

TUFF GLUKOS-SÄNKNING NÖDVÄNDIG VID NYPÅVISAD DIABETES

Att tidigt upptäcka och behandla typ 2-diabetes är viktigt. Diagnostiken är enkel liksom valet av initial farmakologisk behandling. Det finns vetenskaplig evidens för att intensiv glukossänkning minskar komplikationerna på lång sikt.



MIKAEL RYDÉN, docent, överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge
mikael.ryden@ki.se

Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes syftar till att uppnå målvärden för HbA_{1c} eller medelplasmaglukos kring eller strax över det normala. Nyttan av sådan behandling på mikrovaskulära och i viss mån makrovaskulära komplikationer visades först för typ 1-diabetes i den nordamerikanska studien Diabetes control and complications trial (DCCT) [1]. Effekterna vid typ 2-diabetes har varit mindre tydliga. Dessutom har resultat från ett antal stora studier publicerade under de senaste två åren visat kvalitativt skilda, och i en studie till och med negativa, effekter av intensivbehandling av typ 2-diabetes med lång duration och associerad kardiovaskulär sjukdom. Detta har lett till en intensiv diskussion kring huruvida riskerna överstiger nyttan.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) har nyligen publicerat en rapport som studerat det vetenskapliga underlaget för intensiv glukossänkande behandling av typ 1- och typ 2-diabetes [2]. Denna rapport har bl.a. legat till grund för Socialstyrelsens nationella riktlinjer för diabetesvården, som publicerades i januari 2010 [3]. I denna översikt diskuteras varför nydebuterade typ 2-diabetiker bör hittas och behandlas tidigt samt vilka farmakologiska behandlingsprinciper som kan övervägas.

Prioriteringar enligt Socialstyrelsen

I de nya nationella riktlinjerna prioriteras hälso- och sjukvårdens insatser enligt en skala från 1 (högst) till 10 (lägst). Här rekommenderas att hälso- och sjukvården från det att typ 2-diabetes utan känd hjärt-kärlsjukdom debuterar bör ha som »målsättning att nå bästa möjliga blodglukosnivå (HbA_{1c}) genom intensivbehandling (prioritet 1)«. Detta kan jämföras med rekommendationen vid typ 2-diabetes med längre var-



Foto: Colourbox

»... det ultimata antidiabetiska läkemedlet återstår ännu att utveckla.«

aktighet (minst 5–10 år) eller vid känd hjärt-kärlsjukdom, där hälso- och sjukvården kan »ha som målsättning att nå bästa möjliga blodglukosnivå genom intensivbehandling (prioritet 5)« – en målsättning som bör individualiseras.

Sammantaget rekommenderar Socialstyrelsen att man ska behandla hyperglykemi vid nyupptäckt typ 2-diabetes kraftfullt, medan man vid längre duration eller associerad kardiovaskulär sjukdom bör individualisera behandlingsmålen. Riktvärdet för behandlingsmålen avseende hyperglykemi anges som HbA_{1c} <6 procent.

Varför tuff behandling?

Evidens för nyttan av intensivbehandling vid typ 2-diabetes har under många år grundat sig på den brittiska United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS), som publicerades 1998 [4, 5]. Studien initierades 1977, och syftet var att avgöra om intensiv glukossänkande behandling hade positiva effekter på mikro- och makrovaskulär sjukdom samt om det fanns skillnader i effekter mellan de olika farmakologiska terapier som var aktuella då. I studien inkluderades 4 209 nydiagnostiserade typ 2-diabetiker stratifierade efter vikt och randomiserade till standard- eller intensivbehandling.

I UKPDS 34 randomiserades 342 obesa patienter till metformin, medan resterande 3 867 individer ingick i UKPDS 33, där intensivgruppen randomiserades till sulfonylureapreparat eller insulin. HbA_{1c} som laboratorieanalys lanserades strax innan studien startade och användes därför inte som målvärde i UKPDS. I stället definierades målvärden för faste- och preprandiellt plasmaglukos (Tabell I). Försökspersoner-

Sammanfattat

Intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes leder till minskad förekomst av mikrovaskulära komplikationer.
Huruvida makrovaskulär sjukdom också kan reduceras har under de senaste åren debatterats intensivt, och tillgängliga data talar för att effekten ses först efter lång tid.

