

Läkemedelsbehandling vid typ 2-diabetes

– bakgrundsdocumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdocumentation är författarens enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

Målvärden för glukoskontroll och intensivbehandling

Christian Berne, Mikael Rydén, Patrik Löfgren, Bo Freyschuss

Sammanfattning

Det vetenskapliga stödet är starkt för att intensiv glukossänkande behandling vid både typ 1-diabetes och typ 2-diabetes minskar risken för mikrovaskulära komplikationer. Effektstorleken av behandlingen är betydligt större vid typ 1-diabetes, men det gäller också den absoluta risken för allvarliga hypoglykemier, medan viktuppgång komplicerar behandlingen vid både typ 1- och typ 2-diabetes, där det dock starkt påverkats av valet av specifika läkemedel. Effekt av intensivbehandling på hjärt-kärlsjukdom vid typ 1- och typ 2-diabetes har inte kunnat påvisas i randomiserade kontrollerade studier utan först i observationella långtidsstudier av behandlingskohorterna och i en meta-analys har noterats en modest reduktion av kardiovaskulära händelser främst på grund av minskad risk för hjärtinfarkt. En studie, ACCORD, avbröts på grund av ökad totalmortalitet i intensivgruppen. Orsaken är oklar men kan ha berott på hypoglykemier på grund av snabb initiering av glukossänkning hos patienter med hjärt-kärlsjukdom, bieffekter av läkemedel eller interaktioner med i samma kohort pågående läkemedelsstudier.

I de nya studierna har patienterna också behandlats med annan hjärt-kärlprotektion, som kraftfull blodtrycksbehandling, statiner och ASA, vilket kan antyda att i den behandlingsmiljön blir glukoskontrollens effekter på komplikationer, särskilt om den startar sent i förloppet, relativt marginell. Resultaten, särskilt från UKPDS, talar för att intensiv glukossänkande behandling skall inledas vid diagnostillfället för att långsiktigt påverka utvecklingen av diabeteskomplikationer.

Det råder internationell konsensus om att målet med glukossänkande behandling bör ligga på ett HbA_{1c} (MonoS-metod) på $\leq 5,6-6,1$ %. Målet kan vara lägre eller högre i det individuella fallet och ta hänsyn till en klinisk bedömning och den välinformerade patientens egen önskan. Faktorer som kan motivera lågt satta mål är kort diabetesduration, ingen hjärt-kärlsjukdom, ringa risk för hypoglykemier eller andra biverkningar till behandlingen som påverkar livskvaliteten och lång återstående livslängd. Målen för den individen kan behöva modifieras uppåt vid kort återstående livslängd, avancerade mikro- eller makrovaskulära komplikationer eller annan komorbiditet.

Introduktion

Under 2008 publicerades resultaten av fyra stora behandlingsstudier som utvärderat betydelsen av glukoskontroll vid typ 2-diabetes. Resultaten var komplexa och delvis motsägelsefulla och en studie, ACCORD, avbröts i förtid sedan man funnit en ökad totalmortalitet i den intensivbehandlade gruppen (1). Två studier, VADT och ADVANCE, fann att intensivbehandling inte minskade risken för hjärt-kärlsjukdom – den ledande dödsorsaken vid typ 2-diabetes (2,3). En långtidsuppföljning, med kohortdesign, av de patienter som ingått i den randomiserade kontrollerade studien UKPDS, visade att hjärt-kärlsjukligheten, som när studien avslutades inte var signifikant lägre i intensivgruppen ($p < 0,052$), på sikt minskade efter studiens avslut, kallad "legacy effect" (4).

Denna komplexa bild har lett till många tolkningar och idéer om hur de nya resultaten skall kunna användas som en grund för behandlingsrekommendationer (5–9).

Intensiv glukoskontrollerande behandling

Betydelsen av intensiv glukoskontrollerande behandling vid diabetes fick sitt stora genombrott 1993 med DCCT som visade behandlingseffekter på mikrovaskulära komplikationer (retinopati som var primärt effektmått, nefropati och neuropati) som motsvarade cirka 25 % relativ riskreduktion per procentenhet minskning av HbA_{1c} (10). I den första rapporten påvisades ingen signifikant reduktion av hjärt-kärlsjukdom i denna unga population mellan 13 och 39 år och med en låg

medelålder vid studiestart (27 år) (11). Studien bekräftade sambandet mellan glukoskontroll och risken för komplikationer (12) och stöddes bland annat av Stockholmsstudien vars positiva delresultat publicerats redan 1989 (13).

I SBU:s rapport, ”Intensiv glukossänkande behandling och dess effekter på komplikationer vid typ 1- och typ 2-diabetes” har gjorts en systematisk översikt av litteraturen och genomgång av studiekvaliteten hos det fåtal studier som utvärderat patientrelaterade effektmått (14). Slutsatserna bygger i huvudsak på DCCT, Stockholmsstudien och i vissa delar, två mindre studier. Sammanfattningsvis finns ett starkt vetenskapligt underlag för att intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes minskar risken för komplikationer från ögon, njurar och nerver (mikrovaskulär sjukdom). Den absoluta effektstorleken för mikrovaskulär sjukdom är stor och uppgår till cirka två till tre färre fall per tio patienter under sju års behandlingstid. Det finns dessutom ett begränsat vetenskapligt underlag för att intensivbehandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom på lång sikt. Den senare slutsatsen vilar främst på den icke randomiserade observationsstudien, EDIC, som följer upp patienterna från DCCT upp till 18 år (15). Intensivbehandlingen medför en stor riskökning för svår hypoglykemi (cirka tre gånger) och betydande viktuppgång (10). Livskvaliteten, uppföljd över sex år, påverkades inte. Slutsatserna av denna systematiska översikt från SBU är i linje med tidigare liknande genomgångar, vars resultat har präglat många behandlingsrekommendationer för typ 1-diabetes.

Studier av intensivbehandling vid typ 2-diabetes

Intensivbehandling vid typ 2-diabetes skiljer sig i flera avseenden från den vid typ 1-diabetes. Patienterna är äldre och behandlingen läggs idag ovanpå en många gånger omfattande farmakologisk behandling av blodtryck och blodlipider. ASA och även behandling för åldersrelaterade sjukdomar kan öka risken för komplexa läkemedelsinteraktioner. Vid typ 1-diabetes handlar det om att låta egenkontroll och livsstilsanpassning styra insulinbehandlingen med stöd av egenmätning av blodglukos. Vid typ 2-diabetes kan flera glukossänkande läkemedel behöva kombineras och ofta är insulintillägg nödvändigt för att uppnå målen. Hypoglykemi

och kraftig viktuppgång komplicerar inte sällan behandlingen. Tidigare har hypoglykemirisken vid typ 2-diabetes tonats ned men vid intensivbehandling som inkluderar insulin och där man närmar sig normala eller bara lätt förhöjda nivåer av HbA_{1c} kan risken närma sig den vid typ 1-diabetes, vilket nyligen visats i en engelsk prospektiv studie (16).

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS), som publicerades 1998 och löpte mellan åren 1977 och 1997, var en stor randomiserad studie vid 23 centra i Storbritannien (Tabell I) (17). Syftet var att avgöra om intensiv glukossänkande behandling har positiva effekter på hjärt-kärlsjukdom och mikrovaskulära komplikationer samt om det fanns skillnader i effekter mellan de olika farmakologiska terapier för att sänka blodglukos som var aktuella 1977. Upplägget är komplicerat eftersom flera olika behandlingar användes i intensivgrupperna. En studiearm av överviktiga patienter randomiserades separat till metformin eller inte metformin. Totalt ingick 4 209 personer med nydiagnostiserad typ 2-diabetes som stratifierades efter vikt. Patienterna följdes i genomsnitt under tio år. I UKPDS 33 randomiserades 3 867 patienter till antingen konventionell eller intensiv behandling med sulfonureider (SU) eller insulin. I UKPDS 34 randomiserades 342 överviktiga patienter till metformin (18).

I UKPDS-publikationen 33 rapporterades om en relativt liten skillnad i HbA_{1c} mellan grupperna (0,9 %), som dessutom parallellt ökade sitt HbA_{1c} under studiens gång (Tabell II). Det var ingen signifikant skillnad i diabetesrelaterad eller total mortalitet mellan den intensivbehandlade gruppen och standardgruppen. Intensivgruppen hade 12 % minskning av risken för diabetesrelaterade händelser, ett kombinerat effektmått som bestod av mer än tio enskilda effektmått av mycket varierande allvarlighetsgrad, där resultatet drevs av 25 % riskreduktion av mikrovaskulära komplikationer, framför allt färre patienter som erhållit fotokoagulation och/eller kataraktextraktion. Man fann en nära signifikant minskad risk för hjärtinfarkt i intensivgruppen (P = 0,052), ett senare mycket omdiskuterat utfall. Behandling med SU eller insulin resulterade i en signifikant högre incidens av hypoglykemier och viktuppgång (cirka 2,9 kg) jämfört med kontrollgruppen (17). I UKPDS 34 (metformin) såg man en 36 % minskad risk för död och 42 % minskad risk för diabetesrelaterad död. Dessutom minskade risken för hjärtinfarkt 39 % (18).

Tabell I. Populationskaraktistika.

Mått	UKPDS	ACCORD	ADVANCE	VADT
n	3 867	10 251	11 140	1 791
Uppföljningstid (år)	10	3,4	4,9	5,6
Ålder vid inklusion	53	62	66	60
DM duration	Nyupptäckt	10	7	11
BMI (kg/m ²)	28	32	28	31
HbA _{1c} vid studiestart (%)	7,1	8,3	7,5	9,4
Makroangiopati (%)	2	35	32	40
Mikroangiopati (%)	1,9	17	10	14

I en observationsstudie som pågick sju år efter det att UKPDS avslutats och som publicerades 2008 följdes 78 % av patienterna totalt cirka 17 år efter studiestart (4). I observationsstudien sågs efter ett år inte längre någon skillnad i HbA_{1c} mellan intensiv- och standardgrupperna. Den tidigare rapporterade positiva effekten på mikrovaskulär sjukdom i intensivgruppen kvarstod. Dessutom förelåg en minskad risk för såväl död som hjärtinfarkt i intensivgruppen. Denna signifikanta skillnad mellan behandlingsgrupperna, som uppkom efter lång tids behandling, har satt fokus på möjligheten att en så kallad legacy effect talar för att det krävs mycket långa studier för att avslöja eventuella effekter av glukoskontroll på hjärt-kärlsjukdom. Den minskade risk för hjärt-kärlhändelser och död i intensivgruppen som behandlats med metformin kvarstod i observationsstudien.

I ACCORD-studien inkluderades 10 251 personer med typ 2-diabetes vid 77 centra i USA och Kanada (1). Syftet var att avgöra om intensiv glukossänkande behandling till nära normala nivåer ger effekter på hjärt-kärlsjukdom under en behandlingstid av fem år. Diabetesdurationen vid studiestart var cirka tio år och cirka 35 % hade känd hjärt-kärlsjukdom (Tabell I). I intensivbehandlingsgruppen specificerades inte vilka preparat som skulle användas vilket innebar att alla tillgängliga perorala preparat och insulin typer kunde användas ensamma eller i kombination. I ACCORD-studien hade man en högre användning av insulin och glitazoner än i de övriga studierna i denna översikt. En hög andel av patienterna behandlades med läkemedel mot högt blodtryck och blodlipidrubbingar och majoriteten hade behandling med acetylsalicylsyra (ASA). Det primära kombinerade effektmåttet inkluderade icke-fatal hjärtinfarkt, stroke eller kardiovaskulär död. Den intensivbehandlade gruppen uppnådde en signifikant sänkning av HbA_{1c} till omkring 6,4 %, men inte målet < 6,0 % (Tabell II).

ACCORD avslutades 1,5 år före de planerade fem årens duration på grund av ökad total mortalitet och kardiovaskulär död i den intensivbehandlade gruppen. Sammanlagt registrerades 257 dödsfall i intensivgruppen respektive 203 i kontrollgruppen. Däremot rapporterades färre icke-fatala hjärtinfarkter i intensivgruppen än i kontrollgruppen (205 respektive 248). Det primära effektmåttet skiljde sig inte mellan grupperna medan skillnaden i allvarliga hypoglykemier var 10,5 % mot 3,5 % i kontrollgruppen. Viktuppgången i intensivgruppen var 3,5 kg mot 0,4 kg i gruppen som fick standardbehandling.

I ADVANCE inkluderades 11 140 patienter vid 214 centra i Australien, Europa, Asien och Nordamerika (2). Målet var liksom i ACCORD att utvärdera effekten av intensiv glukossänkande behandling under fem år på kardiovaskulär risk.

Patienterna var i medeltal 66 år, hade haft typ 2-diabetes under cirka åtta år. Cirka 32 % hade tidigare drabbats av en hjärt-kärlrelaterad händelse (Tabell I). Samtliga patienter i intensivgruppen fick ett SU-preparat (gluklazid) och vid behov tillägg av insulin eller andra perorala antidiabetika. Studien var byggd på en faktoriell design (2 × 2) och innefattade en studie av blodtryckssänkning med en ACE-hämmare (perindopril) och ett diuretikum (indapamid).

Efter fem år var HbA_{1c} 6,5 % i intensivgruppen mot 7,3 % i standardgruppen (Tabell II). Intensivbehandlingen minskade incidensen av det primära kombinerade effektmåttet, hjärt-kärlhändelser och mikrovaskulära komplikationer med 10 %. För enbart mikrovaskulära händelser sågs en riskminskning på 14 %, framför allt drivet av att den relativa risken för nefropati (ny eller försämrad) reducerades med 21 %. För retinopati eller hjärt-kärlhändelser (kardiovaskulär död, icke fatal hjärtinfarkt, icke fatal stroke) förelåg ingen signifikant skillnad. I intensivbehandlingsgruppen var risken för allvarlig hypoglykemi 2,7 %, signifikant högre än 1,5 % i kontrollgruppen under fem års uppföljningstid.

