

Diabetes och hjärtinfarkt:

Intensiv glukoskontroll viktig enligt internationella riktlinjer

Högt blodsocker är en viktig och självständig riskfaktor för framtida död hos diabetiker med akuta koronara syndrom. Normalisering av förhöjt blodsocker värde leder till förbättrad prognos, sannolikt oavsett hur blodsockret sänks. Glukos–insulin–kaliuminfusion på sjukhus har däremot ingen plats i dagens behandling av akuta koronara syndrom, anser författarna apropå en artikel i Läkartidningen.

I en medicinsk kommentar i Läkartidningen nyligen [1] menar Dellborg och



ANNA NORHAMMAR

medicine doktor, postdoc, enheten för kardiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet; specialistläkare i invärtes medicin och kardiologi



KLAS MALMBERG

adjungerad professor i kardiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet; specialistläkare i invärtes medicin och kardiologi; Medical Science Director, Astra-Zeneca Global R&D, Mölndal



LINDA MELLBIN

legitimerad läkare, ST-läkare i kardiologi vid kardiologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna



LARS RYDÉN

professor emeritus i kardiologi vid enheten för kardiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet; specialistläkare i invärtes medicin och kardiologi lars.ryden@ki.se

Svensson att det numera inte föreligger några »konklusiva evidens för att infarktpatienter med ankomstblodsocker <11 mmol/l har särskild nytta av snabb blodsockerkorrigerings». Man manar dessutom till försiktighet med blodsockersänkning för att undvika hypoglykemi.

Enligt vårt förmenande riskerar denna svepande och illa underbyggda konklusion att föra oss bakåt i tiden vad gäller omhändertagandet av diabetiker med akut hjärtinfarkt. Vi talar här om en patientgrupp som än i dag har en klart dålig prognos och står för en betydande andel av den totala dödligheten på våra infarktavdelningar, något som framgår av färsk data från Riks-HIA [2].

Vi är eniga med Dellborg och Svensson

om det deletära i ett ökat blodsocker. I DIGAMI 2, en prospektiv studie omfattande 1 253 patienter med typ 2-diabetes och akut hjärtinfarkt följda under en mediantid om 2,1 år, ledde en ökning av uppdaterat fasteblodsocker (medelvärde av upprepade fasteblodsocker under studiens gång) om 3 mmol/l till en 20-procentig (P<0,001) ökning av dödligheten. Fasteblodsockret var därmed en av några få självständiga prognostiska variabler för framtida dödlighet. De övriga var stigande ålder, tidigare hjärtsvikt och tecken till njurpåverkan [3].

Därmed bekräftade DIGAMI 2 de i den första DIGAMI-studien [4] gjorda iakttagelserna om den tydliga prognostiska effekten av ett stigande blodsocker. I DIGAMI 1 visade det sig dessutom att sänkning av blodsockret med hjälp av insulin–glukosinfusion, följt av intensiv behandling med flerdosinsulin, eliminerade glukos som självständig riskfaktor [5].

Det unika med de två DIGAMI-studierna

är att de baserats på prospektivt insamlade och välkarakteriserade patientmaterial regelbundet följda över tid. Studierna bekräftar iakttagelser från registerbaserade studier i vilka enstaka blodsockervärden relaterats till framtida prognos. Sådana studiers bevisvärde begränsas emellertid av att patientmaterial, behandling m m inte varit väl karakteriserade och att blodsockervärdena

inte uppdaterats under uppföljningstiden.

Vi delar absolut inte Dellborgs och

Svenssons uppfattning om att det saknas belägg för att man kan förbättra diabetiska infarktpatienters situation genom effektiv blodsockersänkning. De baserar sina slutsatser på tre studier, CREATE-ECLA [6], DIGAMI 2 [3] och HI-5 [7]. I den förstnämnda studien randomiserades ett stort antal patienter, med eller utan diabetes och med ST-höjningsinfarkt, att behandlas med en glukos–insulin–kalium(GIK)infusion (25 procent glukos med 50 IE insulin och 80 mekv kalium/l) i en takt av 1,5 ml/kg/timme under 24 timmar eller att ingå i en kontrollgrupp.