Tidig upptäckt liksom tidig behandling av typ 2-diabetes är därför viktigt.
I denna artikel diskuteras hur diagnostik och farmakologisk behandling av nydiagnostiserad typ 2-diabetes bör ske utifrån Socialstyrelsens nya riktlinjer för diabetesvården.

TABELL I. Tillämpade målvärden för behandling i intensivgruppen i respektive studien.

Studie	Plasmaglukos	HbA _{1c} , procent (DCCT) ^a	HbA _{1c} , procent (MonoS) ^a	HbA _{1c} , procent (DCCT) i intensiv-/standardgruppen vid studiens slut
UKPDS 33	Fastande ≤6 mmol/l, före måltid 4–7 mmol/l	Inget målvärde	–	8,1/8,7 ^b
ACCORD	Fastande ≤5,6 mmol/l för 50 procent av uppmätta värden, efter måltid ≤7,8 mmol/l för 50 procent av uppmätta värden	<6,0	<5,0	6,4/7,5
ADVANCE	Fastande <6,0(–7,0) mmol/l	≤6,5	5,6	6,4/7,0
VADT	Tillämpades inte	Absolut reduktion av HbA _{1c} med 1,5 procent jämfört med standardgrupp	–	6,9/8,4

^a Internationellt mäts HbA_{1c} enligt DCCT-standard medan man i Sverige använder MonoS-metoden. Metoderna ger olika värden, och grovt räknat ger MonoS ett värde som är ca en procentenhet lägre än värden angivna enligt DCCT.

^b För UKPDS redovisas median-HbA_{1c}-värden för respektive grupp vid studiens slut. Medianvärden för HbA_{1c} över de 10 år som studien pågick var däremot 7,0/7,9 procent (DCCT) i intensiv-/standardgruppen.

na följdes under ca 10 år. Studiens huvudkonklusion blev att man i UKPDS 33 såg en riskreduktion (relativ risk, RR, 0,74; 95 procents konfidensintervall, KI, 0,59–0,92) för mikrovaskulär sjukdom mätt som retinopati i intensivgruppen. I UKPDS 33 förelåg inga skillnader i mortalitet, men en gränssignifikant (P = 0,052) minskning av antalet hjärtinfarkter sågs i intensivgruppen [4]. I UKPDS 34 däremot sågs minskad totalmortalitet (RR 0,68; 95 procents KI 0,49–0,93), kardiovaskulär mortalitet (RR 0,59, 95 procents KI 0,36–0,96) och risk för hjärtinfarkt (RR 0,64; 95 procents KI 0,45–0,92) i interventionsgruppen [5]. Frekvensen biverkningar av intensivbehandling var högre än i kontrollgruppen men var i absoluta tal låg i UKPDS och utgjordes i första hand av viktuppgång och hypoglykemi. Biverkningsfrekvensen skiljde sig mellan olika interventioner och var högst i sylfonurea- och insulingruppen.

Uppföljningsdata för 78 procent av patienterna publicerades nyligen, ca 7 år efter studiens avslut, dvs en medianobservationstid sedan studieinklusion på omkring 17 år [6]. Redan ett år efter studiens avslut skiljde sig inte HbA_{1c} åt mellan intensiv- och standarbehandlingsgrupperna. Trots detta kunde man visa att den positiva effekten av intensivbehandling på mikrovaskulär sjukdom kvarstod och att det förelåg minskad risk för död och hjärtinfarkt hos personer som ingått i intensivgrupperna i både UKPDS 33 och UKPDS 34.

En del författare har därför lanserat begreppet »metabolt minne« och menar att de positiva effekterna av förbättrad glykemisk kontroll kräver mycket lång uppföljningstid för att kunna observeras men att de sedan ligger kvar under lång tid. Oavsett hur det ligger till med den saken bör man poängtera att det är data från UKPDS som ligger till grund för rekommendationerna kring intensiv behandling av hyperglykemi hos nydiagnostiserade typ 2-diabetiker. Förvisso baseras detta till viss del på observationella data, men å andra sidan är en nästan 20 år lång uppföljning unik för en så stor studie. Man bör dock hålla i minnet att studien startades för flera decennier sedan och att få patienter behandlades med moderna antihypertensiva och lipidsänkande preparat; man använde inte heller några av de nya antidiabetika som lanserats under det senaste decenniet.

Kan intensivbehandling vara farlig?