I VADT randomiserades totalt 1 791 amerikanska krigsveteraner (97 % män) för att studera om en sänkning av HbA_{1c} med 1,5 % enheter under flera år hos personer med dåligt kontrollerad typ 2-diabetes (trots tablettbehandling eller insulin) har någon effekt på tiden till en större hjärt-kärlhändelse (3). Vid inklusion behandlades 52 % med insulin och både mikro- och makroangiopatimanifestationer rapporterades i hög utsträckning. Behandlingen inleddes i båda grupperna med två orala antidiabetika. I intensivgruppen inleddes man med maximala doser medan man i standardgruppen inleddes med halva maxdoserna. Hos dem med BMI > 27 kg/m² användes metformin och rosiglitazon. Hos dem med BMI < 27 kg/m² startade man med ett SU och rosiglitazon. Innan ändringar i den orala medicineringen gjordes adderades insulin. Det primära effektmåttet var sammansatt av tid till det första tillfället av följande kardiovaskulära händelser: hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död, nydiagnostiserad eller förvärrad hjärtsvikt, kirurgisk intervention för kardiell, cerebrovaskulär eller perifer vaskulär åtgärd, inoperabel kranskärlssjukdom och amputation för ischemiskt gangrän. Allvarliga biverkningar noterades också – till exempel hypoglykemier.

Tabell II. Målvärden i intensivgrupperna (20).

Studie	Plasmaglukos	HbA _{1c} (DCCT) (%)	HbA _{1c} (MonoS) (%)	HbA _{1c} vid studiestart (DCCT) (%)	HbA _{1c} -skillnad mellan intensiv/standard (%)
UKPDS 33	Fastande < 6,0 mmol/L	–	–	7,1	–0,66
ACCORD	Fastande ≤ 5,6 mmol/L för 50 % av uppmätta värden Efter måltid ≤ 7,8 mmol/L för 50 % av uppmätta värden	< 6,0	< 5,0	8,3	–1,01
ADVANCE	Fastande < 6,0(–7,0) mmol/L	≤ 6,5	5,6	7,5	–0,72
VADT		Absolut reduktion av 1,5 % jämfört med standardgrupp motsvarar 6,9	6,0	9,4	–1,16

Medianuppföljningstiden var 5,6 år. HbA_{1c} sjönk från 9,4 % och hade efter sex månader stabiliserats vid 6,9 % i intensivgruppen respektive 8,4 % i standardgruppen. Dessa skillnader förblev väsentligen oförändrade under studiens gång. Ingen effekt sågs på det primära effektmåttet eller någon av dess komponenter. Total mortalitet eller incidens av mikrovaskulära händelser skiljde sig inte mellan grupperna. De vanligaste biverkningarna var dyspné och hypoglykemi som var högre i intensivgruppen. Viktuppgången i intensivgruppen (cirka 8 kg) var vid studiens avslut högre jämfört med standardbehandlingsgruppen (cirka 4 kg).

Slutsatserna är att det finns ett starkt vetenskapligt underlag för att intensiv insulinbehandling vid typ 2-diabetes minskar risken för komplikationer från ögon och njurar (mikrovaskulär sjukdom) (9). Effekttorleken är oberoende av om intensivbehandlingen initieras vid diagnos eller i genomsnitt tio år senare. Den absoluta effekten är liten, cirka tre färre fall/1 000 patientår. Det finns dessutom ett begränsat vetenskapligt underlag för att intensivbehandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom på lång sikt baserat på långtidsuppföljningen av UKPDS. Vid längre sjukdomsduration är effekterna av intensiv blodglukossänkande behandling motsägelsefulla (19–21). Risken för allvarlig hypoglykemi ökar 2,5 gånger och är beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används (20,22). Risken för viktuppgång ökar vid intensiv blodglukossänkande behandling och är starkt beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används (22).

I en nyligen gjord meta-analys av upphovsmännen bakom de fyra studierna (UKPDS, ACCORD, ADVANCE och VADT) har UKPDS:s data normerats till fem år för att bättre överensstämja med de övriga tre (20). När ACCORD avslutats aviseras dessutom en meta-analys baserad på individuella data, som ytterligare kommer att öka precisionen av meta-analysen av dessa fyra mellan sig heterogena studier. Man finner en minskad risk för kardiovaskulära händelser på 9 % (HR 0,91, 95 % KI: 0,84–0,99) främst på grund av en 15 % reduktion av fatal och icke-fatal hjärtinfarkt (HR 0,85, 95 % KI: 0,76–0,94) (9). Dödligheten minskade inte. HR för total dödlighet och kardiovaskulär död var 1,04, 95 % KI: 0,90–1,20 respektive 1,10, 95 % KI: 0,84–1,42. Subgruppsanalysen antydde en möjlig skillnad avse-

ende kardiovaskulära händelser för deltagare med och utan makrovaskulär sjukdom (HR 1,00, 95 % KI: 0,89–1,13, respektive HR 0,84, 95 % KI: 0,74–0,94), alltså mera gynnsam för dem utan hjärt-kärlsjukdom. Man påpekar mot bakgrund av ACCORD-resultaten att det fanns en inte statistiskt säkerställd 10 % trend (HR 1,10, 95 % KI: 0,84–1,42) för ökad risk för kardiovaskulär död, där punkttestimaten för ACCORD var 1,35 och för VADT 1,32. Dessa två studier uppvisade också den största skillnaden i HbA_{1c} mellan behandlingsgrupperna, vilket återspeglar en snabbare sänkning av HbA_{1c} och fler läkemedel för att sänka blodglukos.

Mål för glukoskontroll vid diabetes

Målen för glukoskontroll baseras på observationsstudier, som har visat att mikrovaskulära komplikationer som nefropati, retinopati har ett starkt linjärt samband med HbA_{1c} och plasmaglukos (23–25). Sambanden mellan HbA_{1c} och hjärt-kärlsjuklighet och mortalitet är något svagare och lutningen på regressionslinjen mellan HbA_{1c} och hjärt-kärlsjuklighet är flackare än motsvarande för mikrovaskulära komplikationer.

Dagens konsensusbaserade målnivåer för HbA_{1c} och för pre- och postprandiellt glukos är baserade på observationsstudier och de uppnådda nivåerna av glukoskontroll i de ovan beskrivna randomiserade kontrollerade studierna. De rapporterade resultaten av mycket ringa effekt av glukoskontroll framför allt på hjärt-kärlsjuklighet har i praktiken inneburit en viss återhållsamhet för att rekommendera normalisering av glukosnivån med den terapiarsenal för framför allt typ 2-diabetes som för närvarande står till buds. Målnivån för glukoskontroll har heller inte systematiskt studerats och olika studier har applicerat olika mål, så målen för HbA_{1c} är konsensusbaserade på basen av bästa möjliga evidens. Icke desto mindre har en målstyrning med hjälp av surrogatmått, som HbA_{1c}, visat sig fungera som ett hjälpmedel att styra den genomsnittliga glukosnivån både på enskilda enheter och nationellt som Nationella Diabetesregistret rapporterat.

De flesta internationella organisationer inom diabetesområdet (ADA, EASD, IDF) och även andra organisationer som Europeiska kardiologsällskapet (ESC) har med olika grader av reservation för individuell värdering av behandlingsmålen rekommenderat HbA_{1c}-mål < 6,5–7 % (DCCT-kalibrerat vilket motsvarar svensk MonoS-metod, 5,6–6,1 %,

Tabell III. Mål för glukoskontroll. En internationell jämförelse.

Organisation	HbA _{1c} (%)	fP-glukos (mmol/L)	Postprandiellt P-glukos (mmol/L)
American Diabetes Association (ADA)	< 7	6,7	–
International Diabetes Federation (IDF)	≤ 6,5	≤ 6,0	≤ 7,5
American Association of Clinical Endocrinology (AACE)	≤ 6,5	≤ 6,0	≤ 7,8
European Society for Cardiology (ESC) and European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Hänvisar till ovanstående		
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), UK	≤ 6,5	Kan ligga högre hos vissa beroende på bedömning	
Norsk selskap for allmenntidmedisin (2005)	< 7,0 % < 9,0 %	Yngre – mål att minska komplikationer Äldre (> 80 år) – mål symtomlindring	
Svensk Förening för Diabetologi *MonoS-metod	< 6* (typ 1) < 5–6* (typ 2)	< 6 mmo/L	< 8 mmol/L

Tabell III) (26–31). Faktorer som kan motivera lågt satta mål är kort diabetesduration, ingen hjärt-kärlsjukdom, ringa risk för hypoglykemier eller andra biverkningar till behandlingen som påverkar livskvaliteten samt lång återstående livslängd. Målen för individen kan behöva modifieras uppåt vid kort återstående livslängd, avancerade mikro- eller makrovaskulära komplikationer eller annan komorbiditet. I den preliminära versionen av Socialstyrelsens Nationella riktlinjer för diabetesvården har mål för HbA_{1c} formulerats mot bakgrund av internationell och nationell konsensus och resultaten av SBU:s systematiska översikt ”Intensiv glukossänkande behandling och dess effekter på komplikationer vid typ 1- och typ 2-diabetes”.

Faktaruta 1. Riktvärden för behandlingsmål (preliminär version av Nationella riktlinjer för diabetesvården 2009).

Riktvärden för mål, som kan behöva modifieras beroende på individuell bedömning är:

HbA_{1c} < 6,0 %

- Målet för HbA_{1c} bör utformas utifrån en individuell bedömning av nytta-risk.
- Frekvent svår hypoglykemi, svåra mikro- och makrovaskulära komplikationer, annan sjukdom och begränsad återstående livslängd kan vara motiv för högre nivå.
- Nydiagnostiserad diabetes, debut i lägre åldrar och låg risk för oupptäckt hjärt-kärlsjukdom kan vara motiv för att eftersträva HbA_{1c}-värden i eller nära normalområdet.

Förklaringar

ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ClinicalTrials.gov number, NCT00000620).
 ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ClinicalTrials.gov number, NCT00145925).

DCCT = Diabetes Control and Complications Trial (ClinicalTrials.gov number, NCT00360815).

DCCT-EDIC = Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study (ClinicalTrials.gov number, NCT00360893).

UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study.

VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial (ClinicalTrials.gov number, NCT00032487).

Allvarlig hypoglykemi = hypoglykemi som kräver hjälp av utomstående för att hävas.

Referenser

1. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
2. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
3. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
5. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 2008;358(24):2630–2.
6. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2008;358(24):2633–5.
7. Nathan DM. Glycemic management of type 2 diabetes: how tight is right and how to get there. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2064–6.
8. David R Matthews, Apostolos Tsapas. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008;5:216–8.
9. Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? *Diabetologia* DOI 10.1007/s00125-009-1352-5.
10. 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;329:977–86.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894–903.
12. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1977;3:97–107.
13. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:304–9.
14. SBU rapport. ”Intensiv glukossänkande behandling och dess effekter på komplikationer vid typ 1- och typ 2-diabetes”. Stockholm 2009.
15. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–53.
16. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140–7.
17. 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.
18. 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;352:854–65.
19. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, 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.
20. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009 Aug 5. Epub ahead of print.
21. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008;168:2070–80.
22. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–99.
23. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in noninsulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23) *BMJ* 1998;316:823–8.
24. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–9.

25. Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761–9.
26. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009;32(suppl 1):13–61.
27. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.
28. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. 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). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
29. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17–30.
30. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med* 2006;23:579–93.

Insulin och insulinanaloger vid typ 2-diabetes

Hans Liedholm

Sammanfattning

Sammanlagt användes elva studier i översikten (n = 2 293).

Vid typ 2-diabetes ger behandling med insulin glargin eller insulin detemir samma effekt på HbA_{1c} som NPH-insulin (måttlig evidensstyrka). Insulin glargin tycks ge en lägre förekomst av nattliga men inte allvarliga hypoglykemier än NPH-insulin (låg evidensstyrka). Insulin detemir tycks inte minska risken för alla hypoglykemier men tycks minska risken för nattliga hypoglykemier (låg till mycket låg evidensstyrka). Det finns inga tillförlitliga data avseende livskvalitet eller påverkan på diabeteskomplikationer.

Evidensen antyder att användning av långverkande insulinanaloger jämfört med NPH inte resulterar i kliniskt viktiga effekter med undantag för lägre förekomst av nattliga hypoglykemier vid glargin. Information om detemir baserades på få studier varför inga välgrundade slutsatser kunde dras om risk för hypoglykemi.

Underlaget är allt för bristfälligt för att avgöra om det föreligger skillnader avseende grav eller nattlig hypoglykemi mellan NPH och detemir. Jämförande långtidsstudier av god kvalitet behövs för att bestämma fördelar och nackdelar av långtidsverkande insulinanaloger mot konventionella insuliner. Slutsatserna i den mest aktuella översikten från 2009 be- styrker de tidigare redovisade.

Konventionell insulinbehandling har bestått av humaninsulin med eller utan tillsats av NPH. De farmakokinetiska egenskaperna av subkutant administrerat humaninsulin gör att behandlingen har svårt att efterlikna mönstret för basal och postprandiell sekretion av endogen insulin. Insulinanaloger är modifierade humaninsuliner med andra egenskaper vad gäller det subkutana upptaget jämfört med humaninsulin. Förväntningarna på insulinanalogerna har därför varit stora och förhoppningar att man genom dessa kan få bättre diabetesinställning, lägre HbA_{1c}, färre och lindrigare hypoglykemier och förbättrad utveckling av diabeteskomplikationer.

För att värdera studier av insulinbehandling har flera meta-analyser gjorts med jämförelser av kortverkande insulinanaloger mot humaninsulin (1,2) och av långverkande insulinanaloger mot NPH-insulin (3–7). Den senaste meta-analysen publicerades i februari 2009 och utgjorde en komplettering av den genomgång som gjordes av CADTH 2007 (8).

Vanligen har man undersökt HbA_{1c}-värden och närvaro av hypoglykemier, mera sällan livskvalitet, patienttillfredsstäl-

else, diabeteskomplikationer (inklusive dödsfall) och biverkningar. Andra utfall av intresse har varit fastevärden av glukos, kroppsvikt, kolesterol- och blodtrycksvärden.

