

Vid typ 2-diabetes är behandlingsmålet vid hyperglykemi individuellt

Generellt betraktat förbättrar effektiv läkemedelsbehandling av hyperglykemi typ 2-diabetikers prognos särskilt gällande ögon- och njurkomplikationer och i viss mån i fråga om hjärtsjukdomar. Behandlingen har mest effekt när den inleds i ett tidigt skede. För äldre och multisjuka kan alltför effektiv behandling till och med vara skadlig.

Prognosen för typ 2-diabetiker försämrades speciellt av en ungefär tredubbel risk för allvarliga hjärthändelser. Det har förekommit avsevärda variationer i behandlingsmålen för hyperglykemi hos typ 2-diabetiker under de senaste 10 åren. Många nya läkemedelsgrupper har även introducerats inom behandlingen av hyperglykemi.

Det är en naturlig tanke att ju närmare blodsockervärdena är värdena hos friska personer desto bättre är prognosen med tanke på komplikationer av diabetes, det vill säga ögon-, njur- och nervskador, hjärt- och andra blodkärlssjukdomar och även dödlighet. De nyaste undersökningarna visar dock att frågan inte är riktigt så entydig.

Strängare behandlingsmål

Behandlingsmålen för hyperglykemi vid typ 2-diabetes har blivit avsevärt strängare under de senaste decennierna. Tidigare ansåg man det vara tillräckligt att patienterna förblir symtomfria. Uppföljning av blodsockret rekommenderades inte ens eftersom patienternas levnadsutsikter ansågs vara så dåliga att de inte hinner utveckla några förändringar i ögonen eller njurarna.

På 1990-talet började kranskärlssjukdom hos typ 2-diabetiker aktivt behandlas genom bypassoperationer och ballongvidgningar vilket gav dem en bättre prognos. Man upptäckte att när patienterna lever längre utvecklas ögon- och njurförändringar hos dem på samma sätt som hos typ 1-diabetiker. Av denna orsak eftersträvades effektivare behandling av hyperglykemi.

I flera tvärsnitts- och uppföljningsundersökningar påvisades att dålig sockerbalans har samband med ökad risk för hjärtinfarkt och dödlighet. Då uppstod begreppet: typ 2-diabetes är en kranskärlssjukdom.

UKPDS-undersökningen utgjorde en vändpunkt

Den brittiska undersökningen UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) som publicerades 1998 innebar en avgörande knuff framåt för strävan efter ett bättre behandlingsresultat. Behandlingsbalansen uppföljdes genom HbA1c-mätningar (referensområde för friska 4,2–6,0 %) som beskriver blodsockernivån i genomsnitt under 2–3 månader.

I undersökningen (n = 4 200) påvisades att hos nysjuknade typ 2-diabetiker, vars medelålder var 53 år, minskade intensivbehandling av hyperglykemi under 10 år (HbA1c i genomsnitt 7,0 %, i jämförelsegruppen 7,9 %) statistiskt avsevärt utvecklingen av ögonförändringar med cirka 20 % och njurförändringar med cirka 30 %. Hjärtinfarkter förhindrades statistiskt avsevärt inte i avsevärd grad (p = 0,052) och inte heller den sammanlagda dödligheten minskade.

Uppföljningsresultatet av samma undersökning rapporterades 2008 när alla patienter hade omfattats av rutinbehandling i 10 års tid och gruppernas HbA1c-värden hade varit på samma nivå, cirka 7,7 %. I detta sammanhang framgick det att hjärtinfarktrisen för gruppen som var föremål för intensivbehandling ursprungligen var statistiskt avsevärt, 15 % (p = 0,01) mindre och den sammanlagda dödligheten var 13 % mindre (p = 0,007). Resultatet kan tolkas så att en god sockerbalans som underhålls under de första åren är av central vikt för förhindrande av komplikationer.

Nyare undersökningar av intensivbehandling av hyperglykemi

I UKPDS-undersökningen var HbA1c-värdena även i gruppen som var föremål för intensivbehandling dock avsevärt högre än värdena hos friska personer. Av denna orsak inleddes i början av 2000-talet tre stora randomiserade och kontrollerade undersökningar i vilka eftersträvades normala eller nästan normala HbA1c-värden. De behandlande läkarna kunde ordinera patienterna vilka som helst tillgängliga diabetesläkemedel som tas via munnen, även i kombination med insulin.