Infusionsgruppen fick, vilket Dellborg och Svensson uppmärksammat, relativt stora vätskevolymmer med den cirkulationspåfrestning det kan innebära. Dessutom resulterade tillförseln av GIK i ett stigande blodsocker. Patienter randomiserade till GIK hade efter 6 timmar 10,4 mmol/l jämfört med 8,2 i kontrollgruppen. Motsvarande värden efter 24 timmar var 8,6 respektive 7,5 mmol/l. I enlighet med iakttagelserna i DIGAMI 2 [3] borde detta leda till en tydligt ökad mortalitet i GIK-gruppen. Så var också fallet, även om denna skillnad inte var statistiskt säkerställd i huvudgruppen.

Senare undergruppsanalyser, där resultaten av den identiskt designade

OASIS 6-studien medtagits (totalt innefattande 23 000 patienter), visade att det förelåg en klar relation mellan blodsockerhöjning och ökad tidig mortalitet hos de GIK-behandlade patienterna. Intressant nog förelåg, i samma grupp, en signifikant sänkning av dödligheten efter tre dagar, vilket torde förklara det neutrala huvudresultatet. De för dessa studier ansvariga forskarna har spekulerat i att den potentiellt positiva effekten av metabol intervention späds ut av en samtidig blodsockerhöjning och volymbelastning [Diaz R, pers medd, Clinical trial update, European Society of Cardiology, Barcelona 2006].

CREATE-ECLA torde därmed sätta en absolut punkt för användandet av GIK-

infusion vid akut hjärtinfarktbehandling, i vart fall utan samtidig blodsockerkontroll.

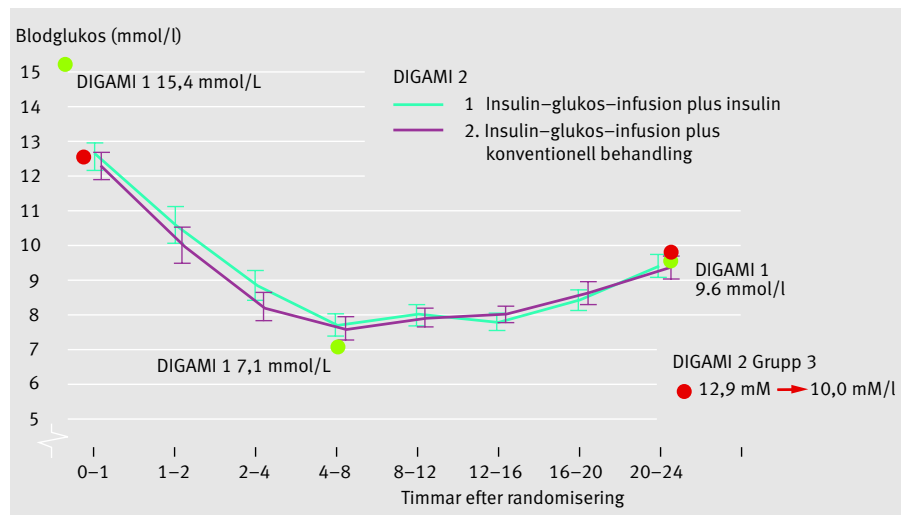
Konceptet håller således inte, och den mest sannolika förklaringen är att denna behandling leder till hyperglykemi. Därmed är det dessutom klart att CREATE-ECLA och liknande studier inte lämpar sig som argument för att sänkt blodsocker inte skulle kunna leda till bättre prognos. Här har med andra ord Dellborg och Svensson inget stöd att hämta för sin konklusion.

DIGAMI-studierna [3-6], liksom HI-5 [7], är alla studier med målsättningen att reducera blodsockernivåerna. I HI-5 var behandlingstiden kort, 24 timmar, och uppföljningstiden begränsad till 6 månader. De båda DIGAMI-studierna förenade akut insatt behandling och uppföljning med långsiktig sådan, upp till tre år. HI-5 rekryterade 240 patienter, med eller utan diabetes samt ett blodsocker $\geq 7,8$ mmol/l, till infusion av insulindextros alternativt standardbehandling. Målet var att hålla blodsockret mellan 4 och 10 mmol/l under de första 24 timmarna efter insjuknandet.

