

Vad är egentligen en optimal behandling vid typ 2-diabetes?

# Nya studier manar till eftertanke



**PETER M NILSSON**, docent, universitetslektor, institutionen för kliniska vetenskaper, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
peter.nilsson@med.lu.se



**BJÖRN ELIASSON**, docent, överläkare, Lundbergslaboratoriet för diabetesforskning, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Vid såväl typ 1- som typ 2-diabetes är den glukosmetabola rubbningen central för sjukdomsprocessen, och den innebär avgörande effekter på metabolism, organfunktion samt risk för diabeteskomplikationer [1]. Det är därför en logisk tanke att en korrigering av hyperglykemi med automatik leder till lägre risk för framtida ohälsa. Detta är visat för typ 1-diabetes i framför allt Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) och Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (EDIC), där man fastslagit avsevärt minskade risker för mikro- och makrovaskulär sjukdom vid intensifierad insulinbehandling [2].

För typ 2-diabetes har det kliniska omhändertagandet i hög grad påverkats av den banbrytande United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) från 1998 [3], där man kunde redovisa att en skärpt glykemisk kontroll framför allt innebar minskade risker för mikrovaskulära komplikationer, men ej statistiskt signifikant för makrovaskulära komplikationer. Ett undantag var metforminbehandling, som hos en subgrupp av obesa patienter (n=342) minskade såväl incidens av hjärtinfarkt som totalmortalitet. Inga ökade risker sågs vid behandling med insulin eller sulfonylureapreparat.

En intensiv blodtryckssänkning i UKPDS medförde påtagliga hälsovinsten i form av minskad risk för kardiovaskulära händelser [4]. Man bör dock komma ihåg att patienterna i UKPDS var medelålders personer med nyupptäckt typ 2-diabetes, med en övre åldersgräns vid baslinjen på 65 år (medianålder 54 år), vilket är 10 år lägre än den genomsnittliga åldern för majoriteten av svenska typ

2-diabetespatienter (64,4 ± standarddeviation 14,5 år) enligt Nationella diabetesregistret år 2007.

Erfarenheter från DCCT och UKPDS har påtagligt påverkat diabetesvården över hela världen under de 10 år som förflutit och bidragit till moderna behandlingsriktlinjer och en successivt förändrad klinisk praxis. Effekterna av detta har kunnat beläggas även i vårt land, bl a genom de gradvis förbättrade medelvärden för glykemisk kontroll och blodtryck som redovisats från Nationella diabetesregistret [5, 6].

### ACCORD avbröts av säkerhetsskäl

Mot denna bakgrund väckte det stor uppmärksamhet nyligen när en av behandlingsarmarna i den amerikanska randomiserade interventionsstudien för patienter med typ 2-diabetes, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [7], avbröts av säkerhetsskäl.

Enligt pressmeddelanden och annan offentlig information har man konstaterat en ökad dödlighet i den grupp som intensivbehandlats för att uppnå HbA<sub>1c</sub>-målet <5,0 procent (enligt svensk Mono-S-standard) jämfört med kontrollgruppens mål på HbA<sub>1c</sub> 6,0–7,0 procent [8].

ACCORD-studien designades för att liksom UKPDS värdera effekterna av skärpt kontroll av hyperglykemi ner till normala nivåer samt intensifierad behandling av blodtryck (<120 mm Hg jämfört med <140 mm Hg), och därtill olika behandlingar av blodlipiderna (statin med eller utan fibrat).

Sammanlagt rekryterades 10 251 patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk. Många deltagare hade tidigare haft manifestationer av koronarsjukdom [7].

Alla patienter ingick i huvudstudien och randomiserades till olika HbA<sub>1c</sub>-mål enligt ovan, medan andelar randomiserades till olika blodtrycksmål (n=4 733) respektive lipidnivåsmål (n=5 518).

Alla som randomiserades till det aggressiva HbA<sub>1c</sub>-målet ställs nu om till det högre behandlingsmålet, medan blodtrycks- och lipidarmarna fortsätter oför-

ändrade till beräknat slut för studien under 2009.

### Överraskningar i ACCORD-studien

Patienter som randomiserats till skärpt glykemisk kontroll i ACCORD kunde behandlas med olika antidiabetiska läkemedel (metformin, sulfonylurea, insulin, glitazon, exenatid), allt enligt förskrivande läkares egen bedömning.

Säkerhetskommittén ingrep i studien i februari 2008, på grund av att man noterat en ökad total mortalitet i den intensivbehandlade gruppen (257 avlidna jämfört med 203 avlidna i kontrollgruppen).