När det gäller behandlingen av typ 2-diabetes med längre duration (ca 10 år) med eller utan kardiovaskulär sjukdom är det

■ fakta diabetes mellitus

- Det finns inga exakta siffror om prevalensen av diabetes mellitus i Sverige. Enligt Socialstyrelsens läkemedelsregister 2007 behandlas ca 330 000 svenskar med läkemedel för diagnosen diabetes mellitus. Till dessa ska ytterligare kanske 60 000 läggas med kostbehandlad diabetes. Antalet ännu oupptäckta diabetiker brukar uppskattas till omkring en tredjedel av det totala antalet. Sammantaget ger detta en prevalens kring 4–5 procent, varav ca 85–90 procent utgörs av personer med typ 2-diabetes.
- Farmakologiskt fokus ligger på optimering av dyslipidemi, hyperglykemi och hypertoni.
- Antihypertensiva (ofta flera) och statiner utgör grundbulten i den farmakologiska behandlingen.
- Behandlingsmålen för glukoskontroll varierar något över världen och ligger kring <5,5–6 procent omräknat till svensk MonoS-standard. I Sverige är riktvärdet för behandlingsmålet i Socialstyrelsens nya riktlinjer HbA_{1c} <6 procent, vilket bör individualiseras hos patienter med längre diabetesduration eller kardiovaskulär sjukdom.

vetenskapliga underlaget mindre tydligt. I den stora nordamerikanska studien Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) inkluderades drygt 10 251 patienter med känd typ 2-diabetes [7]. Här såg man en ökad dödlighet i intensivbehandlingsgruppen (RR 1,26; 95 procents KI 1,06–1,51), vilket ledde till att studien, som egentligen hade beräknats pågå i 5 år, avbröts i förtid efter 3,5 år.

En ungefär lika stor (n = 11 140) 5-årig studie, Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron modified release controlled evaluation (ADVANCE), kunde dock inte visa någon effekt på mortalitet eller kardiovaskulär sjukdom, däremot en minskning av nefropati (RR 0,77; 95 procents KI 0,65–0,91) i intensivgruppen [8]. I ACCORD och ADVANCE var mål-HbA_{1c} i intensivgruppen satt till <5,0 respektive <5,6 procent (omräknat till svensk MonoS-standard; se Tabell I), dvs nästan normala värden. Noterbart är att man uppnådde ett värde kring 5,4 procent i båda studiernas intensivarmar.

I en i detta sammanhang mindre studie på 1 791 amerikanska militärveteraner, Veterans Affairs diabetes trial (VADT),

TABELL II. Procentuell andel patienter i respektive behandlingsgrupp som erhållit specifika läkemedel i angivna studier.

Preparat	ACCORD		ADVANCE		VADT (efter 4 år)	
	Intensiv	Standard	Intensiv	Standard	Intensiv	Standard
Insulin	77	55	40	24	86	73
Metformin	95	87	74	67	94	88
Sulfonylureapreparat/ meglitinider	87	74	94	62	57	42
Glitazoner	92	58	17	11	68	58
Inkretinpreparat	18	5	–	–	–	–
Akarbos	23	5	19	13	15	3
Statiner	88	88	46	48	85	83
ASA	76	76	57	55	88	86

kunde man inte påvisa någon skillnad i mortalitet efter drygt 5 år [9]. Initialt rapporterades inte heller någon effekt på mikrovaskulär sjukdom mätt som nefropati, men i en efterföljande korrigerad rapporterade författarna en riskreduktion av albuminuriprogression i intensivgruppen [10]. Till skillnad från i UKPDS, som inkluderade i övrigt friska nydiagnostiserade typ 2-diabetiker, var prevalensen manifest kardiovaskulär sjukdom i ovan nämnda studier 30–40 procent vid inklusion. I alla tre studier ökade incidensen av viktuppgång och hypoglykemi i den intensivbehandlande gruppen.

Detta var särskilt uttalat i ACCORD, där frekvensen av allvarliga hypoglykemier och uttalad viktuppgång var hög. Frekvensen av allvarliga hypoglykemier var 10,5 procent i interventionsgruppen och 3,5 procent i standardgruppen, medan viktuppgången var 3,5 kg respektive 0,4 kg. Den procentuella andelen av patienter som använde olika läkemedel sammanfattas i Tabell II. Man kan där notera att intensivgruppen i framför allt ACCORD behandlades aggressivt med flera glukossänkande preparat.