Metod

Vid meta-analyser har man i de vetenskapliga organisationerna använt ett likartat arbetssätt för att finna och bedöma randomiserade, kontrollerade studier (RCT). För jämförelse av långverkande insulinanaloger mot NPH-insulin sökte man i PubMed, BIOSIS Previews, PASCAL, EMBASE samt Cochrane Databasen över systematiska översikter. Redovisade detaljer är hämtade från den systematiska översikten av CADTH (6). Den ursprungliga sökningen gjordes i augusti 2005 men kompletterades med uppgraderingar fram till februari 2006 samt sökning för konklusionerna viktiga artiklar fram till juni 2007. Annan så kallad grå litteratur söktes hos läkemedelsmyndigheter, specialiserade databaser, via sökmotorer som Google och Dogpile, samt fann en del

uppgifter från olika hemsidor (American Association of Clinical Endocrinologists, Canadian Diabetes Association, American Diabetes Association och European Association for the Study of Diabetes samt deras konferenssidor). Insulintillverkare tillfrågades om kompletterande data men inga försök gjordes att kontakta författare och undersökare för att få fram saknad information. Liksom i klassiskt Cochrane-arbete identifierade två oberoende vetenskapsmän studier som kunde inkluderas, baserat på speciella kriterier, samt kvalitetsbedömde dem. I den ursprungliga uppgiften arbetade man med att identifiera studier för både typ 1- och typ 2-diabetes. I den föreliggande genomgången redovisas bara fynden från genomgången av typ 2-diabetes.

Till den senaste meta-analysen gjordes en likartad, omfattande litteratursökning och kvalitetsbedömning (8). Vid sökning av RCT av kortverkande insulinanaloger fann man initialt 765 ”citater”; efter sällning av dessa återstod endast 71 artiklar (68 studier). Vid sökning av RCT av långverkande insulinanaloger fann man initialt 940 ”citater”; av dessa återstod endast 52 artiklar (49 studier).

Viktigt att notera är att genomförda studier haft en öppen design och nästan alla haft en design som ur statistisk synpunkt benämns ”non-inferiority design”. Vid bedömning av metodologisk kvalitet har ingående RCT ofta använt den så kallade Jadadskalan (0 till 5 poäng), en välkänd värderingskala. Skalan ger mått på faktorer av betydelse för studie kvaliteten. Otillräcklig beskrivning av faktorerna ger en lägre poäng och visar då på svagare kvalitet. Skalan omfattar tre områden – randomisering, maskering och studieavbrott. Om studien var beskriven som randomiserad (0 till 2 poäng), om studien var beskriven som dubbelblind (0 till 2 poäng) och om det fanns någon beskrivning av patienter som inte fullföljde studien (0 till 1 poäng). De vetenskapliga organisationernas bedömningar av studier har samstämmigt visat på betydande metodologiska problem i de undersökta studierna.

Förutom ovanstående egenskaper har även hälsoekonomiska värderingar gjorts av tillgängliga studier, vars redogörelse inte ingår i detta dokument.

I två appendix till den senast publicerade meta-analysen återfinns detaljer om metoder för litteratursökning, kvalitetsbedömning, biverkningar samt ekonomiska beräkningar (9,10).

Långverkande insulin vid typ 2-diabetes

Målet var att jämföra långverkande insulinanaloger med medellångverkande NPH-insulin vid typ 2-diabetes med otillräcklig glukoskontroll vid peroral behandling och utan problem med hypoglykemier samt där basbehandling med NPH-insulin gett upprepade hypoglykemier.

Beskrivningarna är gjorda med de ursprungliga dokumenten från det kanadensiska CADTH (6). Målet med den systematiska översikten var att bedöma den kliniska effekten och ekonomiska implikationerna av långverkande insulinanaloger, särskilt insulin glargin och insulin detemir för behandling av diabetes. En senare studie (RCT) som jämförde insulin glargin med insulin detemir bidrog inte till slutsatserna (11). I föreliggande dokument har endast data från behandling av personer med typ-2 diabetes. Den ursprungliga sökningen gjordes i augusti 2005 men kompletterades med uppgraderingar fram

till februari 2006 samt sökning efter för konklusionerna relevanta artiklar fram till juni 2007.

Resultat

Antal patienter per studie varierade mellan 14 och 756. Bedömda RCT hade genomsnittligt en låg kvalitet med medelpoängen 2,3 på Jadadskalan, fem fick högre poäng. Ofullständig rapportering av utfallsdata i vissa studier gjorde att de fick uteslutas från vissa meta-analysen. Alla studier medtogs dock i den systematiska översikten. Hos personer med typ 2-diabetes sågs ingen signifikant skillnad i HbA_{1c}-nivåer med insulin glargin eller insulin detemir jämfört med NPH-insulin, WMD = 0,05 (95 % KI: -0,07 till 0,16) och 0,11 (-0,03 till 0,26) för insulin glargin respektive för insulin detemir. Risken för nattlig hypoglykemi var signifikant minskad hos insulin glarginpatienter jämfört med NPH-behandlade patienter (RR = 0,57 [95 % KI: 0,44–0,74]), oavsett om de erhöll humant insulin eller orala antidiabetiska medel som basbehandling. Det fanns en tendens till fler allvarliga hypoglykemier hos typ-2 diabetiker på insulin glargin jämfört med dem på NPH-insulin, men den ökningen var inte statistiskt signifikant (RR = 1,09 [95 % KI: 0,56–2,12]). I de fall där B-glukos eller P-glukos uppmätts i fastande förelåg inga statistiska skillnader mellan insulin glargin och NPH-insulin. Hos personer med typ 2-diabetes föreföll biverkningar hos insulinanaloger och konventionellt insulin vara likartade. Mortalitet och livskvalitet rapporterades sparsamt och var inte konklusiva.

Biverkningar

Studierna använde flera olika typer av metoder för att rapportera biverkningar i studierna. Som ett resultat kunde data inte poolas. Biverkningar tycks inte skilja mellan de långverkande insulinanalogerna och NPH-insulin.

Mortalitet

Av elva RCT med personer med typ 2-diabetes rapporterade fem studier mortalitetsdata. För insulin glargin fanns 2 + 1 + 1 dödsfall mot 1 + 6 i NPH-gruppen och ett fall i en studie med glargin mot noll i en pioglitazongrupp. För en studie med insulin detemir mot NPH-insulin rapporterades ett respektive noll fall. Inget av dödsfallen ansågs vara förknippat med given terapi.

Livskvalitet

Ingen RCT med typ 2-diabetes rapporterade om livskvalitet.

Kommentar

Beträffande effekt på diabeteskontroll (HbA_{1c}) och hypoglykemier skiljer sig insulinanaloger som tilläggsbehandling till annan diabetesterapi mycket lite från konventionellt insulin (NPH). Underliggande studier höll en genomsnittligt låg dokumentationskvalitet. Evidensgradering av studierna uppskattas vara låg (+ +). Underliggande studier höll en genomsnittligt låg dokumentationskvalitet. Evidensstyrkan dras ner av brist på maskerade studier, ospecifikt effektmått (för hypo-

glykemi) samt låg precision för hypoglykemi, speciellt för detemir. Evidensstyrkan för detemir och nattlig hypoglykemi blir mycket låg på grund av studiekvalitet och att det var en enskild studie.

Slutsatser

Evidensen antyder att användning av långverkande insulinanaloger inte resulterar i kliniskt viktiga effekter för personer med typ 2-diabetes förutom lägre risk för nattlig hypoglykemi med glargin. Jämförande långtidsstudier av god kvalitet behövs för att bestämma fördelar och nackdelar av långtidsverkande insulinanaloger mot konventionella insuliner.

Kortverkande insuliner vid typ 2-diabetes

Målet med undersökningen var att värdera kliniska (och ekonomiska) implikationer av att använda de kortverkande insulinanalogerna insulin lispro, insulin aspart och insulin glulisin vid behandling av diabetes i olika former. Här redovisas endast data och slutsatser om typ 2-diabetes. Beskrivningarna är gjorda med de ursprungliga dokumenten från det kanadensiska CADTH (1).

Tjugosju rapporter gällde typ 2-diabetes – en RCT var en förlängning av en studie som från början gällde både typ 1- och typ 2-patienter; 24 var tidskriftsartiklar och tre var konferensabstracts. Sexton rapporter gällde lispro, nio aspart och två glulisin. Det fanns sju rapporter om överkorsningsstudier och 20 om parallella studier. Antal patienter i RCT varierade mellan 21 och 876. En del av studierna var multicenter och multinationella. Medelåldern rapporterades i 25 studier och var mellan 54 och 68 år; 23 studier rapporterade antal män och kvinnor, andelen kvinnor uppgick till mellan 24 % och 77 %. Alla 27 studier rapporterade diabeteslängd (i 26 varierade medelvärden från fyra och 16 år, en rapporterade ≥ 2 år). Antalet patienter i RCT varierade mellan 14 och 942. Några studier var multicenter och multinationella.

De flesta studier hade låg metodologisk kvalitet (Jadadpoäng ≤ 2). Antal patienter i studierna varierade mellan tio och 1 070. På grund av ofullständig rapportering av data kunde inte alla RCT inkluderas i meta-analyserna.

Typ 2-diabetiker uppvisade ingen signifikant skillnad i HbA_{1c}-nivåer för vilken som helst av insulinanalogerna jämfört med humaninsulin. HbA_{1c}-värdena förbättrades med lispro och aspart jämfört med perorala antidiabetika. Lispro och aspart uppnådde bättre kontroll av postprandialt blodglukos, men dessa eller glulisin uppvisade inte någon signifikant skillnad beträffande hypoglykemi (totalt, allvarlig eller nattlig hypoglykemi).

Mortalitetsdata rapporterades sällan; 15 av 27 relevanta rapporter rapporterade inte mortalitet, men när det nämndes var frekvensen ovanlig (< 5 %), vilket försvårade jämförelser. Data om livskvalitet noterades i 25 % av rapporterna och resultatet antydde att det inte finns någon skillnad mellan lispro och humant insulin beträffande behandlingstillfredsställelse eller välbefinnande. Jämfört med orala antidiabetika antydde begränsad information att tillfredsställelsen ökade hos dem som fått lispro-insulin.

På grund av ofullständig rapportering av data kunde man inte inkludera alla studier i meta-analyserna.

Slutsatser

Hos typ 2-diabetiker var HbA_{1c}-nivåer, frekvensen av hypoglykemi och uppmätt livskvalitet likartade mellan dem som använt humant insulin och dem som använt kortverkande insulinanaloger. Jämfört med orala antidiabetika förbättrades HbA_{1c}-värdena och patienttillfredsställelsen hos dem som fick insulinanaloger. Osäkerhet kvarstår beträffande användning av kortverkande insulinanaloger hos graviditetsinducerad diabetes och diabetiker som blir gravida. Två studier har visat att glukosnivån efter måltid signifikant minskas av lispro jämfört med humaninsulin. Långtidsstudier med hög kvalitet behövs för att bestämma fördelar och nackdelar med kortverkande insulinanaloger jämfört med konventionellt insulin. Patientdata om mortalitet och livskvalitet saknas.

Referenser

- Banerjee S, Tran K, Li H, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness (Technology Report no 87). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-04. Köln IQWiG 2005. ISSN 1864-2500.
- NICE (National Institute for Clinical Excellence 2002), Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine. NICE Technology Appraisal Guidance No. 53. London: National Institute for Clinical Excellence. Available from www.nice.org.uk.
- Bazzano LA, Lee J, Shi L, et al. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2008;25(8):924–32. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02517.x
- Horvath K, Jentler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
- Tran K, Banerjee S, Li H, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness (Technology Report number 92). Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Vorbericht A05-03. Köln: IQWiG 2008.
- Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(4):385–97.
- Appendix 1-15 (undersökt 2009-04-15) www.cmaj.ca/cgi/content/full/180/4/385/DC2.
- Appendix 1-3 till hälsoekonomisk bedömning (undersökt 2009-04-15) www.cmaj.ca/cgi/content/full/180/4/400/DC2.
- Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. RCT. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2-diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–16.

Sulfonylurea, metformin, meglitinider, akarbos

Carl Johan Östgren

Sammanfattning

Metformin är förstahandsmedel till patienter med typ 2-diabetes och är det enda diabetesläkemedel som visat sig minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet. Metformin utövar sin antihyperglykemiska effekt främst genom minskad glukosnybildning i levern och tolereras generellt väl frånsett mag-tarmbiverkningar och kan inte orsaka hypoglykemier i monoterapi. Metforminutlöst laktatacidos är en ovanlig men mycket allvarlig komplikation till metforminackumulation.

Sulfonylurea är ett väl fungerande tilläggspreparat till metforminbehandling. Biverkningarna utgörs främst av hypoglykemier och viktuppgång. Glipizid och glimepirid bör väljas i första hand genom att dessa preparat har något lägre frekvens av hypoglykemier jämfört med glibenklamid.

Meglitinider erbjuder inga avgörande fördelar jämfört med sulfonylurea annat än en möjligtvis något lägre frekvens av hypoglykemier men till nackdel av flera doseringstillfällen och ett högre pris.

Akarbos har en lägre glukossänkande effekt än övriga perorala diabetesläkemedel och den kliniska användbarheten av preparatet begränsas av gastrointestinala biverkningar.

Metformin

Verkningsmekanism

Metformin är en biguanid vars antihyperglykemiska effekter främst orsakas genom minskad glukosnybildning i levern via aktivering av AMP-aktiverat proteinkinase (1) men till en viss del även genom att öka glukosupptaget i musklerna. Däremot stimulerar metformin inte insulinutsöndring och kan därför inte heller orsaka hypoglykemi.

Klinisk värdering

Metformin är förstahandsmedel (2) till patienter med typ 2-diabetes och är det enda diabetesläkemedel som visat sig minska kardiovaskulär morbiditet och mortalitet i den nu drygt tio år gamla UKPDS-studien (3). Senare stora systematiska översikter har tonat ner betydelsen av denna studie, vars resultat inte kunnat bekräftas. Icke desto mindre får nog behandling med metformin i monoterapi till nydebuterade, överviktiga typ 2-diabetiker anses minska risken för diabetesrelaterad morbiditet (plötslig död, död i hyper- eller hypoglykemi, dödlig eller icke dödlig hjärtinfarkt, angina, hjärtsvikt, stroke, njursvikt, amputation, glaskroppsblödning, retinopati som fordrat behandling med laser, blindhet eller katarakt-operation) i högre utsträckning än sulfonylurea eller insulin, som rimlig.

Metforminbehandling i monoterapi sänker HbA_{1c} med cirka 1–1,5 procentenhet vilket är något mer eller lika bra som sulfonylurea, glitazoner och DPPIV-hämmare (4–7). Metformin kan kombineras med övriga perorala diabetesläkemedel och kan även, speciellt i fall av övervikt, kombineras med insulinbehandling. Metformins glukossänkande effekt uppvisar ett linjärt dos-responsförhållande varför dygnsdoser om 1 500 mg till 2 500 mg per dygn bör eftersträvas (2).

