

MÅLBLODSOCKER VID TYP 2 DIABETES

- ju lägre desto bättre?

REFERAT

Fredagen den 16 januari 2009
Sheraton, Stockholm



sanofi aventis

Because health matters

MÅLBLODSOCKER VID TYP 2 DIABETES

- ju lägre desto bättre?

REFERAT

Under det gångna året har det presenterats flera studier som väcker frågor om vikten av intensiv glukoskontroll vid typ 2 diabetes. Symposiet den 16 jan belös denna fråga ur flera olika aspekter.

För fjärde året i rad arrangerade sanofi-aventis ett vintersymposium kring diabetes. Både nationellt och internationellt erkända föreläsare inom diabetesområdet kom till Sheraton hotel i centrala Stockholm, för att föreläsa för kollegor från hela landet.

Mötet var interaktivt, där deltagarna hade möjlighet att vara delaktiga i diskussionen med mentometerknappar.

Introduktion

Professor Jan Bolinder, Endokrinkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Typ 2 diabetes karakteriseras av ökad risk för mikro- och makrovaskulära komplikationer. Dagens diabetesvård har i hög grad påverkats av den banbrytande brittiska studien UKPDS som för närmare tio år sedan visade att intensifierad glykemisk behandling ledde till signifikant reduktion av mikrovaskulära komplikationer vid typ 2 diabetes. Eventuella positiva effekter på makrovaskulära händelser kunde inte styrkas statistiskt, med undantag för en mindre subgrupp.

Under det gångna året har flera studier presenterats som väcker frågor om vikten av intensiv glukoskontroll vid typ 2 diabetes. Uppföljningsdata från UKPDS pekar på positiva effekter på makrovaskulär sjukdom och mortalitet medan nya data från två andra större studier, ACCORD och ADVANCE visar motsägelsefulla resultat avseende dessa parametrar. De nya rönen kan bidra till en ny syn på behandlingsmål vid det kliniska omhändertagandet av patienter med typ 2 diabetes och initiera ett nytt kapitel inom diabetesvården.

De senaste årens forskning har gett evidens för att intensiv behandling av hyperlipidemi och hypertoni, vid sidan av glukoskontroll, är av stor vikt vid behandling typ 2 diabetes. De positiva effekterna av multipel riskfaktorintervention har bland annat bekräftats i den danska Steno-2-studien.

Mot bakgrund av den pågående revisionen av de nationella riktlinjerna från 1999 som beräknas vara färdiga under 2009 är det ytterst intressant att diskutera och belysa frågan om intensiv glukoskontroll och optimal diabetesbehandling ur olika aspekter.



Professor Jan Bolinder

ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

Professor Richard Bergenstal, International Diabetes Center, Minneapolis, USA

Syfte med ACCORD studien var att studera effekten av intensiv glukoskontroll jämfört med standardbehandling vid typ 2 diabetes på framför allt makrovaskulära komplikationer. Likaså studerades intensifierad behandling av blodtryck och blodlipider. ACCORD inkluderade 77 centra i USA och Kanada och omfattade 10 251 patienter med sedan länge manifest typ 2 diabetes och hög kardiovaskulär risk. Cirka en tredjedel av patienterna hade tidigare haft manifestationer av makrovaskulär sjukdom. Medelåldern låg på 62 år, medel BMI på 32, diabetesduration på 10 år samt HbA1c på 8,1* (de två sistnämnda anger medianvärden).

Patienterna randomiserades antingen till intensivgruppen (HbA1c mål < 6 procent)* eller till kontrollgruppen (HbA1c mål 7–7,9 procent)* och vidare i sin tur till olika blodtrycksmål (120 mm Hg eller 140 mm Hg) respektive lipidnivåmål (enbart statin eller statin i kombination med fibrat).



Intensivgruppen uppnådde under studiens gång HbA1c på 6,4 procent* mot kontrollgruppens på 7,5 procent*. Intressant att notera är att redan inom ett halvt år noterades en dramatisk sänkning av HbA1c hos de intensivbehandlade patienterna och inom ett år hade värdet reducerats ytterligare till en stabil nivå. En så snabb sänkning är ovanlig i klinisk praxis.