Sammantaget är resultaten från studier av intensivbehandling av typ 2-diabetiker med lång duration divergenta. Under 5 års duration ses en signifikant minskning av mikrovaskulär sjukdom mätt som nefropati, men effekterna på total mortalitet och kardiovaskulär sjukdom är oklara. För en utförlig diskussion kring och tolkning av dessa fynd hänvisas till SBU-rapporten alternativt till nyligen publicerade översiktsartiklar [11, 12] författade av bla upphovsmännen till ACCORD, ADVANCE, VADT och UKPDS [12]. Förhoppningsvis kommer de olika studiekohorterna att följas upp i längre observationsstudier, så som gjordes i UKPDS.

Lätt att diagnostisera, kostnadseffektiv att behandla

Diagnostiken av diabetes är lätt och grundar sig på fasteplasmaglukos $\geq 7,0$ mmol/l eller ett oralt glukostoleranstest (OGTT) med ett 2-timmars värde på venöst plasmaglukos $\geq 11,1$ mmol/l (eller $\geq 12,2$ mmol/l kapillärt). Vid symtomfrihet ska mätningarna utföras vid två tillfällen. HbA_{1c} ingår där emot inte i de diagnostiska kriterierna. Förvisso utesluter ett normalt HbA_{1c} uttalad långvarig hyperglykemi, men man kan mycket väl ha nydiagnostiserad diabetes med normalt HbA_{1c} . Det är relativt vanligt vid utveckling av typ 2-diabetes att de postprandiella värdena stiger före fasteglukosvärdena. Ett lätt ökat fasteplasmaglukos (6,1–6,9 mmol/l) hos en individ med hög risk för utveckling av typ 2-diabetes bör leda till att man även kontrollerar postprandiellt värde eller utför oralt glukostoleranstest.

Behandlingen av hyperglykemi vid typ 2-diabetes är centrerad kring livsstilsförändringar med tillägg av perorala läkemedel och eventuellt insulin enligt mer eller mindre speci-

ficerade behandlingstrappor. Patienterna är vid sjukdomsdebuten ofta motiverade och effekterna av farmaka förhållandevis goda. I SBU:s rapport gjordes en hälsoekonomisk analys som visade att intensivbehandling av nydiagnostiserad typ 2-diabetes medför låga till mätliga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår.

Det är viktigt att ställa diagnosen tidigt eftersom kostnaden är relaterad till patientens ålder vid insjuknandet och blir högre ju äldre patienten är. Det saknas tillräckligt vetenskapligt underlag för att beräkna kostnadseffektiviteten av intensivbehandling hos patienter som haft typ 2-diabetes under längre tid.

Hur ska man nå behandlingsmålen?

Livsstilsförändringar är centrala i behandlingen av typ 2-diabetes. Radikala omläggningar i diet och fysisk aktivitet kan ge exceptionella resultat hos vissa individer. I det sammanhanget kan läkaren spela en viktig motivationshöjande roll, men ett aktivt samarbete med andra personalkategorier, såsom diabetessköterskor, dietister, sjukgymnaster och anhöriga, är essentiellt. I den praktiska vardagen fokuserar läkare ofta på den farmakologiska behandlingen. Det finns flera publicerade internationella behandlingsalgoritmer från europeiska, amerikanska och brittiska hälsovårdsmyndigheter/-organisationer (EASD, ADA och NICE), och Socialstyrelsen graderar i sina nya riktlinjer olika antidiabetiska terapier enligt den tio-gradiga prioriteringsskalan.

I mötet med patienten kan dock behandlingstrappor och riktlinjer ibland framstå som lite fyrkantiga. Med en hög diabetesprevalens och en begränsad läkemedelsbudget är det inte heller rimligt att pröva alla farmaka på alla patienter. Man bör också beakta att svår lever- eller njursjukdom i princip utesluter peroral behandling. Det kan därför vara av värde att diskutera olika preparats för- och nackdelar men kanske framför allt huruvida det finns specifika patientgrupper som är särskilt lämpliga för vissa läkemedel.