Medel-HbA<sub>1c</sub> i de två grupperna under studien var 5,3 procent mot 6,4 procent (svensk Mono-S-standard), således en skillnad på drygt 1 procentenhet, vilket var något mer än i UKPDS, där patienterna dock hade högre genomsnittliga HbA<sub>1c</sub>-nivåer under studien [3].

Man har inte kunnat förklara den ökade mortaliteten i ACCORD med en ökad grad av hypoglykemier vid skärpt glykemisk kontroll, inte heller via inflytandet av någon av de ingående medicinerna. Fynden kräver ingående analyser, och data bearbetas för närvarande för publikation.

Kan resultatet ha påverkats av interaktioner mellan läkemedel i de olika be-

### SAMMANFATTAT

**En ny amerikansk studie**, ACCORD, har rapporterat att intensiv behandling av hyperglykemi, ner mot normala värden på HbA<sub>1c</sub>, har associerats med ökad mortalitet hos högriskpatienter med typ 2-diabetes jämfört med det vanligt använda behandlingsmålet (6 procent). Orsaken är för närvarande inte känd, men preliminära uppgifter anger låg risk i båda behandlingsgrupperna.

**Vid en långtidsuppföljning** av Steno-2-studien har man påvisat fortsatt stark effekt på totalmortalitet och kardiovaskulära händelser efter en långtgående riskfaktorkontroll enligt nuvarande behandlingsriktlinjer för plasmaglukos, blodtryck och blodfetter.

**Svenska riktlinjer** anger att HbA<sub>1c</sub>-målet är under 6 procent för majoriteten av patienter med typ 2-diabetes och lägre vid nyupptäckt sjukdom av lättare svårighetsgrad. Dessa rekommendationer rubbas inte av fynden i ACCORD.

handlingsarmarna eller av att patientpopulationen är etniskt heterogen?

Vad man redan nu kan säga är att medelålder och den totala riskfaktorbördan bland patienter i ACCORD var högre än i UKPDS, således en sjukare och mer sårbar grupp patienter. Det är dock viktigt att hålla i minnet att dödligheten i ACCORD-studien har angivits vara lägre oavsett behandlingsgrupp än förväntat. I den motsvarande ADVANCE-studien [9], som är under avslutning, har dock en preliminär analys, (<http://www.reuters.com>), inte kunnat se någon ökad dödlighet associerad med skärpt kontroll av hyperglykemi (mål  $HbA_{1c}$  <5,5 procent), men full studieredovisning avvaktas.

## Nyheter från DIGAMI 2 och Steno-2

Samtidigt har det publicerats intressväckande och sannolikt kliniskt relevanta resultat från den svenska DIGAMI 2-studien [10]. I en post hoc-analys sågs en observationellt ökad risk för icke-letala kardiovaskulära händelser vid insulinbehandling hos patienter med typ 2-diabetes och genomgången hjärtinfarkt.

DIGAMI 2 är en studie med en randomiserad design, där man eftersträvar antingen en intensiv eller en mindre intensiv glykemisk reglering, baserad på framför allt flerdosinsulinbehandling i intensivgruppen [10]. Huvudresultatet av studien var att ingen skillnad i glukoskontroll kunde påvisas mellan de båda behandlingsarmarna, även om det förelåg ett observationellt samband mellan glukosnivåer och utfall. I post hoc-analysen sågs också en lägre risk för patienter som behandlats med metformin.

Det stora värdet av multipel riskfaktorintervention vid typ 2-diabetes har ytterligare dokumenterats i den danska Steno-2-studien [11]. I denna deltog typ 2-diabetespatienter med mikroalbuminuri, hos många kombinerat med hypertoni. Den har tidigare visat att behandling av plasmaglukos, blodtryck och blodfetter mot aggressiva behandlingsmål (jämfört med reguljära mål) minskar risken för mikrovaskulära komplikationer med cirka 50 procent efter 4 års uppföljning och för makrovaskulära komplikationer också med cirka 50 procent efter 8 år.

Målnivåerna var  $HbA_{1c}$  5,5 procent (svensk Mono-S-nivå), blodtryck 130/80 mm Hg, totalkolesterol 4,5 mmol/l och serumtriglycerider 1,7 mmol/l. Alla studiens deltagare skulle ha ACE-hämmarbehandling som bas och uppmanas till rökstopp.