Studien undersökte med andra ord effekten av en akut insatt men inte kontinuerligt driven glukoskontroll. Man observerade ingen mortalitetskillnad under den 6 månader långa uppföljningsperioden. Under de första 24 timmarna skiljde sig inte den genomsnittliga blodsockernivån mellan de två grupperna (infusionsgruppen: $8,3 \pm 2,2$; kontrollgruppen: $9,0 \pm 2,8$ mmol/l; NS).

I en intressant undergruppsanalys delade man in patienterna i två grupper: dels de med blodsocker över medianen, som var 8,1 mmol/l under de första 24 timmarna, dels de med blodsocker under medianen. Dödligheten var signifikant högre hos individer med blodglukos över medianen och uppgick vid sjukhusutskrivningen till 7 respektive 0 procent samt efter 6 månader till 11 respektive 2 procent. Detta motsvarar en riskkvot på 5,6 (95 procenta konfidensintervall 1,2-26,1; $P=0,03$) efter sex månader.

Det förtjänar att påpekas att det målblodsocker som valts i interventionsgruppen, 10 mmol/l, ligger mycket långt från en normalisering. I den belgiska intensivvårdsstudie som övertygande påvisat behandlingsovervinster med god blodsockerkontroll ansåg man sig av etiska skäl behöva inleda behandling av kontrollgruppen vid denna nivå [8]. En närmare analys visar med andra ord att inte heller HI-5 håller som grund för de på-



Figur 1. Glukometabol kontroll under de första 24 timmarna i DIGAMI 1 och DIGAMI 2.

stående Dellborg och Svensson gör i sin medicinska kommentar.

Den hittills enda studie som visat, och då en relativt betydande, mortalitetsvinst med hjälp av intensiv glukoskontroll hos diabetiska infarktpatienter är DIGAMI 1 [4]. Efter en genomsnittlig tid av 3,4 år var den absoluta dödlighetsminskningen mellan den konventionellt behandlade kontrollgruppen och den med insulin intensivt behandlade gruppen 11 procent, dvs den relativa risken (RR) att avlida var 0,72 (95 procenta konfidensintervall 0,92-0,55; $P=0,011$).

Uttryckt som HbA_{1c} förelåg en tydligt förbättrad glukometabol kontroll i den intensivt insulinbehandlade gruppen med en skillnad på nära 1 procent efter ett år. Detta talar för att man i denna grupp verkligen uppnått en långsiktigt förbättrad glukosmetabolism. DIGAMI 1 kunde inte besvara frågeställningen om det var den akuta insulin-glukosinfusionen eller denna i kombination med en fortsatt flerdosbehandling med insulin som var den väsentliga orsaken till mortalitetsförbättringen.

DIGAMI 2 [3] utfördes i ett försök att besvara denna frågeställning genom att jämföra tre grupper: 1) insulin-glukosinfusion följt av flerdos insulin, 2) insulin-glukosinfusion följt av konventionell behandling samt 3) enbart konventionell behandling. DIGAMI 2 misslyckades så till vida att man inte nådde en signifikant skillnad i glukometabol kontroll, uttryckt som uppdaterat såväl blodsocker som HbA_{1c} , i de tre studiegrupperna. Sålunda kan resultatet av DIGAMI 2 inte tas till intäkt för att det inte lönar sig att sänka blodsockret i riktning mot normala värden. Vad studien däremot visade var att vid jämförbar

glukometabol kontroll var mortaliteten lika i de tre studiearmarna.

Analyser pågår i avsikt att studera effekten av enskilda glukossänkande läkemedel. Det förefaller som om sulfonylurea inte leder till en försämrad mortalitet (vilket tidigare befarats) och att metformin möjligen kan ha en infarktförebyggande effekt jämfört med övriga använda läkemedel inklusive insulin [Mellbin och medarbetare: opublicerade data].

För att illustrera skillnaden i den akuta glukometabola kontrollen i DIGAMI 1 och DIGAMI 2 presenteras i Figur 1 blodsockervärden under de första 24 timmarna. Figuren illustrerar att i DIGAMI 1 hade patienterna blodsockernivåer vid inklusionen som var avsevärt högre än i DIGAMI 2. I DIGAMI 2-grupperna 1 och 2, de med intensiv initial insulinbehandling, förbättrades den glukometabola kontrollen likvärdigt. Dessutom nådde patienterna i grupp 3 en jämförbar blodsockerinställning. I DIGAMI 1 sänktes blodsockret från 15,4 till 7,1 mmol/l för att efter 24 timmar ligga på samma nivå som i DIGAMI 2. Sålunda var sänkningen i DIGAMI 1 under de första 4-8 timmarna avsevärt större än i DIGAMI 2, något som kan ha haft sin betydelse för det gynnsamma resultatet.