Man fann ingen signifikant skillnad mellan de båda grupperna avseende studiens primära effektmått, nämligen kombinerade kardiovaskulära händelser. Dock kunde en positiv trend noteras i intensivgruppen (2,11 mot 2,29 procent per år). Viktigt att poängtera är det motsvarande utfallet för patienter med typ 2 diabetes i populationen som ligger på 3 procent vilket innebär att båda grupperna uppnådde ett mer fördelaktigt resultat jämfört med nationell standard. Delar av studien avbröts i förtid på grund av signifikant ökad total mortalitet (257 mot 203 dödsfall) samt kardiovaskulär död i intensivgruppen jämfört med standardgruppen. Alla som randomiserades till den intensiva behandlingen har fortsatt sitt deltagande med högre glukosmål, medan blodtrycks- och lipidgrupperna kvarstår oförändrade till studiens slut under 2009.

Den aktuella frågan är naturligtvis vad som orsakat den ökade mortaliteten i intensivgruppen. Det är viktigt att ta hänsyn till det mycket strikta glukosmålet i den gruppen (HbA1c < 6

procent)*, speciellt med tanke på den långa sjukdomsdurationen. Man har även spekulerat att det snabba initiala fallet av HbA1c kunde vara en bidragande faktor. Vidare observerades en signifikant viktuppgång bland de intensivbehandlade patienterna (3,5 kg mot 0,4 kg i kontrollgruppen) och ett ökat antal allvarliga hypoglykemier (cirka 10,5 mot 3,5 procent i kontrollgruppen). Likaså har den intensiva polyfarmacin pekats ut som en möjlig orsak.

I dagsläget saknas evidens för en skärpning av dagens behandlingsmål för Hb1Ac. Till dess är glukosmålet under 7 procent* ett rimligt värde. Utifrån studiedata kan man trots allt poängtera att en så intensiv glukoskontroll som tillämpats i ACCORD studien kan vara gynnsam för behandling av en mildare sjukdom och nyinsjuknade patienter. Sammanfattningsvis är man överens om att det krävs fler studier för några definitiva beslut om behandlingsmål vid typ 2 diabetes.

* Redovisas som DCCT-standard. För att få Mono-S-värden, dra bort ca 1%

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation)

Professor Simon Heller, University of Sheffield, UK

Data från en annan australiensisk studie, ADVANCE, demonstrerade delvis skilda resultat, än vad som observerats i ACCORD, avseende makrovaskulära komplikationer och mortalitet.

Syftet med studien var motsvarande det i ACCORD, det vill säga att utvärdera effekten av intensiv glukoskontroll jämfört med standardbehandling vid typ 2 diabetes på framför allt makrovaskulära komplikationer. HbA1c-målet i intensivgruppen sattes till 6,5 procent* och i standardgruppen användes lokala målvärden. ADVANCE inkluderade över 200 centra i Nordamerika, Europa och Asien och omfattade 11 140 patienter med typ 2 diabetes. Medelåldern låg på 66 år, medel BMI på 28, diabetesduration på 8 år samt HbA1c på 7,5 procent* (de två sistnämnda anger medianvärden). Runt 30 procent av patienterna hade tidigare haft manifestationer av makrovaskulär sjukdom.

Efter fem år låg HbA1c i genomsnitt på 6,5 procent* bland intensivbehandlade och på 7,3 procent* i standardgruppen. Någon signifikant skillnad avseende mortalitet, makrovaskulära händelser (kardiovaskulär död, icke-

letal hjärtinfarkt eller icke-letal stroke) eller retinopati noterades inte. Däremot uppnådde intensivgruppen en signifikant positiv effekt på det primära effektmåttet, en kombination av stora mikro- och makrovaskulära händelser. Huvudsakligen berodde detta på den sänkta relativa risken för ny eller förvärrad nefropati med 21 procent. Dessa fynd är i synnerhet intressanta utifrån UKPDS-studien som påvisat störst nytta av intensiv glukoskontroll för retinopati. Man såg en marginellt ökad incidens av allvarliga hypoglykemier bland intensivt behandlade patienterna men ingen viktökning som i ACCORD.

Med utgångspunkt i ACCORD och ADVANCE är det intressant att jämföra de båda studiernas skilda resultat och möjliga förklaringar till detta. Den första differensen ligger i demografiska parametrar. ADVANCE omfattade patienter med diabetes från ett tjugotal länder världen över, medan patientpopulationen i ACCORD var tämligen homogen (Nordamerika och Kanada). Patienterna i ADVANCE uppvisade lägre BMI och HbA1c än deltagarna i ACCORD vid den respektive studiens start. Likaså skilde sig läkemedelsanvändningen avsevärt i de båda studierna. I ACCORD specificerades inte vilka läkemedel som kunde användas för att nå målvärdet medan i ADVANCE utgjorde glikazid, ett sulfonylureapreparat, basbehandlingen i intensivgruppen med möjligt tillägg av andra antidiabetika eller insulin. Den glykemiska läkemedelskontrollen var mer aggressiv i ACCORD-studien. I ACCORD behandlades en större andel av intensivgruppens patienter med insulin (77 procent) och glitazoner (92 procent) än standardgruppens (55 procent respektive 58 procent). I ADVANCE var motsvarande siffror betydligt lägre, för insulin 40 procent i intensivgruppen respektive 24 procent i standardgruppen och för glitazoner 17 respektive 11 procent. Incidensen av allvarliga hypoglykemier var åtta gånger större bland intensivgruppens patienter i ACCORD jämfört med ADVANCE. Likaså drabbades fler av viktuppgång i den förstnämnda studien.