Metformin är grunden

Trots att metformin funnits registrerat i Europa sedan 1970-talet var det först i mitten av 1990-talet som det godkändes i USA. Verkningsmekanismen är i första hand medierad via minskad glukoneogenes i levern, även om smärre effekter tros härröra från andra organ, i första hand ökat glukosupp-

»Vid otillräcklig effekt på glukosnivån med metformin är nästa steg insättning av sulfonylureapreparat ...«

tag i muskel. Innan resultaten från UKPDS presenterades 1998 var metformin nästan på väg bort från marknaden, men de positiva data som sågs i UKPDS 34 innebar en renässans för preparatet, och i svenska och internationella rekommendationer är därför metformin förstahandsbehandling (prioritet 1 enligt Socialstyrelsen) även om den rekommenderade tidpunkten för insättning skiljer sig något. Sälunda förordar Läkemedelsverket och NICE insättning av metformin först efter otillräcklig effekt av livsstilsåtgärder, medan både EASD och ADA rekommenderar behandling redan från diagnostillfället. I monoterapi sänker metformin HbA_{1c} med 1–1,5 procentenheter, och genom sin verkningsmekanism kan det betraktas som viktneutralt. Maxdosen är 3 000 mg dagligen fördelat på 2–3 tillfällen, men dygnsdoser över 2 000 mg ger sällan mer effekt utan ökar risken för biverkningar.

Metformin måste tas i samband med måltider för att undvika gastrointestinala biverkningar, som i sin tur är den vanligaste oönskade effekten. Den fruktade laktacidosen observeras hos patienter där preparatet i praktiken är kontraindicerat, i första hand personer med leversjukdom, nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet, GFR, <60 ml/min) eller hög ålder (>80 år).

Sulfonylureapreparat – beprövad terapi

Vid otillräcklig effekt på glukosnivån med metformin är nästa steg insättning av sulfonylureapreparat (prioritet 4 enligt Socialstyrelsen). Dessa verkar genom att öka insulinfrisättningen från pankreas och sänker HbA_{1c} i nivå med metformin. Vanliga biverkningar är viktuppgång och hypoglykemier, där de senare hos vissa personer kan vara allvarliga och långvariga. Sulfonylureapreparat har en flack dos-responskurva och ska därför inte ges i maxdoseringar eftersom det ökar risken för biverkningar. Halva maxdosen är ofta fullt tillräcklig.

Glipizid och glimepirid rekommenderas framför glibenklamid på grund av en något lägre hypoglykemirisk. Allvarliga hypoglykemier föranleder alltid inläggning på sjukhus och innebär ofta att preparatet måste seponeras permanent. På grund av biverkningsprofilen bör sulfonylureapreparat undvikas hos obesa, hos äldre och hos patienter med nedsatt njurfunktion. En lämplig patient för sulfonylureapreparat är en medelålders, överviktig men inte obes person med jämnt förhöjda glukosvärden och otillräcklig effekt av livsstilsåtgärder och metformin. Meglitinider är mer kortverkande än sulfonylureapreparat men ger inte någon stor fördel biverkningsmässigt och är dessutom klart dyrare (prioritet 8 enligt Socialstyrelsen). Det finns därför sällan något att vinna på att byta till dessa preparat.

Glitazoner – större risk än nytta

Det fanns stora förväntningar när glitazonerna rosiglitazon och pioglitazon lanserades för drygt 10 år sedan. De ökar insulinkänsligheten i första hand i fettväven genom att binda till den nukleära receptorn PPAR γ . Glitazoner sänker HbA_{1c} i ungefär samma storleksordning som metformin och sulfonylureapreparat. År 2007 visade en metaanalys innefattande 42 studier att rosiglitazon ökar risken för ischemisk hjärtsjukdom [13]. Resultaten har förvisso kritiserats [14] men satte igång en intensiv diskussion om glitazonernas plats i den antidiabetiska arsenalen.