I undersökningen ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) deltog 10 200 patienter vars medelålder var 62 år och som haft diabetes i 10 år. Av dem hade 35 % tidigare haft en kranskärlshändelse. Interventionen tog i genomsnitt 3,5 år. HbA1c var i utgångsläget 8,1 %. I gruppen med aktiv behandling uppnåddes en HbA1c-nivå på 6,4 % och i jämförelsegruppen 7,5 %. Beträffande hjärthändelser konstaterades en ungefärlig nedgång på 10 % (p = 0,16) men den sammanlagda dödligheten ökade överraskande avsevärt med 22 % (p = 0,04). I interventionsgruppen hade en tre gånger större patientgrupp allvarliga hypoglykemier som krävde hjälp av medicinsk personal än i jämförelsegruppen (10,5 vs. 3,5 %).

I undersökningen ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation) deltog 11 100 patienter med en medelålder på 66 år vars diabetes hade pågått i 8 år. Av patienterna hade 32 % tidigare haft en kranskärlshändelse. Uppföljningstiden var 5 år och HbA1c var 7,5 % i utgångsläget. I interventionsgruppen uppnåddes ett HbA1c som var i genomsnitt 6,5 % och i jämförelsegruppen 7,3 %. I fråga om kranskärlssjukdomar (riskkvot 0,94; p = 0,32) eller dödlighet (riskkvot 0,93; p = 0,28) konstaterades inga betydande skillnader mellan grupperna. I fråga om mikrovaskulära komplikationer (kombination av mikroalbuminuri och retinopati) konstaterades en 14 % mindre risk (p = 0,01). I intensivgruppen förekom fler allvarliga hypoglykemier (2,7 % vs. 1,5 %, p = 0,001).

I undersökningen VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) deltog 1 800 patienter vars medelålder var 60 år och som hade haft diabetes i genomsnitt i 11,5 år. En kardiovaskulär händelse hade förekommit tidigare hos 40 % av dem. I utgångsläget var HbA1c svagt, 9,4 %. Under uppföljningstiden på 6 år var HbA1c 6,9 % i interventionsgruppen och 8,4 % i jämförelsegruppen. Inga skillnader konstaterades mellan grupperna i fråga om kardiovaskulära händelser (p = 0,14) eller sammanlagd dödlighet (p = 0,62). I intensivgruppen förekom approximativt en mindre mängd förvärring av diabetisk retinopati (p = 0,07) och kontrollgruppen hade en större andel patienter hos vilka utsöndringen av protein i urinen ökade (p = 0,01). I intensivgruppen förekom tre gånger oftare allvarliga hypoglykemier (9 vs. 3 fall/100 patientår, p = 0,001).

Varför var resultatet av de nya undersökningarna om intensivvård en besvikelse?

Då man beaktar det positiva resultat som undersökningen UKPDS visade om betydelsen av intensivvård för prognosen, var resultatet av undersökningarna om behandling som eftersträvar normoglykemi (ACCORD, ADVANCE och VADT) en stor besvikelse.

Det kan finnas flera möjliga förklaringar till det överraskande resultatet av interventionsundersökningarna.

- Patienterna i de nya undersökningarna hade haft diabetes redan en lång tid och längden på diabetes var en viktig förutsägande faktor för komplikationer. I undersökningen UKPDS hade patienterna nyligen insjuknat.
- Normoglykemi eftersträvades genom att använda kombinationer av flera olika läkemedel. Exempelvis i undersökningen ACCORD hade 62 % av dem som använde insulin dessutom minst tre läkemedel som tas via munnen.
- I undersökningen ACCORD gick patienterna häftigt upp i vikt till följd av interventionen (28 % gick minst 10 kg upp i vikt).
- I de nya undersökningarna kände man redan i utgångsläget till att en stor del av patienterna hade haft en kranskärlshändelse.
- Interventionen hade samband med allvarliga hypoglykemier som kan ha en stark förbindelse till hjärtdödsfall.
- I de nya undersökningarna var uppföljningstiden kortare än i undersökningen UKPDS.
- Statinbehandlingen, som inte ännu användes i undersökningen UKPDS, minskar kraftigt hjärthändelser och kan därför dölja betydelsen av eventuell behandling av hyperglykemi.

Är det någon skillnad på vilket sätt behandlingen görs effektivare?