Professor Simon Heller



Sammanfattningsvis kan man konstatera att nuvarande HbA1c-mål på mellan 6,5 till 7 procent* verkar fortfarande vara rimliga. Fler studier som utvärderar vikten av intensifierad glukoskontroll är essentiella för att påvisa de långsiktiga kliniska effekterna. Indirekta vinster av positiv påverkan på nefropati är värdefullt att följa upp.

* Redovisas som DCCT-standard. För att få Mono-S-värden, dra bort ca 1%

STENO-2

Doktor Peter Gaede, Steno Diabetes Center, Köpenhamn, Danmark

År 2003 publicerades 8 års uppföljningsdata från den danska Steno-2-studien där man jämförde konventionell multifaktoriell behandling med en intensiv multifaktoriell intervention av patienter med typ 2 diabetes och metabolt syndrom med mikroalbuminuri. Vid multifaktoriell behandling eftersträvar man förutom sänkning av förhöjda glukosnivåer även sänkning av blodtrycket samt ogynnsam lipidbalans. Likaså är livsstilsförändringar av stor vikt. Syftet med studien som omfattade 160 patienter var att undersöka effekten på mikrovaskulära komplikationer och kardiovaskulär sjukdom av en målstyrd beteendeförändring och polyfarmaci.

Efter 4 år uppvisade intensivgruppen en signifikant halverad risk för mikrovaskulära komplikationer, såsom nefropati, retinopati och neuropati, jämfört med den konventionellt behandlade gruppen. Efter cirka 8 år kunde man notera en relativ riskreduktion av kardiovaskulär sjukdom (kardiovaskulär mortalitet, icke-letal myokardinfarkt, koronar bypass, icke-letal stroke, revaskularisering och amputation) med 53 procent och en absolut riskreduktion med 20 procent i intensivgruppen. Gruppen uppvisade också bibehållen riskreduktion för mikrovaskulära händelser som observerades efter 4 år (nefropati 61, retinopati 58 och autonom nefropati 63 procent). Jämfört med ett konventionellt omhändertagande innebär en intensiv och målstyrd behandling i näs-

tan 8 år dessutom en förbättring av de biokemiska riskfaktorerna (HbA1c, systoliskt och diastoliskt blodtryck, total- och LDL-kolesterol, triglycerider samt albuminutsöndringen). För vidare validering av långsiktig intensiv intervention genomfördes en uppföljning av studien i ytterligare 5 år, det vill säga en total uppföljningstid på 13 år. Den pekade på imponerande kliniska vinster då man lyckades reducera såväl kardiovaskulära händelser som total mortalitet hos de intensivt behandlade patienterna med cirka 50 procent (relativ riskreduktion, absolut riskreduktion var 20 procent, antal dödsfall blev 24 mot 40).



Doktor Peter Gaede

Vikten av progressiv och aggressiv läkemedelsbehandling var en av grundstenarna i Steno-2-studien vilket är intressant att ha i åtanke, i synnerhet då man visat på underanvändning av läkemedel vid typ 2 diabetes.

Typ 2 diabetes är en sjukdom som kräver betydande vårdinsatser och förutom höga samhällskostnader medför att patienter drabbas av lidande, ökad sjuklighet och ibland för tidig död. Steno-2-studien belyser vikten av struktu-

rerad, multipel och målinriktad riskfaktorintervention för att uppnå effektiv reduktion av mikro- och makrovaskulära komplikationer hos högriskdiabetiker. Den förlängda uppföljningen av studien visade med andra ord att det värdefulla behandlingsresultatet som erhöles på ett tidigt stadium, kvarstod och förstärktes med tiden. Intensiv multifaktoriell intervention är således kostnadseffektiv, framför allt hos högriskdiabetiker (mikro/makroalbuminuri eller kardiovaskulärsjukdom).

Hur tolkar vi detta i Sverige?