Metformin har mer gastrointestinala biverkningar än många andra perorala antidiabetika men tolereras för övrigt generellt väl och anses vara väsentligen viktneutralt (4). De gastrointestinala biverkningarna gör att doseringen av metformin kan behöva titreras upp successivt eftersom biverkningarna då lättare tolereras. Metformin interfererar med absorptionen av vitamin B₁₂, något som dock mycket

sällan leder till anemi och verkar ha liten klinisk betydelse (5) men serumkobalamin bör kontrolleras vid behandlingsstart och regelbundet därefter för att förebygga utvecklingen av neuropati.

Metformin är kontraindicerat redan vid lätt sänkt njurfunktion och därför bör serumkreatinin, alternativt estimerat GFR, bestämmas vid behandlingsstart och därefter följas regelbundet. Vid serumkreatininvärden över 135 µmol/L för män och 110 µmol/L för kvinnor eller estimerat GFR (kreatinin-clearance) < 60 mL/min bör behandling med metformin avbrytas. Eftersom röntgenundersökningar med intravaskulärt tillfört kontrastmedel kan leda till njursvikt bör metforminbehandling avbrytas före en sådan undersökning. Därefter ska behandlingen med metformin inte återupptas förrän tidigast två dygn efter undersökningen och först sedan njurfunktionen kontrollerats och befunnits vara normal.

En ovanlig men mycket fruktad metabolisk komplikation är laktatacidos som kan uppträda på grund av metforminackumulation. I en systematisk översikt fann man dock ingen ökad förekomst av laktatacidos hos patienter behandlade med metformin jämfört med annan behandling (4) men sammanställningen byggde på kliniska prövningar som i många fall utesluter svårt sjuka patienter med hög co-morbiditet. I denna patientgrupp måste möjligheten av metforminutlöst laktatacidos tills vidare betraktas som en realitet i synnerhet som användningen av metformin ökat och nu i högre utsträckning omfattar patienter med flera komplicerande tillstånd (8). Rapporterade fall av laktatacidos hos patienter som behandlats med metformin har primärt uppträtt hos diabetespatienter med njursvikt, hög ålder, leversjukdom, dehydrering eller överdrivet alkoholintag.

Sulfonylurea och meglitinider

Verkningsmekanism

Sulfonylurea ökar insulinutsöndringen genom att stimulera receptorer på betacellerna i endokrina pankreas. Effekten av läkemedlet bestäms därför till stor del av betacellernas kvarstående kapacitet att producera insulin. Eftersom *sulfonylurea*

ökar insulinfrisättningen kan läkemedlet orsaka hypoglykemier, som i sällsynta fall kan vara livshotande. *Meglitinider* tillhör inte sulfonylureagruppen men stimulerar insulinfrisättning på ett likartat sätt som *sulfonylurea* genom att binda till en annan del av sulfonylureareceptorn och har utvecklats för att ha en kort verkningsstid och intas till måltiderna för att därmed förstärka det fysiologiska insulinsvaret vid födoingtag.

Klinisk värdering

Sulfonylurea kan utgöra ett förstahandsmedel vid kontraindikation eller intolerans mot metformin även om det i dag är vanligare att *sulfonylurea* används som ett tilläggspreparat till metforminbehandling (2). *Sulfonylurea* i monoterapi har en HbA_{1c}-sänkande effekt jämförbar med metformin (4,9). Den HbA_{1c}-sänkande effekten av *sulfonylurea* uppvisar en flack dosresponskurva och den maximala glukossänkande effekten inträder vid låga doseringsintervall varför högre doseringar bara leder till fler biverkningar och därför bör undvikas (2). Sulfonylurea kan med fördel doseras en gång per dag och den maximalt effektiva dosen uppnås vanligtvis redan vid drygt halva maxdosen vilket motsvarar för: glipizid 10 mg, glimepirid 4 mg och glibenklamid 7 mg.

Viktuppgång är en välkänd biverkning av *sulfonylurea* och en genomsnittlig viktuppgång på cirka 3 kg jämfört med placebo kan förväntas (4). Den viktigaste biverkningen med *sulfonylurea* är dock hypoglykemier där allvarliga hypoglykemier är vanligast hos äldre och är tillstånd som ibland kan kräva sjukhusvård. Av de på svenska marknaden tillgängliga sulfonylureapreparaten: *glipizid*, *glimepirid* och *glibenklamid* bör de två förstnämnda väljas i första hand genom att dessa preparat har något lägre frekvens av hypoglykemier jämfört med *glibenklamid* och att det för övrigt inte finns någon avgörande skillnad avseende glukos-

sänkande effekt eller pris mellan de tre preparaten (2,4,10).

Meglitinider är inte förstahandspreparat och erbjuder inga avgörande fördelar jämfört med *sulfonylurea* annat än en möjligtvis något lägre frekvens av hypoglykemier (2) men till nackdel av flera doseringstillfällen och ett högre pris. Den förväntade viktuppgången av *meglitinider* anses likvärdig jämfört med *sulfonylurea*. Av de två tillgängliga *metglitiniderna repaglinid* och *nateglinid* verkar *repaglinid* ha en starkare HbA_{1c}-sänkande effekt jämfört med *nateglinid* (4).

Alfa-glukosidashämmare

Verkningsmekanism

Akarbos hämmar det enzym, alfa-glukosidas, som i proximala tunntarmen katalyserar nedbrytningen av polysackarider till absorberbara monosackarider. Akarbosintag före måltid leder därför till långsammare och minskat glukosupptag och därmed lägre plasmaglukosnivåer efter måltid.

Klinisk värdering

Akarbos är inte ett förstahandspreparat. Om metformin, sulfonylurea och insulin inte är lämpligt eller tillräckligt kan *akarbos* prövas.

Den glukossänkande effekten av *akarbos* är något lägre än för *metformin* och *sulfonylurea* och den HbA_{1c}-sänkande effekten är 0,5–0,8 procentenheter (11). Den teoretiskt tilltalande verkningsmekanismen hos *akarbos* begränsas i användbarhet dock ofta av gastrointestinala biverkningar och i kliniska prövningar har 25–45 % av deltagarna avbrutit behandlingen med *akarbos* till följd av denna biverkning (11,12). För att motverka de gastrointestinala biverkningarna bör man starta med en låg dos som därefter långsamt ökas.

Tabell I. Sammanställning av biverkningsprofil, effekt och pris för metformin, sulfonylurea, meglitinider och akarbos.

	Viktuppgång	Hypoglykemi	Mag-tarmbiverkningar	HbA _{1c} -sänkande effekt	Pris relativt metformin
Metformin	-	-	++	+++	1
Sulfonylurea	++	++	-	+++	1
Meglitinider	++	+(+)	-	+++	× 5–8
Akarbos	-	-	+++	+	× 4

Referenser

1. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007;100:328–41.
2. Nathan DM, Buse JB, Davisson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193–203.
3. 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.
4. Bolen S, Feldman L, Vassay, et al. Systematic Review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 2007;147:386–99.
5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574–83.
6. DeFronzo R, Goodman. The multicenter metformin study group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541–9.

7. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA_{1c} over 1 year in drug-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:955–61.
8. Personne M. Oroande ökning av antalet intoxikationer med metformin. *Läkartidningen* 2009;105:994.
9. Groop L. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737–47.
10. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467–73.
11. Van der Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003639.
12. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94.

Inkretinbaserad terapi vid typ 2-diabetes

Björn Eliasson

Sammanfattning

De inkretinbaserade läkemedlen utnyttjar effekten av GLP-1, ett tarmhormon med metabola effekter. Exenatid är en GLP-1-analog som ges som subkutan injektion före frukost och måltid. De genomsnittliga sänkningarna av HbA_{1c}, fastande plasmaglukos och vikt är cirka en procentenhet, 1,5 mmol/L respektive 1,4 kg jämfört med placebo. Illamående och andra gastrointestinala biverkningar är vanliga men i allmänhet kortvariga och övergående. Sitagliptin och vildagliptin är orala medel som tas en respektive två gånger per dag. De verkar genom att hämma enzymet DPP-4, vilket höjer plasmakoncentrationen av kroppseget GLP-1. De genomsnittliga sänkningarna av HbA_{1c} är drygt 0,7 procentenheter respektive 1 mmol/L, medan vikten går upp cirka 0,5 kg jämfört med placebo. Biverkningar förekommer så vitt vi vet idag sällan vid behandling med DPP-4-hämmarna. De långsiktiga effekterna avseende glykemisk kontroll, säkerhet och påverkan på risken för mikro- och makrovaskulära diabeteskomplikationer är ännu outforskade och dessa första preparat i denna läkemedelsgrupp kan ses som möjliga tillägg om behandlingen med metformin, sulfonureider, insulin, akarbos och thiazolidinedioner inte leder till uppfyllda mål.

Inkretinbaserad behandling

Verkningsmekanism

De inkretinbaserade medlen GLP-1-analoger och DPP-4-antagonister är diabetesläkemedel som verkar genom tarmhormonet GLP-1, glukagon-lik peptid 1. Injektionsläkemedlet exenatid verkar som en analog till GLP-1, medan de orala medlen sitagliptin och vildagliptin höjer den endogena GLP-1-nivån genom att blockera DPP-4, dipeptidylpeptidas 4. Normalt insöndras GLP-1 i blodbanan från tunntarmens L-celler inom minuter efter intag av föda, varefter den stimulerar den pankreatiska insulinproduktionen vid hyperglykemi. GLP-1 hämmar de pankreatiska α -cellernas glukagonproduktion, vilket medför en minskning av leverns nybildning av glukos, glukoneogenes. Därutöver bromsas magsäckstömningen, och såväl kliniska som experimentella studier har visat att GLP-1 är ett mättnadshormon som leder till minskat födointag.

Exenatid

Farmakokinetik

Efter subkutan injektion i buk, lår eller arm med GLP-1-analogen exenatid till patienter med typ 2-diabetes uppnås en dosberoende maximal plasmakoncentration inom två timmar. Studier har visat att exenatid huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration med efterföljande proteolytisk nedbrytning. Kliniska studier anger halveringstiden till 2,4 timmar i genomsnitt.

Indikationer för exenatidbehandling

Exenatid är för närvarande indicerat för behandling av typ 2-diabetes mellitus i kombination med metformin och/eller sulfonylureider hos patienter som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa läkemedel.

När exenatid inte ska ges

Exenatid ska inte ges vid typ 1-diabetes, till barn och unga, till gravida eller ammande kvinnor eller till patienter med grav njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 30 mL/min) eller överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Dosering av exenatid

Startdosen är subkutan injektion av 5 μ g exenatid före frukost och middagsmål under fyra veckor varefter dosen ökas till 10 μ g 1 \times 2. Denna dosökning ska ske försiktigtvis hos personer som är äldre än 70 år respektive patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–50 mL/min), men dosjustering är ej nödvändig vid lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 mL/min). Dosjustering av exenatid är inte nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Kliniska effekter av exenatid

En systematisk översikt och meta-analys publicerad år 2007 (2) visade att behandling med en GLP-1-analog (exenatid i första hand) i upp till ett år (i fem randomiserade kliniska prövningar med sammanlagt 1 725 patienter) leder till en genomsnittlig HbA_{1c}-reduktion på en procentenhet och 1,4 kg viktnedgång jämfört med placebo. I de fåtaliga relevanta randomiserade kliniska prövningar som publicerats efter ovannämnda systematiska översikt ses likartade resultat (3,4).

Biverkningar av exenatid

Hypoglykemier förekommer nästan uteslutande i kombination med sulfonylureider. Aptitlöshet eller illamående är mycket vanligt vid exenatidbehandling. I allmänhet är den dock kortvarig just efter injektionen, lindras av mat, och är övergående efter några dagar. Vid doshöjning kan illamåendet övergående komma tillbaka. Hos ett litet antal patienter kan kräkningar, till och med utan föregående illamående, förekomma. Andra bukbesvär, som smärtor, uppspändhet eller diarré är också relativt ofta förekommande. Ett fåtal fall av pankreatit har rapporterats vid exenatidbehandling, men hos nästan alla av dessa har andra riskfaktorer förekommit (gallsten, uttalad hypertriglyceridemi, alkoholbruk) och det är tveksamt om ett orsakssamband kan föreligga.

Slutsatser i de nationella riktlinjerna om exenatid

Vid typ 2-diabetes:

- medför exenatid som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA_{1c} och fastande plasmaglukos (hög evidensstyrka)

- medför exenatid som tilläggsbehandling till annan peroral (och livsstils-) behandling en viktminskning (hög evidensstyrka)
- är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av exenatid (som tillägg till annan peroral behandling) på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

DPP-4-antagonister

Farmakokinetik

DPP-4-antagonisterna är orala läkemedel. Sitagliptin har maximal plasmakoncentration en till fyra timmar efter intaget oberoende av måltid, medan vildagliptin har maximal plasmakoncentration efter 1,7 timmar men en lätt fördröjning till 2,5 timmar efter intag av föda. Den absoluta biotillgängligheten för båda medlen är hög medan bindningen till plasmaproteiner är låg. Sitagliptin elimineras huvudsakligen oförändrat i urinen och metaboliseras endast i liten utsträckning, medan det omvända gäller för vildagliptin (metabolisering i levern i stor omfattning och därefter renal utsöndring).

Indikationer för sitagliptin och vildagliptin

Sitagliptin och vildagliptin är för närvarande indicerade för behandling av typ 2-diabetes som peroral kombinationsbehandling med:

- metformin, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi
- en sulfonyleid, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av en sulfonyleid och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans
- en tiazolidindion, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll och för vilka tiazolidindion är lämpligt.

Sitagliptin kan också ges i kombination med en sulfonyleid och metformin för att förbättra den glykemiska kontrollen.

När DPP-4-hämmare inte ska ges

Sitagliptin och vildagliptin ska inte ges vid typ 1-diabetes, till barn och ungdomar under 18 års ålder, eller till gravida eller ammande kvinnor. De ska inte heller ges vid uttalad njurfunktionsnedsättning (kreatininclearance < 50 mL/min), vid svår leversjukdom, eller då överkänslighet föreligger.