Vad beträffar pioglitazon har man hittills inte kunnat påvisa något säkert samband med ischemisk hjärtsjukdom vare sig i Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive) [15] eller i en efterföljande metaanalys [16]. Vad som däremot är helt klart är att glitazoner ökar vätskeretentionen/ödemtendensen och kan utlösa en incipient el-

»Insulinbehandling behövs sällan vid typ 2-diabetesdebuten och är alltid ett tveegat svärd ...«

ler förvärra en känd hjärtsvikt. I eventuell kombination med insulin (i Sverige godkänd indikation endast för pioglitazon), som ju också stimulerar vätskeretention, kan denna risk öka betänkligt. En underliggande hjärtsvikt måste därför uteslutas innan insättning av dessa preparat kan övervägas. Utöver detta ökar glitazonerna risken för osteoporos och frakturer (framför allt hos kvinnor, sammanfattat i tex [17]) samt viktuppgång, där det senare troligen är sekundärt till både ökad vätskeretention och fettmassa [18]. Det saknas jämförande studier mellan rosiglitazon och pioglitazon. På grund av rosiglitazons något mer oklara effekter på kardiovaskulär sjukdom prioriterades användningen av detta preparat lägre än pioglitazon av Socialstyrelsen (10 respektive 9).

I samband med korrekturläsningen av denna artikel beslutade den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i september 2010 att tillfälligt dra in försäljningstillståndet för rosiglitazon på grund av dess kardiovaskulära riskprofil. I skrivande stund finns inga beslut tagna kring pioglitazon, och det är ännu oklart om det föreligger klassspecifika effekter. Pioglitazon kan vara tänkbart hos personer utan kardiovaskulär sjukdom (och osteoporos) med visceral fetma/uttalad insulinresistens och otillräcklig effekt av eller intolerans mot metformin och sulfonylureapreparat, särskilt om patienten av olika anledningar vill undvika insulin.

Insulin – både fördelar och nackdelar

Insulinbehandling behövs sällan vid typ 2-diabetesdebuten och är alltid ett tveegat svärd vid ett insulinresistent tillstånd som detta. Förvisso kan man förbättra den glykemiska kontrollen men risken finns alltid för viktuppgång. Hypoglykemifrekvensen ökar, även om risken för allvarliga hypoglykemier är lägre än vid behandling av typ 1-diabetes. Socialstyrelsen ger prioritet 4 till insulinbehandling. Vid insättning av insulin bör man behålla eventuell metforminbehandling men överväga utsättning av sulfonylureapreparat och framför allt glitazoner av skäl angivna ovan.

Flera olika behandlingsregimer finns, men oftast rekommenderas NPH-insulin till natten i en initialdos på ca 0,1–0,2 E/kg/dygn. En vanlig titreringsregim är att öka dosen med 2–4 E omkring var tredje dag med målet att nå stabila fasteplasmaglukosvärden på 5–7 mmol/l. Dessa målvärden bör dock individualiseras och kan därför tillåtas vara högre. Mer avancerade insulinregimer med tex tvådos bas- eller mix-insulin alternativt tillägg av måltidsinsulin blir ofta aktuella senare i sjukdomsförloppet men ökar ytterligare risken för viktuppgång och svängande blodsockervärden [19]. Långverkande insulinanaloger kan övervägas vid upprepade nattliga hypoglykemier men har annars ingen uppenbar fördel jämfört med NPH-insulin.

Alfaglukosidashämmare – svårtolererade biverkningar

Även när alfaglukosidashämmare lanserades fanns stora förhoppningar. Verkningsmekanismen är hämning av glukosupptaget i tunntarmen, varför kolhydraterna fortsätter ut i kolon. Biverkningarna blir därför gastrointestinala med framför allt diarréer och väderspänningar, vilket gör att mycket få patienter i praktiken fördrar behandlingen. Effekten på HbA_{1c} är ca 0,5–0,8 procentenheter och därför mindre än för metformin, sulfonylureapreparat, glitazoner och insu-

lin. Kliniskt används det därför i mycket liten utsträckning (prioritet 9 enligt Socialstyrelsen). Liksom för övriga perorala antidiabetika utgör svår njursvikt en kontraindikation.

Inkretinläkemedel – dyra med oklara långtidseffekter

Det senaste tillskottet i den terapeutiska arsenalen är preparat som påverkar inkretinsystemet. Glukagonlik peptid 1 (GLP-1) är den fysiologiskt kanske viktigaste inkretinen, som verkar genom att öka insulinfrisättningen på intracellulära steg nedom sulfonylureapreparat. Det innebär bl a att GLP-1 stimulerar insulinfrisättning endast vid förhöjda glukosvärden. Antingen kan man ge subkutana injektioner av GLP-1-analoger eller perorala preparat som hämmar enzymet dipeptidylpeptidas-4 (DPP 4), som bryter ned endogent GLP-1.