Docent Björn Eliasson, Diabetescentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

De nuvarande svenska nationella riktlinjerna för vård och behandling av diabetes publicerades 1999 och har legat till grund för diabetesbehandling sedan dess. Riktlinjernas övergripande mål är att förhindra akuta och långsiktiga komplikationer. Vidare har man tagit intryck av stora randomiserade studier som talar för att en multifaktoriell riskfaktorintervention (lipider, blodtryck och blodglukos) och inte enbart blodglukossänkning är väsentlig vid diabetes, i synnerhet typ 2, om diabetesrelaterad sjuklighet och dödlighet skall minskas. Målet för glykemisk kontroll ska alltid formuleras tillsammans med patienten och med utgångspunkt från den aktuella situationen. Riktlinjerna förordar att glukoskontrollen skall uppnås med ett minimum av hypoglykemier.

Under tiden har man i Europa och USA utarbetat nya riktlinjer med skärpta behandlingsmål. Sedan ett par år har Socialstyrelsen genomfört ett projekt med syfte att presentera nya behandlingsriktlinjer för diabetes. De preli-

minära riktlinjerna beräknas komma under våren och det slutgiltiga dokumentet under hösten 2009. I väntan på dessa introducerade SFD 2005 så kallade intermistiska riktlinjerna som stöd för diabetesvården, med behandlingsmål som anpassats till internationellt etablerade standarder.

År 2006 presenterade Läkemedelsverket de nya behandlingsrekommendationerna för förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Rekommendationerna som grundar sig på en workshop klarlägger principer för livsstilsrådgivning och läkemedelsbehandling mot hypertoni, hyperlipidemi samt diabetes för att förebygga kardiovaskulär sjukdom. God glukoskontroll har betydelse för hjärt-kärlprevention både vid typ 1 och 2 diabetes och än i högre grad för att förhindra mikrovaskulära komplikationer.

Målet för glukoskontroll vid diabetes är HbA1c < 6 procent men bör dock anpassas individuellt.



Vid exempelvis nydebuterad typ 2 diabetes kan målet ofta sättas lägre, ända ned till < 5 procent. Vid längre diabetesduration och vid insulinbehandling bör hypoglykemirisen beaktas som en begränsande faktor. Angivna mål för blodtryck ligger på 130/80 mm Hg och lipider på 4,5 mmol/l för totalcholesterol samt 3,0 mmol/l för LDL. Dessa målvärden ligger i linje med dem som användes i Steno-2-studien, men också med dem som rekommenderas i Europa och USA samt dem som lanserades av SFD under 2005.

Frågan är hur diabetesvården har påverkats avseende denna multifaktoriell riskfaktorkontroll som förespråkats av de nationella riktlinjerna och andra behandlingsrekommendationer. Det Nationella Diabetesregistret (NDR) som startades 1996 pekar på en betydelsefull sänkning av HbA1c hos patienter med typ 2 diabetes mellan 1996 och 2007 (från ca 6.9 till ca 6.1 procent). Vad gäller blodtrycksvärdena inom den populationen sjunker dessa inte lika snabbt men man har märkt av en gynnsam tendens under samma period (från 150/82 till 138/76 mm Hg). Liknande trend har observerats för totalcholesterol respektive LDL (från 5,2 till 4,8 respektive 3,1 till 2,7 mmol/l). I epidemiologiska studier från NDR har man även sett att högre HbA1c och BMI medför högre risk för kardiovaskulär sjukdom (oavsett andra riskfaktorer och behandlingar) medan lägre HbA1c i kombination med dito

blodtryck medför lägre risk för kardiovaskulär sjukdom.

Den rådande debatten om behandlingsmålen i Sverige är sannolikt delvis en akademisk debatt och mindre uttalad på kliniker runt om i landet, där man sannolikt hos de flesta patientfall försöker nå så goda behandlingsresultat som möjligt. I stora randomiserade kliniska studier på vilka behandlingsrekommendationer grundas, sker behandling enligt olika algoritmer som testas mot varandra. I vardagssjukvården är det kliniska omhändertagandet individbaserat.

Sänkning av HbA1c till ≤ 6 procent har visat kunna reducera mikrovaskulära och neuropatiska komplikationer både vid typ 1 och 2 diabetes. Randomiserade kontrollerade studier jämförande intensiv glykemisk kontroll med konventionell sådan har inte kunnat redovisa någon signifikant reduktion av kardiovaskulär sjukdom. Emellertid har långtidsuppföljning av UKPDS- och DCCT-kohorter visat att god glukoskontroll vid nyinsjuknad diabetes associeras med riskreduktion också avseende makrovaskulära komplikationer. Minnesvärt är också att mikrovaskulära komplikationer förbättrar makrovaskulära diton. I väntan på ytterligare evidens anser American Diabetes Association (ADA) respektive American Heart Association (AHA) att de senaste årens behandlingsmål är rimliga.