Dosering

Sitagliptin tas som en tablett i styrkan 100 mg dagligen i kombination enligt ovan. Vildagliptin tas 50 mg 1 × 2 som tillägg enligt ovan, förutom i kombination med sulfonyleid då den maximala dosen är 50 mg 1 × 1.

Till patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 mL/min) behövs ingen dosjustering av DPP-4-hämmarna. Det behövs ingen dosjustering av sitagliptin för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, medan vildagliptin inte skall användas till patienter med nedsatt leverfunktion (inklusive patienter som inför behandling har mer än tre gånger högre ALAT- eller ASAT-värden än övre normalgräns). Erfarenheten vid behandling av patienter som är högre än 75 år är begränsad.

Kliniska effekter av DPP-4-antagonister

Den systematiska översikten och meta-analysen från år 2007 (2) visade att behandling med DPP-4-hämmarbehandling

sänker HbA_{1c} med cirka 0,7 procentenheter i genomsnitt i sexton studier med sammanlagt 6 759 patienter. Vid behandling med DPP-4-hämmare ses i genomsnitt endast 0,5 kg viktuppgång (jämfört med placebo). I de fåtaliga relevanta och jämförbara randomiserade kliniska prövningar som publicerats efter ovan nämnda systematiska översikt ses likartade resultat för sitagliptin (5–8) och för vildagliptin (9–12).

Biverkningar av DPP-4-hämmare

Hypoglykemier förekommer nästan uteslutande vid kombination med sulfonyleider. Gastrointestinala besvär som diarré och illamående är vanligt förekommande. Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats vid behandling med vildagliptin, men dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymtomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Slutsatser i de nationella riktlinjerna om DPP-hämmarna

Vid typ 2-diabetes:

- ger DPP4-hämmare som tilläggsbehandling till annan peroral behandling en sänkning av HbA_{1c} och fastande plasmaglukos (hög evidensstyrka)
- är underlaget otillräckligt för att bedöma långsiktiga effekter av DPP4-hämmare (som tillägg till annan peroral behandling) på glukoskontroll, vikt, biverkningar, livskvalitet, diabeteskomplikationer och död.

Referenser

1. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696–705.
2. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194–206.
3. Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonyleurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007;29:2333–48.
4. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:477–85.
5. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:733–45.
6. Raz I, Chen Y, Wu M, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:537–50.
7. Scott R, Wu M, Sanchez M, et al. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007;61:171–80.
8. Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:959–69.
9. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:82–90.
10. Bosi E, Dotta F, Jia Y, et al. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009.
11. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:157–66.
12. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047–56.

Kliniska effekter av glitazonbehandling

Alexandre Wajngot

Sammanfattning

Tiazolidindionerna (glitazoner) förbättrar den metabola kontrollen genom att reducera insulinresistensen. De är syntetiska ligander, som binds till PPAR γ -nukleärreceptorn.

Effekten på metabol kontroll är jämförbar med den för metformin, sulfonylurea och repaglinid. I tre stora randomiserade studier (ADOPT, DREAM, RECORD) finner man en obetydlig men signifikant mer uttalad sänkning av HbA_{1c} med rosiglitazon jämfört med både metformin och sulfonylurea. I monoterapi ger inte glitazoner ökad hypoglykemisk. Glitazoner höjer både HDL- och LDL-kolesterol. Pioglitazon förefaller dock ha en mer gynnsam effekt än rosiglitazon avseende effekten på blodfettensnivåerna. Både pioglitazon och rosiglitazon har visats leda till förlängsammad arteriosklerosutveckling, mätt som intima-mediatjocklek i karotiskärl, samt mindre ateromatosvolym i kranskärl och förbättrad endotelberoende vasodilatation. När det gäller kardiovaskulär sjuklighet och död finns visserligen positiva data för pioglitazon, men dessa kan bara anses vara hypotesgenererande.

Introduktion

Tiazolidindioner, även kallade glitazoner, förbättrar den metabola kontrollen genom att reducera insulinresistensen. I denna del presenteras de kliniska effekterna av rosiglitazon (Avandia) och pioglitazon (Actos), som är de godkända läkemedlen i denna grupp.

Det första preparatet inom glitazongruppen, troglitazon, introducerades 1999 i USA men drogs tillbaka på grund av levertoxicitet med flera dödsfall, innan preparatet hade introducerats i Sverige. År 2000 lanserades både rosiglitazon och pioglitazon. Dessa två preparat säljs i Sverige även i kombination med metformin under namnen Avandamet respektive Competact. Det finns också ett kombinationspreparat innehållande rosiglitazon och glimepirid kallat Avaglim. Höga förväntningar fanns vid introduktionen av glitazonerna. Förutom en förbättrad metabol kontroll, utan ökad risk för hypoglykemi, har glitazonerna flera effekter som är relaterade till insulinresistens, en viktig riskfaktor för kardiovaskulär sjuklighet. Dessutom diskuteras om glitazoner kunde påverka inflammationsmarkörer, fibrinolys, vaskulär reaktivitet samt reducerar intrahepatiskt fett och fria fettsyror.

Glitazoner och deras verkningsmekanism (PPAR-systemet)

Glitazoner är selektiva agonister till PPAR γ -nukleärreceptorn (peroxisome proliferator activated receptor gamma) och kan därigenom stimulera eller blockera vissa transkriptionsfaktorer. PPAR γ finns i flera isoformer och uttrycks i eukaryota celler, framför allt i fettväv men också i många andra vävnader. Aktivering av PPAR γ -receptorer minskar produktionen av vissa proteiner från fettväven vilka ökar insulinresistensen samt stimulerar produktionen av andra proteiner som ökar insulinkänsligheten. Eftersom PPAR γ -receptorerna är så utbredda kan läkemedel som påverkar transkriptionen leda till oväntade och överraskande resultat. Effekten av glitazonerna kommer gradvis under fyra till åtta veckor varefter maximal effekt uppnåtts. De två glitazonerna på marknaden förefaller ha liknande effekter bortsett från inverkan på lipidmetabolismen. Utveckling av glitazonsubstrat med kombinationen PPAR α/γ -agonist pågår.

Kliniska effekter

I tre arbeten (1,2) och framför allt Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ-) studien (3) utfördes systematiska genomgångar av den i ämnet tillgängliga litteraturen i första hand av *head-to-head*, randomiserade kontrollerade studier (RCT) med alla på marknaden då tillgängliga blodsockersänkande orala läkemedel. I AHRQ-studien (3) exkluderades de studier som undersökte effekten av kombinationen av tre orala medel, studier kortare än tre månader samt med färre än 40 deltagare. För utfallsmått som HbA_{1c}, blodtryck samt lipidnivåer inkluderades enbart RCT-studier. Meta-analys utfördes om minst två RCT-studier fanns samt om dessa var relativt homogena.

Metabol kontroll

Glitazoner i monoterapi ger en reduktion av HbA_{1c} från cirka 0,8 till 1,5 procentenheter och fasteplasmaglukos-sänkning från 1,7 till 4,2 mmol/L. Generellt noteras en sänkning av HbA_{1c}-nivån med cirka en procentenhet, vilket är jämförbart med den sänkning som ses med sulfonylurea, repaglinid och metformin och något mer uttalat jämfört med nateglinid och akarbos (3). Mellan de två glitazonerna föreligger ingen skillnad. Glitazon i kombinationsterapi sänker HbA_{1c}-nivån med ytterliggare en procentenhet, jämfört med monoterapi (3). Rosiglitazon som tillägg till metformin och sulfonylureapreparat ger ytterliggare en signifikant HbA_{1c}-sänkning (4,5). I ADOPT-studien (6) noteras att rosiglitazon i monoterapi i jämförelse med metformin respektive glibenklamid leder till en reduktion av HbA_{1c} med en senarelagd tablettsvikt. Liknande HbA_{1c}-reduktion noteras i den nyligen presenterade RECORD-studien (7). I denna drygt fem år långa studie reducerar rosiglitazon HbA_{1c} med cirka 0,3 procentenheter jämfört med både sulfonylurea och metformin, båda $p < 0,0001$.

Blodtryck

Effekten på blodtrycket är minimal med en sänkning på 1–5 mm Hg. Detta är jämförbart med den effekt som påvisas vid metformin- och sulfonylureabehandling.

Lipideffekter

Glitazon är den enda klass av antidiabetika som höjer HDL-kolesterolnivån (0,08–0,13 mmol/L). Dessutom stiger LDL-kolesterolnivån 0,26 mmol/L jämfört med andra blodsockersänkande perorala läkemedel. Pioglitazon reducerar triglyceridnivån medan rosiglitazon har en tendens att höja triglyceriderna. Rosiglitazon höjer LDL-kolesterol mer och HDL-kolesterol mindre i jämförelse med pioglitazon (3,8).

Vikt

Vid behandling med glitazoner ökar kroppsvikten mellan ett och fem kg. Ingen skillnad föreligger mellan de två glitazonerna.

Hypoglykemier

I studier med glitazon rapporteras hypoglykemiska episoder av varierande intensitet från noll till 24 % av fallen vilket är i nivå med metformin (3). Eftersom glitazoner i monoterapi inte stimulerar insulinfrisättningen bör de inte leda till ökad risk för hypoglykemi.

Mikrovaskulära effekter

Pioglitazon har i två korta RCT-studier haft något bättre resultat avseende nefropati jämfört med metformin (3) och motsvarande resultat för rosiglitazon ses i ADOPT-studien (6) där progressionen av urinalbumin/kreatininkvoten är signifikant reducerad jämfört med metformin.

Makroangiopatiska effekter

PROactive-studien (9), som pågick i 34,5 månader, inkluderade 5 238 patienter med makrovaskulär sjukdom och typ 2-diabetes. Patienterna behandlades förutom med sin vanliga blodsockersänkande behandling, inklusive insulin, antingen med tillägg av pioglitazon eller placebo. Studien påvisade en 16-procentig reduktion av det sekundära sammansatta utfallsmåttet död, slaganfall och hjärtinfarkt (exkluderande tysta hjärtinfarkter) (HR 0,84; 95 % KI 0,72–0,98; $p = 0,027$).

I den nyligen publicerade RECORD-studien (7), ingick 4 447 patienter med typ 2-diabetes. I genomsnitt behandlades patienterna under 5,5 år med rosiglitazon i kombination med antingen metformin eller sulfonylurea och i kontrollgruppen med kombinationen metformin och sulfonylurea. Primära utfallsmåttet var sjukhusinläggning eller död på grund av kardiovaskulär sjukdom. Studien påvisar ingen skillnad i primära utfallsmåttet mellan rosiglitazongruppen och kontrollgruppen. För det sekundära utfallsmåttet kardiovaskulär död noteras positiva tendenser, dock icke signifikanta, med 16 procent riskreduktion (HR 0,84; 95 % KI 0,59–1,18), och för slaganfall en riskreduktion med 28 procent (HR 0,72; 95 % KI 0,49–1,06). Ett större antal patienter i rosiglitazongruppen erhöll statin- och diuretikabehandling jämfört med kontrollgruppen. Förekomst av hjärtviktsorsakad sjukhusinläggning och död var drygt dubblerad och signifikant ökad i rosiglitazongruppen.

I en meta-analys 2007 (10) inkluderades 19 RCT-studier med 16 390 patienter som antingen erhöll pioglitazon eller placebo. Författarna visar att pioglitazon reducerar risken för död, hjärtinfarkt och stroke med 18 % (HR 0,82; 95 % KI

0,72–0,94; $p = 0,005$). Skillnader mellan grupperna kunde noteras redan efter cirka ett års medicinering. PROactive-studien (9) var den dominerande studien i meta-analysen.

Surrogatmått för makroangiopati

Flera studier har undersökt glitazonernas effekt på arterosklerosutveckling. I en RCT-studie (11) med 543 patienter med kranskärslsjuka studerades förändringar i koronarkärlen med hjälp av intravaskulärt ultraljud (IVUS) under 18 månaders tid. Patienterna randomiserades antingen till pioglitazon- eller till glimepiridbehandling. Pioglitazonbehandling var associerad med en signifikant förlångsammad aterosklerosutveckling. Detta kunde inte helt förklaras av en HbA_{1c}-skillnad på 0,19 % till pioglitazons fördel. Andra signifikanta skillnader till pioglitazons fördel var lägre fasteinsulin, lägre blodtryck och högre HDL-kolesterol. I en annan studie med liknande upplägg (12) fann man att pioglitazon signifikant förlångsammade progressionen av intima-mediaförtjockning i karotiskärl jämfört med glimepirid. Rosiglitazon, i jämförelse med metformin under 16 veckor, visade en signifikant förbättrad endotelberoende vasodilatation studerat med hjälp av pletysmografi av underarmens blodkärl (13).

Stora RCT-studier

I ADOPT-studien (6) med 4 360 tablett-naiva patienter påvisades att patienter som erhöll 8 mg rosiglitazon jämfört med dem som erhöll 2 g metformin eller 15 mg glyburide (glibenklamid) i signifikant lägre grad utvecklade tablettsvikt definierat som ett upprepat fasteplasmaglukos över 10 mmol/L. Under den sammanlagda studietiden reducerades HbA_{1c}-nivån 0,13 procentenheter mer med rosiglitazon jämfört med metformin (95 % KI –0,22 till –0,05; $p = 0,002$) och mot glyburide 0,42 procentenheter (95 % KI –0,50 till –0,33); $p < 0,001$). Patienter med rosiglitazon hade signifikant lägre förekomst av hypoglykemi jämfört med glyburide och färre gastrointestinala symtom jämfört med metformin. Dock behövde fler i rosiglitazongruppen behandlas med lipidsänkare och diuretika. I detta arbete noterades för första gången en ökad frakturfrekvens i gruppen som erhöll rosiglitazon.

I DREAM-studien (14) inkluderades 5 269 individer med prediabetes, definierat som antingen förhöjt fastebloodsocker eller nedsatt oral glukostolerans. Deltagarna erhöll antingen 8 mg rosiglitazon eller placebo under tre års tid. Studien resulterade i en 60-procentig, signifikant reduktion av risken att utveckla manifest diabetes bland de rosiglitazonbehandlade individerna.

Referenser

1. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002;287:360–72.
2. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, et al. The effects of oral anti-hyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004;6:133–56.
3. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systemic Review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–99.
4. Roy R, Nava M, Palomeno G, et al. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal tolerated doses of metformin and a sulfonylurea agent. *Diabetes Care* 2004;27:1741–2.

5. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:554–9.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.
7. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomized, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–35.
8. Deeg AM, Buse JB, Goldberg RB, et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007;30:2458–64.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study. A randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–89.
10. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls JS, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A Meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180–8.
11. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The Periscope Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2008;299:1561–73.
12. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. A randomized trial. *JAMA* 2006;296:2572–81.
13. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1349–57.
14. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–105.

Tiazolidindioner – biverkningsprofil

Kristina Dunder

Introduktion

Rosiglitazon och pioglitazon tillhör läkemedelsklassen tiazolidindioner vars huvudsakliga verkningsmekanism är att sänka blodsockret genom en ökad insulinkänslighet i lever och skelettmuskler. Båda läkemedlen godkändes inom EU år 2000 och redan då identifierades vissa säkerhetsproblem som viktökning och ödemutveckling (1). Biverkningsmönstret har sedan godkännandet noga följts både i uppföljande kliniska studier samt i periodiska säkerhetsuppföljningar. Nedan följer en sammanfattning av påvisade samt potentiella risker med de båda läkemedlen samt en kort diskussion rörande eventuella skillnader med avseende på säkerhetsprofilerna.

Påvisade biverkningar

Perifera ödem

Perifer ödemutveckling är en välkänd och vanlig biverkning vid behandling med tiazolidindioner och har i kliniska studier rapporterats hos cirka 3–5 % av patienterna. Ödem och andra tecken på vätskeretention förefaller vara något mer vanligt hos kvinnor jämfört med män. Spironolakton och hydroklortiazid har visat sig vara effektiva som behandling av tiazolidindionassocierad vätskeretention, medan furosemid förefaller vara mindre användbart. Tillgängliga data talar för att ödemen är reversibla om behandlingen utsätts eller dosen minskas.

Makulaödem

Fall av nydiagnostiserat eller progredierande makulaödem har rapporterats för patienter som behandlas med tiazolidindioner. Detta fynd är sannolikt associerat med vätskeretention och uppträder relativt sällan. I ADOPT-studien (2) i vilken patienter med nydiagnostiserat typ 2-diabetes behandlades i medeltal under fyra år (4 954 patientår) rapporterades inga fall av makulaödem i gruppen som behandlades med rosiglitazon.

Hjärtsvikt

En dosberoende ökad risk för hjärtsvikt har rapporterats när tiazolidindioner kombineras med sulfonylurea och framför allt med insulin. Incidensen förefaller vara ungefär fördubblad jämfört med enbart insulin (cirka 2,5 % för rosiglitazon 8 mg + insulin, jämfört med 1 % för enbart insulin). Motsvarande förhöjning av risken har även setts vid kombinationen pioglitazon och insulin.

En ökad risk för utveckling eller försämring av hjärtsvikt har även setts hos patienter med etablerad hjärtsvikt eller med riskfaktorer för hjärtsvikt samt hos äldre patienter. Användningen av tiazolidindioner är kontraindicerad vid alla grader av hjärtsvikt.

Den huvudsakliga mekanismen bakom den ökade risken för hjärtsvikt är sannolikt vätskeretention. En ekokardiografistudie (3) har exempelvis inte kunnat visa någon association mellan behandling med rosiglitazon och påverkan på hjärtats struktur och pumpfunktion.

Anemi

Behandling med tiazolidindioner är associerad med en måttlig reduktion av hemoglobin och hematokritnivåer, sannolikt avspeglade vätskeretention och hemodilution. I ADOPT-studien (2) sågs en reduktion av hemoglobin och hematokrit (0,81 g/dL respektive 2,4 %) med rosiglitazonbehandling under de första 24 månaderna. Under den resterande uppföljningstiden (sammanlagt fyra till sex år) sågs inga ytterligare reduktioner.

Viktökning

Viktökning är en välkänd biverkning associerad med tiazolidindionbehandling. I ADOPT-studien (2) sågs en viktuppgång på i genomsnitt 4,8 kg efter cirka fem års behandling med rosiglitazon. Mekanismerna är inte helt klarlagda, men både vätskeretention och ökad fettmassa förefaller vara av betydelse för viktuppgången. Vikten bör följas noga under behandlingen eftersom viktuppgång kan vara tecken på vätskeretention och hjärtsvikt.

Frakturer

I ADOPT-studien (2) rapporterades signifikant fler frakturer hos kvinnor behandlade med rosiglitazon jämfört med kvinnor behandlade med metformin eller sulfonylurea (9,3; 5,1 respektive 3,5 %, $p < 0,01$). Majoriteten av frakturerna sågs i överarm, hand eller fot till skillnad från de frakturer som oftast associeras med postmenopausal osteoporos (höft eller kotor). Den ökade risken uppträdde först efter cirka ett års behandling.

Vid en efterföljande genomgång av genomförda studier med pioglitazon sågs en motsvarande ökad risk för frakturer hos kvinnor behandlade med pioglitazon.

Ett antal mekanistiska studier finns publicerade som undersöker effekten av tiazolidindioner på benbildning och nedbrytning (4). Dessa studier har bland annat visat att aktivering av PPAR- γ förefaller stimulera både differentiering av osteoklaster och resorption av benvävnad.

Efter dessa fynd har produktinformationerna uppdaterats med en uppmaning om att risken för frakturer alltid ska övervägas vid behandling av kvinnor.

Hypoglykemi

Då tiazolidindioner inte stimulerar betacellerna till ökad insulininsöndring är risken för hypoglykemi vid monoterapi liten. I kombination med sulfonylurea har dock dosrelaterad ökad risk för hypoglykemi rapporterats.

Lipider

Rosigitazonbehandling har associerats med en dosrelaterad ökning av serumkolesterol. I de studier som låg till grund för godkännandet rapporterades hyperkolesterolemi (ökning av både LDL och HDL) hos cirka 5 % av patienterna.

Potentiella biverkningar

Leverpåverkan

Ett fåtal fall av förhöjda levervärden och nedsatt leverfunktion har rapporterats för rosi- och pioglitazon. Mot bakgrund av detta och tidigare rapporterade leverbiverkningar vid behandling med liknande preparat (troglitazon drogs tillbaka från den amerikanska marknaden på grund av leverbiverkningar), rekommenderas monitorering av leverenzymmer före och under behandlingen.

Karcinogenicitet

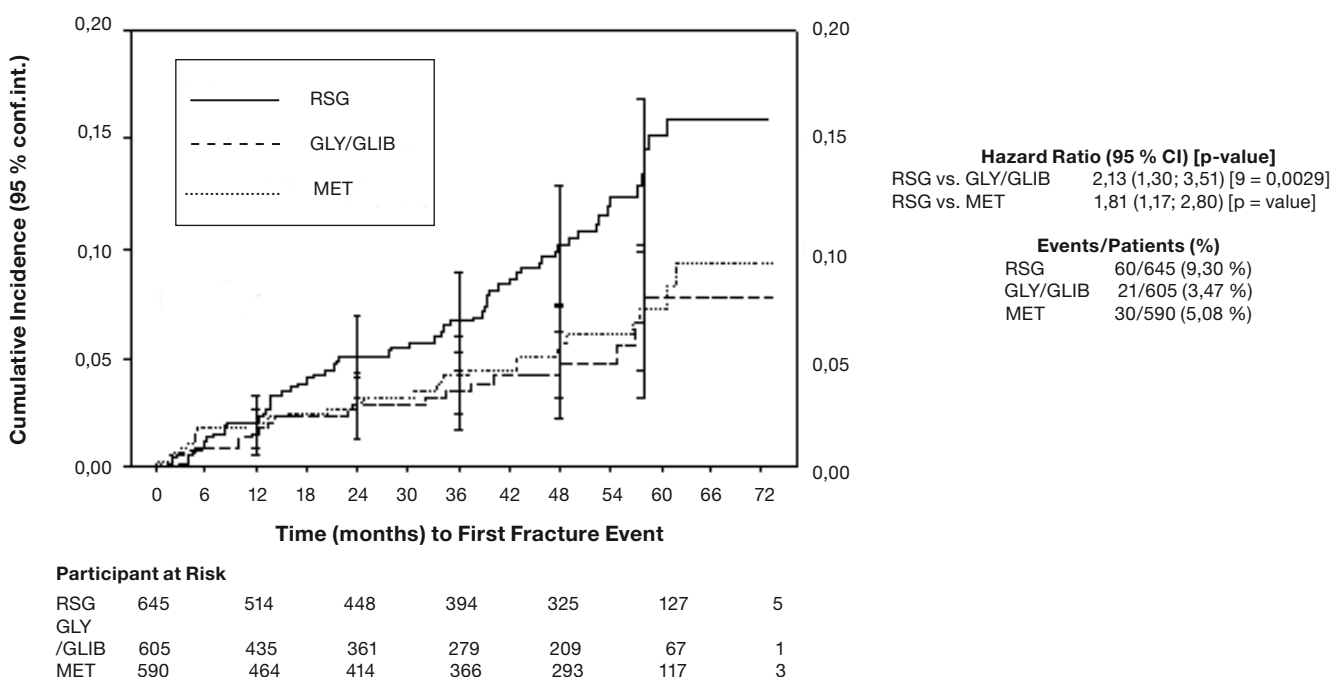
Mot bakgrund av fynd av att PPAR- γ uttrycks i vissa tumör-cellslinjer har förekomsten av olika typer av tumörer följts noga för både rosi- och pioglitazon. Så här långt har inga säkerställda samband noterats. Fortsatt uppföljning i långtidsstudier pågår dock för båda preparaten.

Ischemisk hjärtsjukdom – rosiglitazon

I och med publicering av en meta-analys i NEJM sommaren 2007 (5) påbörjades en diskussion angående ett eventuellt samband mellan behandling med tiazolidindioner, framför allt rosiglitazon, och risk för ischemisk hjärtsjukdom. Denna meta-analys som innefattade 42 studier påvisade en 40 % relativ riskökning för hjärtinfarkt hos patienter behandlade med rosiglitazon jämfört med dem som behandlades med metformin, sulfonylurea eller placebo. Analysen har dock sina begränsningar; studierna var inte designade för att utvärdera ischemisk hjärtsjukdom och flertalet av studierna var små och med kort duration. Resultaten har därför delvis ifrågasatts (6).

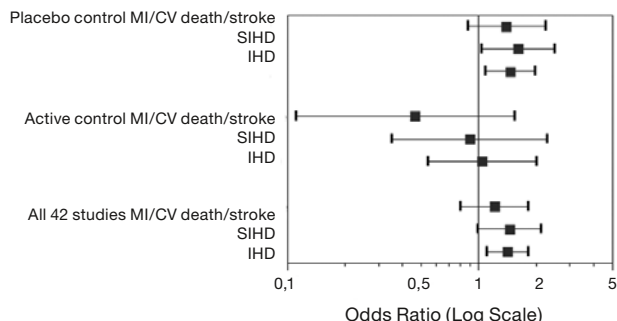
Dock har liknande resultat redovisats i en meta-analys genomförd av FDA (7). I denna analys ingick 42 studier från företagets (GSK) fullständiga patientdatabas. Analysen re-

Figur 1. Kumulativ incidens av tid till fraktur (alla randomiserade kvinnor).



sulterade i ett odds ratio på 1,4 för ischemisk hjärtsjukdom (95 % konfidensintervall 1,1–1,8; p = 0,02). Risken var inte ökad om bara studier med aktiv kontroll (framför allt metformin och sulfonylurea) inkluderades i analysen, men konfidensintervallen var vida och resultaten måste därför tolkas med försiktighet.

Figur 2. FDAs meta-analys.



SIHD = Serious ischemic heart disease.
IHD = Ischemic heart disease.

Resultat från kliniska studier

ADOPT-studien (2) var en fyra till sex år lång studie som utvärderade tid till bristande effekt av monoterapi med rosiglitazon, metformin samt sulfonylurea hos relativt nydiagnostiserade typ 2-diabetiker. I denna studie, som inte var designad för att utvärdera kardiovaskulära händelser, sågs inte någon ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom med rosiglitazon jämfört med metformin, men en något ökad risk jämfört med sulfonylurea.

DREAM-studien (8) inkluderade patienter med förhöjt fastglukos eller nedsatt glukoskänslighet. Huvudsyftet med studien var att undersöka diabetesprevention, men man analyserade även förekomsten av hjärtinfarkt, stroke, kardiovaskulär död, revaskularisering hjärtsvikt och angina pectoris. Hazard ratio för hjärtinfarkt var 1,66 (95 % konfidensintervall 0,73–3,8; p = 0,20) men fallen var få i denna population med låg risk för kardiovaskulära händelser.

Den nyligen avslutade **RECORD-studien** (9), vilken in-

kluderar patienter med en längre sjukdomsduration jämfört med ADOPT och DREAM, utvärderade tid till sjukhusvård på grund av kardiovaskulär sjukdom eller kardiovaskulär död.

Efter fem och ett halvt års uppföljning var hazard ratio för det primära utfallsmåttet 0,99 (95 % konfidensintervall 0,85–1,16), 1,14 (95 % konfidensintervall 0,80–1,63) för hjärtinfarkt samt 0,84 (95 % konfidensintervall 0,59–1,18) för kardiovaskulär död. Resultaten ska tolkas med viss försiktighet då antalet patienter som avbrutit studien är relativt högt samtidigt som antalet utfall är färre än förväntat.

I en meta-analys (10) av ADOPT, DREAM, RECORD (interimsanalys) och en studie av patienter med hjärtsvikt var den relativa risken för hjärtinfarkt 1,42 (p = 0,02) och för hjärtsvikt 2,09 (p < 0,001) jämfört med annan behandling. Dock sågs ingen ökning av risken för kardiovaskulär död (relativ risk 0,90, p = 0,53).

Även GSK har utfört en meta-analys av RECORD (interimsanalys), ADOPT and DREAM, inkluderande data som tar hänsyn till skillnader i uppföljningstid. I denna analys var hazard ratio för hjärtinfarkt och plötslig död 1,13 (95 % konfidensintervall 0,82–1,54) (11).

Nyligen presenterades resultat från tre stora långtidsstudier (**ACCORD** [12], **VADT** [13] och **ADVANCE** [14]). Dessa studier hade som huvudsyfte att jämföra intensiv- och standardbehandling av blodglukos hos patienter med relativ lång duration av typ 2-diabetes. Retrospektiva analyser av ACCORD och VADT kunde inte påvisa någon association mellan användning av rosiglitazon and kardiovaskulära utfall. Dock var studierna inte designade för att undersöka effekter av enskilda läkemedel och resultaten av icke prespecifierade, retrospektiva analyser måste tolkas med stor försiktighet.

