cholesterol goals when added to thiazolidinedione therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2004;26:379-89.
24. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.



I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista



= artikeln är referentgranskad