Helt nyligen publicerade resultat visar att den skärpta riskfaktorkontrollen sammantaget leder till imponerande kli-

niska vinster enligt 13-årsuppföljningen [11]. Detta trots att huvudstudien varade i bara 7,8 år och att  $HbA_{1c}$ -, blodtrycks- och blodfettsnivåer var desamma i behandlingsgrupperna vid studiens slut. Man lyckades att reducera såväl kardiovaskulära händelser som total mortalitet i den intensiva behandlingsgruppen med cirka 50 procent (relativ riskreduktion). Antalet dödsfall blev 24 mot 40 (riskkvot 0,54, 95 procentns konfidensintervall 0,32–0,89;  $P=0,02$ ).

## Svenska riktlinjer ändras knappast

Vilka slutsatser kan så långt dras av dessa studier och rapporter? I Socialstyrelsens regi pågår för närvarande en revision av de nationella riktlinjerna för diabetesvården, som beräknas vara klar 2009. I behandlingsrekommendationerna från Läkemedelsverket 2006 [12] framgår att patienter med typ 2-diabetes ska erbjudas en multipel riskfaktorkontroll baserad på angivna mål för blodtryck (<130/80 mm Hg), lipider (totalt kolesterol <4,5 mmol/l, LDL-kolesterol <3,0 mmol/l) och  $HbA_{1c}$  (<6,0 procent) för de flesta diabetespatienter, men »vid t ex nydebuterad typ 2-diabetes och åren därefter kan målet ofta sättas lägre, ända ned till <5,0 %» [12].

Dessa målvärden sammanfaller alltså väl med dem som användes i Steno-2-studien, men också med dem som anges i aktuella europeiska [13] och amerikanska [14] riktlinjer för diabetesvården och med dem som förespråkas av Svensk förening för diabetologi, (<http://www.diabetolognytt.se>).

Av bl a dessa skäl ändras knappast svenska riktlinjer av de preliminära fynden i ACCORD eller av resultaten av post hoc-analysen i DIGAMI 2, men en rimlig slutsats är att vi fått bekräftelser på att patienter med typ 2-diabetes och hög kardiovaskulär risk, exempelvis efter hjärtinfarkt, måste behandlas med stor omsorg.

## Individualiserad terapi aktualiseras

De nya studieresultaten avser i första hand makrovaskulära sjukdomskomplikationer och död, men de måste också sättas i relation till eventuella vinster för minskning av de mikrovaskulära diabeteskomplikationerna, såsom ögon-, njur- och nervsjukdom. Dessa måste värderas, eftersom de är starkt associerade till grad av hyperglykemi och medför besvärande symtom, handikapp och stora kostnader (t ex uremivård).

De nya analyserna väcker frågor som t ex om patienter med typ 2-diabetes med etablerad koronarsjukdom (postinfarkt) har ökad känslighet för en inten-

sifierad behandling med nuvarande behandlingsalternativ. Både blodtrycks- och blodlipidsänkning har bevisats vara av stort värde [15, 16], och att förorda en god och nikotinfri livsstil ter sig självklart.

Att mot bakgrund av ovannämnda nyheter avfärda insulinbehandling eller strävan efter bättre glukoskontroll eller normoglykemi vid typ 2-diabetes i allmänhet vore dock felaktigt. Däremot påminner dessa fynd ånyo om behovet av individualiserad behandling av de olika riskfaktorerna, inte minst glukoskontroll, och beaktande av gällande indikationer och kontraindikationer för olika läkemedel – för att uppnå de imponerande resultat som setts i Steno-2-studien.

Studieresultaten belyser med skärpa det stora behovet av ännu fler goda interventionsstudier med bra design för att förstå värdet av diabetesbehandlingens olika delar, liksom att de olika behandlingsalternativen utvärderas avseende sina effekter på risken för långsiktiga mikro- och makrovaskulära komplikationer.

Detta gäller inte minst nya diabetesläkemedel [17] som är under utprovande och introduktion.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har föreläst för ett flertal företag med produkter inom diabetesområdet samt i kliniskt forskningsarbete bedrivit studier avseende diabetesläkemedel i samarbete med Lilly, Boehringer-Ingelheim, Novartis och GlaxoSmithKline. Björn Eliasson har deltagit i utbildningsaktiviteter i regi av flertalet läkemedelsföretag inom diabetesområdet, deltagit i kliniska prövningar och varit medicinsk rådgivare åt läkemedelsföretag inom diabetesområdet.*

## REFERENSER

- 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.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: design and methods. The ACCORD Study Group. *Am J Cardiol*. 2007;99 (suppl):21i-31i.
- Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L, for the DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J*. 2008;29:166-76.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358:580-91.
- Ahrén B. Två genombrott i behandling av typ 2-diabetes. Både receptoragonist och enzymhämmare har nu nått kliniken. *Läkartidningen* 2007; 104:3763-4.