Resultat från epidemiologiska studier

På uppdrag av GSK har flera epidemiologiska studier genomförts baserade på amerikanska databaser. En studie (15) inkluderade cirka 400 000 patienter med typ 2-diabetes varav cirka 110 000 behandlades med rosiglitazon eller pioglitazon. Förekomsten av hjärtinfarkt och revaskularisering hos patienter behandlade med rosiglitazon var i stort sett

Tabell I. Hazard ratios för hjärtinfarkt och/eller revaskularisering.

	Myocardial Infarction			Cardiac Revascularization			Combined Outcome		
	Hazard Ratio	Lower Bound Upper Bound p value	Upper Bound	Hazard Ratio	Lower Bound Upper Bound p value	Upper Bound	Hazard Ratio	Lower Bound Upper Bound p value	Upper Bound
On Treatment									
Rosiglitazone v. Metformin	1,052	0,669 0,827	1,655	1,266	0,999 0,051	1,604	1,252	0,995 0,055	1,575
Rosiglitazone v. Sulfonylureas	0,700	0,457 0,102	1,073	1,004	0,807 0,969	1,250	0,960	0,778 0,707	1,186
Pioglitazone v. Metformin	1,229	0,867 0,247	1,741	1,196	0,976 0,084	1,466	1,209	0,996 0,055	1,468
Pioglitazone v. Sulfonylureas	0,780	0,543 0,177	1,119	0,912	0,745 0,370	1,116	0,889	0,732 0,234	1,079
Rosiglitazone v. Pioglitazone	0,820	0,491 0,448	1,370	1,085	0,832 0,547	1,415	1,056	0,816 0,679	1,367

jämförbar med förekomsten hos patienter som använde pioglitazon, metformin eller sulfonylurea.

Patientgrupper med potentiellt ökad risk

I FDA:s meta-analys (7) sågs en ökad risk (odds ratio 2,1, konfidensintervall 0,9–5) för ischemisk hjärtsjukdom när rosiglitazon användes i kombination med insulin, jämfört med enbart insulin. Då även ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt rapporterats med denna kombination ska rosiglitazon i princip inte användas tillsammans med insulin annat än under exceptionella omständigheter och då under noggrann översyn.

En annan potentiell riskgrupp som identifierades i FDA-analysen var patienter med samtidig behandling med nitrater. Även om ett kausalt samband inte har visats, är erfarenheten av behandling av patienter med ischemisk hjärtsjukdom begränsad och rosiglitazon rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Patogenes

Data rörande rosiglitazons påverkan på kardiovaskulära riskmarkörer (16,17) (förutom en lätt ökning av LDL-kolesterol) talar inte för en ökad risk för ateroskleros eller plackruptur. Dock skulle den ökade risken för vätskeretention och hjärtsvikt kunna öka risken för ischemisk hjärtsjukdom hos predisponerade patienter via ökad preload.

Ischemisk hjärtsjukdom – pioglitazon

PROactive-studien (18) utvärderade förekomsten av kardiovaskulära, cerebrovaskulära och perifera vaskulära utfall hos patienter med etablerad hjärtsjukdom som behandlades med pioglitazon eller placebo som tillägg till standardbehandling för typ 2-diabetes. Studieresultaten kunde inte påvisa en signifikant fördel associerad med pioglitazonbehandling med avseende på det primära utfallsmåttet. Det sekundära utfallsmåttet död, hjärtinfarkt och stroke minskade dock med 16 % jämfört med placebo ($p = 0,03$). En meta-analys av 19 studier (19) (inkluderande PROactive-studien som utgjorde cirka 1/3 av patientmaterialet) visade att död, hjärtinfarkt och stroke rapporterades för 4,4 % av dem som fick pioglitazon jämfört med 5,7 % för annan behandling (hazard ratio 0,82, $p = 0,005$).

Skillnader i biverkningsprofil mellan rosi- och pioglitazon?

Rosi- och pioglitazon är båda PPAR- γ -agonister och har således samma, huvudsakliga verkningsmekanism. Hittills har tillgängliga data för pioglitazon dock inte indikerat en ökad risk för ischemisk hjärtsjukdom. Det ska emellertid hållas i minnet att antalet kontrollerade studier är lägre för pioglitazon jämfört med rosiglitazon. I epidemiologiska studier (15) har man inte kunnat se någon skillnad mellan de båda preparaten med avseende på sjukhusinläggning för hjärtinfarkt

eller revaskularisering. Det finns inte några randomiserade, kontrollerade studier med makrovaskulära utfallsmått som jämför rosiglitazon och pioglitazon vilket försvårar en bedömning av eventuella skillnader mellan de två preparaten i detta avseende.

Övriga biverkningar förefaller inte skilja mellan preparaten förutom att behandling med rosiglitazon har associerats med en lätt förhöjning av serumkolesterol vilket inte rapporterats för pioglitazon. Båda preparaten är associerade med en ökad risk för vätskeretention och hjärtsvikt, framför allt i kombination med insulin. Produktinformationerna skiljer sig dock åt då pioglitazon är indicerat som tillägg till insulinbehandling för patienter som inte kan använda metformin, vilket inte är fallet för rosiglitazon.

Referenser

1. EPAR, Avandia and Actos.
2. Kahn S, Haffner SE, Heise MA, et al. Glycemic Durability of Rosiglitazone, metformin or Glyburide monotherapy *New Engl J Med* 2006;355:2427–43.
3. St John Sutton M, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(11):2058–64.
4. Wan Y, Chong L-W, Evans R M. PPAR-g regulates osteoclastogenesis in mice. *Nat Med* 2007;13:1496–1503.
5. Nissen SE, et al. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction. *New Engl J Med* 2007;356:2457–71.
6. Diamond, et al. Uncertain effects of rosiglitazone on the risk for myocardial infarction and cardiovascular death. *Ann Intern Med* 2007;14.
7. Food and Drug Administration Briefing Document. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committees July 30, 2007.
8. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–105.
9. Home PD, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiac outcomes. *Lancet* 2009;373:2125–35.
10. Singh, et al. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. *JAMA* 2007;298:1189–281.
11. Från företaget (GSK) inskickade data.
12. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The action to control cardiovascular risk in diabetes study group. *New Engl J Med* 2008;358:2545–59.
13. Duckworth W, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129–39.
14. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes, The ADVANCE collaborative group. *New Engl J Med* 2008;358:2560–72.
15. Alexander M, Walker, et al. Coronary Heart Disease Outcomes in Patients Receiving Antidiabetic Agents in the Pharmetrics Data Base 2000 – 2007, i3 Drug Safety, Waltham, MA USA, GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA USA.
16. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, et al. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2007;153(3):445.e1–6.
17. Natali A, et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diab Care* 2004;27:1349–57.
18. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland D, 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.
19. Lincoff, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular event in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2007;298:1180–8.

Allmän kardiovaskulär prevention

Per Wändell

Sammanfattning

Området har avgränsats till primärprevention av hjärt-kärlsjukdom generellt vid diabetes utan påvisad mikroalbuminuri, och då enbart farmakologisk intervention. De aktuella behandlingsområdena är medel vid rökavvänjning, hypertoni och dyslipidemi, samt behandling med ASA.

Det finns en studie av multifaktoriell intervention, i praktiken med farmakologisk intervention gällande metabol kontroll, blodtryck, blodfetter och ASA – den danska Steno 2-studien. Studien omfattar enbart patienter med mikroalbuminuri, där även ett mindre antal uppvisat någon form av kardiovaskulär sjukdom initialt, men är intressant med avseende på magnituden av riskreduktion av kardiovaskulära händelser, som uppgår till 53 % vid avslutad studie och 59 % vid en senare uppföljning, jämfört med konventionell behandling. Den absoluta riskreduktionen för total mortalitet vid den senare uppföljningen var 20 %.

Vad gäller rökavvänjning vid diabetes finns endast få studier, som därtill visar motstridiga resultat, men med stor sannolikhet är resultat generellt inom området överförbara till diabetespatienter. Enbart råd givna av läkare och sjuksköterskor ökar chansen för rökfrihet upp till 3–5 %, men tillägg av läkemedel som nikotinläkemedel, bupropion och veraniklin ökar chansen ytterligare för detta med 60 till 130 % (med rökfrihet på upp till 10–12 %), i stigande effektivitetsgrad. Bäst resultat uppnås vid kombinationen av professionell rådgivning med beteendemodifierande innehåll kombinerat med läkemedel, med en rökfrihet på totalt upp till 30–35 % efter tolv månader. Telefonrådgivning med adekvat mottagningsuppföljning och utnyttjande av farmaka kan närma sig denna optimala effektivitetsnivå.

Utvärderingen av antihypertensiv behandling omfattar en meta-analys av elva studier, med, beroende på utfallsvariabel, totalt cirka 22 000 individer, med en relativ riskreduktion av 19 % för hjärtinfarkt (absolut riskreduktion 0,5–8,1 %), 18 % för stroke (absolut riskreduktion 0,3–4,0%) och 15 % för total död (från absolut ökad risk med 0,6 % till absolut riskreduktion med 5,2 %). De fem stora läkemedelsgrupperna, ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, betareceptorblockerare, kalciumantagonister och tiazider, har jämförts parvis i en meta-analys av 14 studier, med totalt 17 jämförelser. Ingen signifikant skillnad har kunnat påvisas, men underlaget är för litet för att kunna påvisa en eventuellt sämre effekt av betablockare. Prioritering av läkemedelsval grundas på värdering av andra effekter, som framför allt njurskydd, eller bieffekter, som försämring av metabol kontroll och blodlipidspegel.

Lipidsänkande behandling med statin har värderats i en meta-analys omfattande elva studier, där 11 000 personer var tidigare hjärtfriska. Den relativa riskreduktionen uppgick till 27 % per mmol/L reduktion av LDL-kolesterol avseende alla viktiga (major) kardiovaskulära händelser (motsvarande en absolut riskreduktion på 3,6 % per mmol/L reduktion av LDL-kolesterol), med små skillnader mellan kranskärlssjukdom och stroke. Behandling med fibrater är inte lika välstuderat, men en studie, FIELD-studien, påvisar effekt primärpreventivt (men avsaknad av sekundärpreventiv effekt) med en relativ riskreduktion på 25 % avseende kranskärlssjukdom (absolut riskreduktion 0,5 %), och 19 % avseende kardiovaskulära händelser (absolut riskreduktion 2,0 %). Vad gäller nikotinsyra saknas primärpreventiva studier.

Utvärdering av ASA primärpreventivt bygger på fyra studier, omfattande knappt 6 000 patienter, och någon säkerställd preventiv effekt kan inte påvisas.

Sammanfattningsvis är läkemedelsbehandling för rökstopp generellt effektivt, och läkemedelsbehandling för primärprevention av kardiovaskulära händelser vid typ 2-diabetes vid hypertoni, oavsett läkemedelsgrupp, och dyslipidemi, framför allt med statiner men med viss evidens även för fibrat, effektiva, medan ASA inte har någon påvisbar effekt. Det bör påpekas att effekter av farmaka i primär- respektive sekundärpreventiv situation kan skilja sig åt, vilket här är aktuellt för fibrat, ASA och i viss mån betareceptorblockerare. Effekten är bedömd generellt för primärprevention av kardiovaskulär sjukdom vid typ 2-diabetes, och vissa skillnader kan finnas för olika utfallsvariabler och i vissa subgrupper.

Introduktion

Enligt de nationella riktlinjerna för diabetes från 1999 är det övergripande målet med behandlingen att förhindra akuta och långsiktiga komplikationer med bibehållen hög livskvalitet för patienten (1).

Denna genomgång utgår från resultat vid litteratursökning för de nya nationella riktlinjerna under 2008 (2), med komplettering och uppdatering på relevanta punkter, framför allt rökavvänjning och lipidsänkande farmaka, och begränsar sig till farmakologiska interventioner syftande till

primärprevention av kardiovaskulär sjukdom vid typ 2-diabetes. Evidensgraderingen följer GRADE (mycket låg, låg, måttlig eller hög evidens).

Primärprevention av kardiovaskulär sjukdom med multifaktoriell riskfaktor-intervention

En studie finns, den danska Steno 2-studien, som dock inte är rent primärpreventiv (3,4). Studien inkluderade typ 2-dia-

betiker med mikroalbuminuri (n = 160) och innefattade en randomiserad, multifaktoriell riskfaktorintervention, med intensifierad farmakoterapi med angivande av målvärden för blodsocker, blodtryck och blodfetter, och tillägg av ACE-hämmare och ASA, med beteendemodifikation avseende kost, motion och rökning, och med kosttillskott av vitamin C och E, folsyra och krompikolinat. Studien kan i praktiken ses som en intensifierad läkemedelsbehandling då beteendemodifikationen var mindre framgångsrik, och kosttillskott av vitaminer enligt andra studier tycks sakna positiv effekt. Studien var öppen och interventionen förändrades under studiens gång, och därtill går effekten av de enskilda åtgärderna inte att särskilja. Utfallsvariabeln var sammansatt av kardiovaskulär mortalitet, icke-dödlig hjärtinfarkt, karskärslingsgrepp (koronar by-pass, PTCA), icke-dödlig stroke, amputation och kärlingsgrepp för perifer kärlsjukdom, och visade hazard risk (HR) 0,47 (95 % konfidensintervall, KI; 0,22–0,74, p = 0,01), med justering för kön, ålder, diabetesduration, rökning och förekomst av hjärt-kärlsjukdom initialt (4). Vid ytterligare uppföljning efter totalt 13,3 år var motsvarande HR 0,41 (95 % KI; 0,25–0,67, p < 0,001) (3). Totalmortaliteten uttryckt som absolut riskreduktion minskade med 20 %.

Rökavvänjning

Diabetesspecifika studier

Rökning är en viktig riskfaktor vid diabetes. Patienter med diabetes som röker har både en ökad risk för mikro- och makrovaskulära komplikationer samt för förtida död (5). Risken för hjärtinfarkt ökar linjärt med antalet rökta cigaretter per dag (6), men minskar snabbt efter rökstopp och är halverad efter ett halvår (7).