Klinikerns syn

Doktor Stefan Jansson, Brickebackens Vårdcentral, Örebro

Enligt diabetesregistret i Laxå ökade ålderstandardiserad prevalens för all diabetes fram till slutet av 1980-talet men sjönk sedan och har inte ökat sedan dess. Incidensen har varit relativt stabil under hela den 30-åriga studietiden. Man har även observerat en sänkning av debutåldern.

Vid applikationen av studiedata i klinisk praxis är det viktigt att uppmärksamma vissa tydliga skillnader mellan vetenskap och vardagssjukvård. Medicinsk forskning genomförs av entusiastiska specialister som oftast är experter inom ett "smalt" fält med stöd

av diverse tekniska och ekonomiska resurser. Resultaten baseras på patientgrupper selekterade utifrån olika inklusions- respektive exklusionskriterier. På kliniker ser situationen lite annorlunda ut med pragmatiska läkare kunniga inom ett relativt brett medicinskt fält, begränsade tekniska och ekonomiska resurser samt tidsbrist. Patienterna kommer från den allmänna populationen och den individuellt inriktade behandlingen grundar sig på diagnos/symptom, utan hänsyn till några specifika kriterier.



Doktor Stefan Jansson

Typ 2 diabetes är en allvarlig progressiv sjukdom där den förväntade överlevnaden är förkortad. Metabola riskfaktorer bidrar till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och död.

Hinder till metabola framsteg grundar sig i läkar-, patient-, eller systemrelaterade faktorer. Det största hindret till metabola förbättringar inom primärvården är glykemiska återfall samt riskpatienter. Bland de sistnämnda återfinns exempelvis dem som drabbas av viktuppgång i samband med insulinbehandling, har lång diabetesduration eller unga och fysiskt inaktiva patienter.

Vid typ 2 diabetes, precis som många andra kroniska sjukdomar, tillämpas för det mesta en konservativ, traditionell och stegvis behandling som initieras med livsstilsinterventioner, sedan mono-, dubbel-, och slutligen multi-terapi.

Diabetes är en aktiv sjukdom som kräver en effektiv och målinriktad behandling. En systematisk översikt från Cochrane publicerad 2005 visar att gruppbaserad utbildning i egenvård gärna i kombination med individuella återbesök har positiv effekt på metabola parametrar och kan förbättra utfallet för diabetespatienter. Grundstenen i ett mångfasetterat och effektivt patientomhändertagande är en god och tillförlitlig relation med patienten. Att få en diabetesdiagnos innebär för de flesta en chock och därmed är det första patientmötet oerhört viktigt. Vid individuell bedömning är det önskvärt att möjliggöra fokusering på

ett eller ett par målvärden åt gången som följs upp regelbundet. Tänk på att det är den kliniska bedömningen som avgör om en patient ska omhändertas i öppenvården eller akutremitteras till sjukhus, det är inte blodglukosnivån. Ett värdefullt råd är att diskutera med kollegorna och dra nytta av andra resurser på vårdcentralen, exempelvis kurator och sjukgymnast.

Vad beträffar tidigare omnämnda studier av intensiv hyperglykemibehandling och dess tolkning inom primärvården bör behandlingsstrategin utformas utifrån patientens ålder och sjukdomsduration med beaktande av hypoglykemirisken. Vid nydebuterad typ 2 diabetes, framför allt hos unga individer, kan man sikta mot HbA1c kring 5-6 procent i syfte att uppnå positiv effekt på makro- och mikrovaskulära komplikationer. Troligen kommer man behöva addera medicin över tid för att bibehålla god glykemisk kontroll. Hos patienter med sjukdomsduration på 5-15 år krävs i första hand en individuell bedömning men en långsamt intensifierad behandling mot Hb1Ac kring 6 procent är fullt rimligt. Likaså bör en noggrann individuell bedömning tillämpas hos äldre patienter, framförallt de som bor i sk. särskilda boenden eller bor kvar hemma med stöd av hemtjänsten, där kan målet för HbA1c sannolikt ligga kring 8 procent. Regelbundna mätningar två gånger om året i dessa fall är essentiellt. Hos dessa patienter bör man i första hand fokusera på symptomfrihet med bibehållen livskvalitet.



sanofi aventis

Because health matters

sanofi-aventis AB, Box 14142, 167 14 Bromma
Tel 08-634 50 00, www.sanofi-aventis.se