Den i DIGAMI 2 uppnådda blodsockernivån var, över tid, omkring 8 mmol/l, en nivå som enligt vår uppfattning är ett alltför högt värde. Det visade sig svårt att normalisera blodsockret med nu tillgängliga medel trots att studien utfördes vid ett antal centra med speciellt intresse för blodsockerkontroll hos diabetiska hjärtinfarktpatienter. Intresset kan ha

lett till att man utnyttjade sedvanliga blodsockersänkande möjligheter på ett, åtminstone jämfört med DIGAMI 1, bättre sätt. Man utgick dessutom från en bättre grundinställning. Att man inte lyckades bättre med akutbehandlingen i grupperna 1 och 2 kan ha berott på en rädsla att åstadkomma hypoglykemer.

Som påpekats av Dellborg och Svensson medför hypoglykemi en risk [9]. Våra egna data talar i liknande riktning [Mellbin och medarbetare: opublicerade data från DIGAMI 2]). Detta skall dock inte förhindra att man strävar efter en normalisering av blodsockernivåerna, något som i intensivvårdsmiljö visat sig ha stora mortalitets- och morbiditetsvinster [8]. Vi behöver därför nya verktyg, läkemedel eller behandlingsregimer som snabbt normaliserar blodsockret i en akutsituation med minimal risk för hypoglykemi och dessutom med ett kliniskt rimligt övervakningsbehov.

Låt oss avslutningsvis redovisa vad nyligen framtagna internationella riktlinjer för hantering av diabetes och kardiovaskulär sjukdom säger. De offentliggjordes första gången på kongressen med European Society of Cardiology (ESC) och European Association for the Study of Diabetes (EASD) i september 2006 och är under publicering [10]. I dessa riktlinjer framhålls att diabetiska patienter med akut hjärtinfarkt har nytta av strikt metabol kontroll samt att denna kan åstadkommas med hjälp av olika behandlingsstrategier. Styrkan i rekommendationen rubriceras som klass 2 a, dvs att det finns en varierad uppfattning om nyttan med den föreslagna behandlingen, men att tyngden av tillgänglig evidens och uppfattning tydligt framhåller behandlingen som värdefull. Denna slutsats anses ligga på nivå B, dvs har stöd av minst en randomiserad klinisk prövning eller stora icke randomiserade studier.

Denna inställning kontrasterar mot Dellborgs och Svenssons konklusion att »inga belägg finns för att infarktpatienter med ankomstblodsocker <11 mmol/l har särskild nytta av snabb blodsockerkorrigerande«. Säkert önskar sig Dellborg och Svensson, liksom vi, nya och bättre läkemedel för glukosreglering. Intill dess att sådana studerats och värdesatts föreslår vi att man bör läsa tillgänglig litteratur med omsorg och urskillning samt att man undviker att använda data på ett vilseledande sätt.

Vi ställer oss helt bakom de nya internationella riktlinjernas rekommendation om att, i tillägg till en god allmän om-

vårdnad och behandling, intensiv glukometabol kontroll akut och på sikt med all sannolikhet är till stor nytta för diabetiska hjärtinfarktpatienter. För att i likhet med Dellborg och Svensson avsluta med ett gammalt talesätt vill vi framhålla att vi, i nuvarande läge, inte är beredda att »kasta ut barnet med badvattnet«.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Anna Norhammar har hållit arvoderade föreläsningar varav en del för olika läkemedelsföretag. Hon delar flera av de under Lars Rydén's namn angivna forskningsanslag. Klas Malmberg är anställd som Medical Science Director, AstraZeneca Global R&D, Mölndal, och har inom ramen för denna anställning rätt att använda 25 procent av sin tid till en adjungerad professor vid Karolinska institutet. Han delar flera av de under Lars Rydén's namn angivna forskningsanslag. Linda Mellbin har inga jävsförhållanden att uppge. Lars Rydén uppbär forskningsanslag från Hjärt-Lungfonden, AFA försäkring, Karolinska institutet, Konung Gustaf V och Drottning Victorias stiftelse, AstraZeneca och Sanofiaventis; har hållit arvoderade föreläsningar varav en del för olika läkemedelsföretag; är ordförande i SBU's Alertråd och adjungerad medlem av SBU's styrelse; och har som sakkunnig arbetat åt Europakommissionen, Österrikes hälso- och sjukvårdsdepartement, Europeiska kardiologföreningen, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket samt Sanofi-Aventis.*