I undersökningen UKPDS hade det inte någon betydelse om behandlingen av patienter med normal eller nästan normal vikt inleddes med insulin eller sulfonylurea. Hos feta personer (övervikt minst 20 %) var metforminbehandling däremot en betydligt bättre inledande behandling än andra behandlingsformer med tanke på prognosen.

Eftersom allvarliga hypoglykemier kan ha ett samband med hjärtdödsfall, kan man anta att läkemedel som inte orsakar hypoglykemier, exempelvis metformin; är bättre med tanke på prognosen. I undersökningen ACCORD använde cirka 90 % av patienterna i intensivgruppen rosiglitazon vilket sannolikt haft en inverkan åtminstone på den stora viktökningen.

Nya läkemedelsgrupper som tagits i bruk under de senaste 6 åren är inkretinmediciner, dvs. DPP4-hämmare och GLP-1-analoger. Fördelen med dessa är att de varken ökar hypoglykemirisker eller orsakar viktökning. Inga av läkemedlen i dessa grupper har före introduktionen på marknaden undersökts speciellt med tanke på eventuella hjärtfördelar. De metaanalyser som publicerats hittills pekar på att användning av dem åtminstone inte har samband med ökad risk för kardiovaskulära händelser. För tillfället pågår flera omfattande undersökningar som utreder om det med hjälp av dessa läkemedel är möjligt att minska på den stora kardiovaskulära sjukligheten och dödligheten i samband med typ 2-diabetes.

Det är nödvändigt att undersöka eventuella skadliga inverknings på hjärtat hos de nya läkemedlen

Läkemedelsmyndigheterna har även börjat kräva att alla nya diabetisläkemedel ska undersökas med tanke på eventuell skadlig inverkan på hjärtat. I oktober 2013 publicerades två randomiserade undersökningar om DPP4-hämmare.

I undersökningen EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome) gavs alogliptin eller placebo i 1,5 års tid utöver övrig diabetesbehandling till 5 400 patienter vars medelålder var 61 år och som nyligen hade haft en akut kranskärlshändelse. Patienternas utgångs-HbA1c var 8,0 % och de hade haft diabetes i 7 år. HbA1c var 0,36 procentenheter lägre i alogliptingruppen. Mellan grupperna konstaterades inga skillnader vad gäller hjärtinfarkter, stroke eller kardiovaskulär dödlighet.

I undersökningen SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) gavs saxagliptin eller placebo i 2,1 års tid utöver övrig diabetesbehandling till 16 500 patienter vars medelålder var 65 år, som hade haft diabetes i 10 år och av vilka 80 % hade tidigare konstaterad kranskärlssjukdom och 43 % även genomgått ett kranskärlsinslag. I saxagliptingruppen sjönk HbA1c från 8,0 % till 7,5 % och i placebogruppen till 7,8 %. Mellan grupperna konstaterades inga skillnader vad gäller hjärtinfarkter, stroke eller kardiovaskulär eller sammanlagt dödlighet, men i saxagliptingruppen fick en litet större andel av patienterna sjukhusvård på grund av hjärtinsufficiens.

Hur effektivt bör hyperglykemi behandlas?

Utifrån de ovan beskrivna undersökningarna kan man konstatera att det genom behandling av hyperglykemi obestriddligen är möjligt att förbättra prognosen gällande mikrovaskulära komplikationer och speciellt uppkomsten av njursjukdom. Situationen är inte lika tydlig i fråga om kranskärlssjukdomar. Alltför sträng behandlingsbalans kan vara till och med skadlig för äldre som haft diabetes länge och som lider av tecken på kranskärlssjukdom.

Den finländska rekommendationen för behandling av diabetes som uppdaterades i september 2013 betonar individualitet vid fastställandet av HbA1c-målet: för nyinsjuknade patienter som i övrigt är friska är målet under 6,5 % vid användning av läkemedel som inte orsakar hypoglykemi, men hos äldre och multisjuka patienter som varit sjuka länge kan målet vara 8 % eller till och med högre.

Tapani Rönnemaa
Med. dr, professor i internmedicin
Åbo universitet

Denna artikel har publicerats i Sic!-tidskriftens och -webbtidskriftens nummer 4/2013.

Takaisin

LITTERATUR

ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–59.

ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.

Diabetes. Rekommendationen God medicinsk praxis (uppdaterad 12.9.2013). www.kaypahoito.fi.

Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.

Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.

White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