HbA_{1c} sänks med ca 1 procentenhet med GLP-1-analoger och med ca 0,7 procentenheter med DPP 4-hämmare. GLP-1-analoger förlångsammnar även ventrikeltömmningen och kan eventuellt ha effekter på centrala mättnadssystemet. Illamående är en vanlig biverkan, men för de patienter som fördrar behandlingen innebär behandlingen med GLP-1-analoger ofta vikttnedgång. I kliniska studier har man observerat en viktminskning på ca 3 kg under sex månader [20], men hos enskilda individer kan effekten vara både större och mindre. DPP 4-hämmare är viktneutrala.

Det finns ännu inga långtidsstudier på något av dessa preparat, och de är väsentligt dyrare än övriga läkemedel, varför de bör användas restriktivt. Följaktligen bör de betraktas som tredjehandspreparat (prioritet 10 enligt Socialstyrelsen). En lämplig patient för GLP-1-analoger kan tex vara en kraftigt obes patient med postprandiella hyperglykemier, där insulin lett eller förväntas leda till uttalad viktuppgång, som kan innebära en medicinsk risk. DPP 4-hämmare kan övervägas hos patienter som behöver tillägg av perorala antidiabetika men som reagerat med hypoglykemier även på låga eller måttliga doser av sulfonylureapreparat. Det är viktigt att med dessa nya och dyra preparat utvärdera effekten efter 3–6 månader och seponera preparatet vid utebliven eller otillräcklig effekt.

Sammanfattning och kunskapsluckor

Intensiv behandling av hyperglykemi vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes leder till minskad incidens av både mikro- och makrovaskulär sjukdom. Vad gäller kardiovaskulär sjukdom verkar det ta lång tid, troligen mer än 10 år, innan de positiva effekterna av behandlingen kan ses, men de förefaller kvarstå länge. Tidig upptäckt och behandling av typ 2-diabetes är därför viktig. Nydiagnostiserad typ 2-diabetes är ofta lätt att behandla farmakologiskt i kombination med adekvata livsstilsåtgärder, och behandlingen är dessutom kostnadseffektiv. Senare i sjukdomsprogressen blir läkemedelsterapi ofta mer komplicerad.

Trots tillgång till flera olika farmaka är grundbehandlingen fortfarande metformin, och det ultimata antidiabetiska läkemedlet återstår ännu att utveckla. Man bör också klargöra att den perfekta studien på intensiv hyperglykemibehandling ännu inte gjorts, dvs en studie där ett stort antal typ 2-diabetiker med olika ålder, sjukdomsduration och komplikationer randomiseras till flera olika behandlingsregimer och HbA_{1c}-mål och därefter följs under flera decennier.

Med tanke på de oklara effekterna på hjärt-kärlhändelser och död i ACCORD, ADVANCE och VADT och de enorma kostnaderna förenade med en sådan uppföljning är det högst tveksamt om en sådan studie någonsin kommer göras. Dessutom gör sjukdomens naturalförlopp, med gradvis ökat behov av fler farmaka för att upprätthålla adekvata glukosvärden, en sådan studie svår att genomföra eftersom interventionsgrup-

perna så småningom kommer att innefatta samma arsenal av läkemedel. Tills vidare får vi därför förlita oss på de resultat som erhållits i UKPDS.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Rydén har haft föreläsningssupplett inom området diabetes och metabolism för flera företag inom området, bl a MSD, Schering-Plough, Roche Diagnostics och Sanofi-Aventis. Utöver detta sitter han i MSD:s expertgrupp inom diabetes och har haft konsultsupplett för bl a BioVitrum.*

■ *Mikael Rydén har varit ordförande i projektgruppen bakom SBU-rapporten »Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes«.*

REFERENSER

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
2. Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes. Stockholm: SBU; 2009.
3. Nationella riktlinjer för diabetesvården. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
4. 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(9131):837-53.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
7. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele E, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-39.
10. Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs diabetes trial – corrections. *N Engl J Med.* 2009;361(10):1024-5.
11. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-72.
12. Turnbull FM, Abraira C, Anderson R, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-98.
13. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457-71.
14. Diamond GA, Bax L, Kaul S. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):578-81.
15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279-89.
16. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298(10):1180-8.
17. Vestergaard P. Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009;16(2):125-31.
18. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2427-43.
19. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keehan JF, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1736-47.
20. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374(9683):39-47.