REFERENSER

1. Dellborg M, Svensson AM. Högt blodsocker hos diabetiker riskfaktor vid akut hjärtinfarkt. Intensiv insulinbehandling – intressant idé som inte fungerar i praktiken. Läkartidningen. 2006;103; 2624-5.
2. Norhammar A, Lindbäck J, Rydén L, Wallentin L, Stenström U; on behalf of the Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Improved but still high short and long-term mortality after myocardial infarction in patients with diabetes

3. mellitus. A time trend report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. Heart 2006; Submitted.
3. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; 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. Eur Heart J. 2005;26: 650-61.
4. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol. 1995;26: 57-65.
5. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. Circulation. 1999;99:2626-32.
6. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA. 2005;293: 437-46.
7. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care. 2006;29:765-70.
8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med. 2001;345:1359-67.
9. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J. 2005;26:1255-61.
10. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases – Executive summary. Eur Heart J. 2006 & Diabetologia. 2006. In press.

Replik:

Inte överens om att blodsockret måste normaliseras inom timmar

I en kommentar till vår kommentar om studier av intensiv insulinbehandling går Norhammar, Malmberg, Mellbin och Rydén till attack mot vårt påstående att snabb blodsockersänkning med tillförsel av stora mängder insulin inte medför några vinster för patienter med akut hjärtinfarkt och diabetes.

Vi delar helt uppfattningen att patienter med diabetes och akut kranskärlsjukdom är en av de viktigaste högrisk-

grupper vi har att hantera inom dagens akutkardiologi, och vi deltog båda på lokal nivå i såväl DIGAMI 1 som DIGAMI 2.

Det är intressant att ta del av några fördjupande kommentarer och axplock ur DIGAMI-studierna. Det är också glädjande att få ta del av data från DIGAMI-2, som stödjer våra fynd vad gäller vådan av låga blodsockernivåer i akutfasen av

en hjärtinfarkt. Man kan bara uppmuntra Melbin till att publicera sina data om riskerna med hypoglykemi så snart som möjligt.

Det finns nu alltså data såväl från en randomiserad studie, från en metaanalys av flera stora interventionsstudier och från en registerstudie som belyser risken med att utsätta en patient med akut infarkt för hypoglykemi.

Norhammar, Malmberg, Melbin och Rydén inleder sin artikel med att konkludera att:

- högt blodsocker är en viktig och självständig riskfaktor för framtida död hos diabetiker med akuta koronara syndrom
- normalisering av förhöjt blodsocker värde leder till förbättrad prognos
- mycket talar för att jämförbar blodsockersänkning ger liknande prognosförbättring oavsett hur blodsockret sänks
- glukos–insulin–kalium(GIK)-infusion på sjukhus inte har någon plats i dagens behandling av akuta koronara syndrom.

Om dessa saker är vi överens, vilket framgår av vår kommentar.

Vad vi inte är överens om är tempot, nödvändigheten av att snabbt, inom timmar, normalisera blodsockret. Där finner vi fortfarande inte övertygande belägg för att vinsten överskrider risken, vilket möjligen speglas i utformningen av de internationella riktlinjer, som bl a Rydén själv varit med om att författa.

Positiva studier som klart påvisar nyttan av snabb blodsockerjustering med stora mängder insulin saknas fortfarande. Att kasta ut barnet med badvattnet är inte bra; kanske är det bättre att plocka upp det lite försiktigt?

Mikael Dellborg
professor, överläkare

mikael.dellborg@hjl.gu.se

Ann-Marie Svensson
med dr, leg sjuksköterska;
båda medicinkliniken, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg;
avdelningen för akut och kardiovaskulär
medicin, institutionen för medicin,
Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet

ANNONS