Två översiktsartiklar identifierades (8,9), refererande totalt fyra studier (10–13). Studierna inkluderar totalt 1 539 patienter, som erhöll en något varierande form av rådgivning med uppföljning. Två av studierna påvisade en signifikant ökad rökfrihet vid sex månader, 17 % mot 2,3 % vid sedvanlig vård (10), respektive vid tolv månader, 20 % mot 7 % vid skriftliga råd (12), medan de två andra studierna inte fann någon ökad rökfrihet vid sex månader (11,13).

Allmänna studier

Det finns en generell evidens för olika rökstoppmetoder, och det kan förutsättas att detta även är giltigt vid diabetes, även om de diabetesspecifika studierna givit motstridiga resultat. Därför presenteras även evidens för dessa generella metoder.

Rådgivning

Enligt en systematisk översikt ger en kort rådgivning av läkare (41 studier, över 31 000 personer) en signifikant ökad risk för rökfrihet, oddskvot 1,66 (95 % konfidensintervall 1,42–1,94), dock föreföll en mer intensiv rådgivning något mer effektiv (14). Rökstopp beräknades öka från 2–3 % utan rådgivning med ytterligare 1–2 % vid läkarrådgivning. Även rådgivning av sjuksköterskor (31 studier) är effektiv, oddskvot 1,28 (95 % konfidensintervall 1,18–1,38) (15). Effekten är sämre dels vid en mer kortfattad rådgivning, dels när den ges av sköterskor vars huvudsakliga arbetsuppgift inte är att ge hälsofrämjande råd eller sköta rökavvänjningsrådgivning.

Även telefonrådgivning har en positiv effekt, dock krävs tre eller fler samtal för att uppnå detta, medan enstaka samtal är otillräckliga (16). Rökare som kontaktade rådgivningslinjer och fick ett flertal uppföljningssamtal (åtta studier, drygt 18 000 personer) lyckades oftare sluta röka, oddskvot 1,41 (95 % konfidensintervall 1,27–1,57), men även telefonrådgivning initierat på annat sätt uppvisade en bra effekt (29 studier, drygt 17 000 personer), oddskvot 1,33 (95 % konfidensintervall 1,21–1,47), där även Sluta-Röka-Linjen 024-84 00 00 är utvärderad med mycket goda resultat (17). Därtill finns en ny meta-analys av webb- och datorbaserade program (22 studier, 29 549 personer), med dokumenterade effekter, oddskvot 1,44 (95 % konfidensintervall 1,27–1,64) (18).

Bäst resultat (nivå 3) uppnås med professionell rådgivning med beteendemodifierande innehåll, helst från mer än en utbildad behandlare, fyra till sju förstärkningsträffar och läkemedel, med upp till 30–35 % rökfrihet efter tolv månader (19). Telefonrådgivning med adekvat mottagningsuppföljning och utnyttjande av farmaka kan närma sig dessa optimala resultat i effektivitet.

Läkemedel vid rökstopp

Det finns flera systematiska översikter som visar att olika typer av läkemedel ökar chansen till rökfrihet, och kort läkarrådgivning kombinerat med läkemedel kan ge en rökfrihet på 10–12 %. Användning av nikotinläkemedel (111 studier, över 40 000 personer), oberoende av distributionsform, ökar chansen för rökstopp med 50–70 %, oddskvot 1,58 (95 % konfidensintervall 1,50–1,66) (20). Effekten var oberoende av durationen av behandlingen, men kombinationen av nikotinplåster med nikotin i en annan distributionsform med snabbare tillslag gav bättre effekt än vid behandling med endast ena formen.

För antidepressiva läkemedel ökar chansen för rökstopp till det dubbla jämfört med enbart rådgivning, oddskvot för bupropion (31 studier) 1,94 (95 % konfidensintervall 1,72–2,19), och för nortriptylin (fyra studier) till 2,34 (95 % konfidensintervall 1,61–2,34) (21). Evidensen är däremot otillräcklig för att visa om tillägg av antidepressivt läkemedel till nikotinläkemedel ger en additiv effekt. Vad gäller biverkningar av bupropion finns det en risk för kramper på cirka en på tusen, medan en ökad suicidrisk inte kunnat påvisas. Nortriptylin kan generellt ha allvarliga biverkningar, men inga sådan kunde påvisas i de fåtalet små studier vid rökavvänjning. Endast bupropion har rökavvänjning som indikation.

Även andra antidepressiva läkemedel är studerade, som serotoninupptagshämmare (sex studier), gällande fluoxetin (fyra studier), sertralin (en studie) och paroxetin (en studie), där ingen effekt kunde påvisas, inte heller vid poolade resultat. Vidare fanns enstaka studier med monoaminupptagshämmaren moklobemid (en studie) och med det atypiska antidepressiva läkemedlet venlafaxin (en studie) som inte heller påvisade någon effekt. Endast bupropion har rökavvänjning som indikation.

En ny grupp läkemedel är partiella nikotinreceptoragonister, vareniklin och cytisin. För vareniklin finns sju studier (n = 7 267), där totalt 4 744 personer behandlats med läkemedlet, och med cytisin en studie (22). Den poolade relativa risken för rökstopp med vareniklin vid sex månader eller senare var jämfört med placebo 2,33 (95 % konfidensintervall 1,95–2,80), för rökstopp vid ett år jämfört med nikotinläke-

medel 1,31 (95 % konfidensintervall 1,01–1,71) och jämfört med bupropion 1,52 (95 % konfidensintervall 1,22–1,88). Vareniklin var också välolerat vid långtidsanvändning. Cytisin tycks likaså öka chansen för rökstopp; även resultatet av den enda studien är inkonklusivt.

Därutöver är opioidantagonister studerade (23). För naltrexon (fyra studier) har ingen säkerställd positiv effekt påvisats, men data från större studier behövs för att avgöra om en effekt finns eller inte. Däremot saknas långtidsstudier av naloxon och buprenorfin.

Primärprevention av kardiovaskulär sjukdom med blodtryckssänkning

Inkluderade studier

Sammanlagt identifierades elva studier inom området till en meta-analys (Tabell I). Av dessa inkluderade fyra studier enbart diabetiker, med blodtryckssänkande behandling jämfört med placebo, ABCD-N (24), ADVANCE (25), IDNT (26) och RENAAL (27), varav två gällde patienter med diabetesnefropati, IDNT (26) och RENAAL (27).

Ytterligare två studier inkluderade enbart diabetiker, med intensiv blodtryckssänkande behandling jämförd mot mindre intensiv, ABCD-H (28) och UKPDS38 (29). I studier där diabetiker utgjort en subgrupp (av hypertoniker eller högriskpatienter) har i tre studier blodtryckssänkande behandling jämfört med placebo, HOPE/MICRO-HOPE (30), SHEP (31) och SYST-EUR (32), och i två studier intensiv blodtryckssänkande behandling med mindre intensiv, HOT (33) och SCOPE (34). I HOT-studien har endast interventionsgruppen med den kraftigaste BT-sänkningen medtagits i meta-analysen.

I en studie finns för den diabetiska subgruppen resultat redovisade enbart för stroke men inte för hjärtinfarkt eller död (SCOPE [34]), och i en annan studie uppvisas resultat endast för totalmortalitet (ABCD-H [28]).

SYST-CHINA (35) har inte ingått i meta-analysen.

Exkluderade studier

En stor placebokontrollerad studie har exkluderats, DIAB-HYCAR (36), där en mycket låg dos ACE-hämmare (1,25 mg ramipril, 1/8 av dosen i MICRO-HOPE [30]) jämförts med placebo med hypotesen att ACE-hämmare har andra effekter än rent blodtryckssänkande.

Kommentarer

Kvaliteten i studierna uppvisar måttlig till hög kvalitet. De två single-center-studierna ABCD-H (28) och ABCD-N (24) uppvisar höga bortfall och en sämre dataredovisning. Durationen av studierna varierar mellan två och nio år, med i genomsnitt 4,3 år, som också var durationen i ADVANCE (25) som bidrog med cirka hälften av det totala patientantalet.

Effekterna av intervention pekar i samma riktning för alla tre utfallsvariablerna, utan signifikant heterogenitet för ”total död” och ”hjärtinfarkt”, men med en något större heterogenitet för ”stroke”. Detta kan delvis betingas av att UKPDS38 (29) hade den kraftigaste blodtryckssänkningen, den längsta interventionstiden och även den största effekten.

Två av studierna inkluderar enbart patienter med diabetesnefropati, IDNT (26) och RENAAL (27), och representerar därmed inte den ”vanliga” diabetikern, men är intres-

santa då diabetesnefropati är ett vanligt tillstånd.

Den blodtryckssänkning (antal mm Hg) som uppnåtts av blodtrycksintervention i jämförelse med placebo eller mindre intensiv behandling var liten. Den kraftigaste blodtrycksinterventionen var 10/5 mm Hg (UKPDS38 [29]) i jämförelse med mindre intensiv behandling och får ur klinisk synvinkel betraktas som högst måttlig.

En kompletterande analys visar en mycket liten skillnad i utfall mellan studier som primärt rekryterat diabetiker och studier som primärt rekryterat hypertoniker. En liten studie (SYST-EUR) visade ett mycket positivt strokeutfall i den diabetiska subgruppen, men här uppnåddes en kraftigare blodtryckssänkning än i många andra studier. Om denna studie exkluderas ses ingen skillnad i utfall mellan studier med enbart diabetiker eller med diabetiska subgrupper.

I de inkluderade studierna uppnåddes ett medelblodtryck under 140/90 i endast tre av elva studier, och i endast en studie uppnådde fler än hälften ett blodtryck under 130/80 mm Hg. Det specifika behandlingsmålet mindre än 130/80 mm Hg är således dåligt studerat i interventionsstudier med kardiovaskulära utfallsmått.

SYST-CHINA visade en riskreduktion av kardiovaskulära händelser hos diabetiker med 74 % ($p = 0,03$), att jämföra med 34 % ($p = 0,01$) hos icke-diabetiker (35).

Resultat

Det finns en höggradig evidens för att primärpreventiv blodtryckssänkande läkemedelsbehandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom i betydande grad vid typ 2-diabetes (Tabell II). Tidigare meta-analyser av denna effekt hos hypertoniker har konkluderat en relativ riskreduktion med cirka 40 % för stroke och 20 % för hjärtinfarkt med en blodtryckssänkning på 10–12/5–6 mm Hg.

Blodtryckssänkningen här var måttlig, cirka 5/2 mm Hg (2/0–10/5 mm Hg), och resultatet här skulle kunna stödja fynden i tidigare publicerade subgruppsanalyser, till exempel SHEP och HOT, att blodtryckssänkande behandling ger större effekt hos diabetiker än hos icke-diabetiker.

Blodtrycksnivåerna vid studiestart har varit förhållandevis höga, och effekten av att sänka blodtrycket under 130/80 mm är otillräckligt belyst. Resultaten i den relativt stora MICRO-HOPE-studien (30,37) motsäger dock inte att behandlingseffekten kan vara i samma storleksordning som vid högre blodtrycksnivåer.

Jämförande effekt av olika grupper av blodtryckssänkande farmaka

Inkluderade studier

Sammanlagt identifierades 14 randomiserade studier av patienter med diabetes med jämförelse mellan olika blodtryckssänkande läkemedel (Tabell I): ABCD-H (28), ABCD-N (24), ALLHAT (38), ASCOT (39), CAPPP (40), CONVINC (41), FACET (42), IDNT (26), INSIGHT (43), LIFE (44), NORDIL (45), STOP-2 (46), VALUE (47) och UKPDS39 (48). I en studie, STOP-2 (46), görs tre jämförelser och i en annan, ALLHAT (38), två, och sammanlagt finns därmed 17 jämförelser dokumenterade.

Från de flesta studier har resultat avseende total mortalitet, insjuknade i stroke och hjärtinfarkt kunnat extraheras, med vissa undantag.

Forts. sid 41.

Tabell I. Akronymer och fullständiga namn på relevanta blodtrycksstudier.

Studie – akronym	Fullständigt studienamn	Antal deltagare Totalt/diabetes	Referens	Kommentarer
ABCD-H	Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (Hypertensive subgroup)	470	(28)	
ABCD-N	Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (Normotensive subgroup)	480	(24)	
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation	11 140	(25)	
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial	31 512/13 101	(38)	
ANBP-2	The 2nd Australian National Blood Pressure Study	6 083/ ≈425	(50)	Data för diabetiker saknas
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study	19 257/5 145	(39)	
CAPP	Captopril Prevention Project randomised trial	10 985/572	(40)	
CASE-J	Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial	4 703/2 018	(53)	Data för diabetiker saknas
CONVINCE	Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points trial	16 602/3 239	(41)	
DIABHYCAR	The Non-insulin-dependent Diabetes, Hypertension, Microalbuminuria or Proteinuria, Cardiovascular Events, and Ramipril study	4 912	(36)	Låg dos ACE-hämmare
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis	2 334/ingen uppgift	(51)	Antal och data för diabetiker saknas
FACET	Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial	380	(42)	
HOPE/MICRO-HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Study/Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes HOPE substudy	9 297/3 577	(30)	MICRO-HOPE är en substudie med enbart diabetiker
HOT	Hypertension Optimal Treatment randomised trial	18 790/1 501	(33)	
IDNT	Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial	1 146	(26)	
INSIGHT	Intervention as a Goal in Hypertension Treatment	6 321/1 302	(43)	
J-MIND	Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetics	436	(54)	Stort bortfall, låga behandlingsdoser, annan primär frågeställning
LIFE	Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study	9 222/1 195	(44)	
NORDIL	Nordic Diltiazem study	10 916/727	(45)	
ON-TARGET	Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial	25 620/9 612	(49)	Ingår ej i meta-analyser p.g.a. senare tillkomst
RENAAL	Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan	1 513	(27)	
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in the Elderly	4 964/599	(34)	
SHELL	Systolic Hypertension in Elderly patients: Lacidipine Long-Term study	1 882/249	(52)	Data för diabetiker saknas
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program	4 736/583	(31)	
STOP2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study	6 614/719	(46)	
SYST-CHINA	Systolic Hypertension in China	2 394/98	(35)	
SYST-EUR	Systolic Hypertension in Europe Trial	4 695/492	(32)	
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study	1 148	(29,48)	
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation	15 245/4 823	(47)	

Inkluderade studier, forts.

I ASCOT-studien (39) finns för diabetiker endast data avseende hjärtinfarkt publicerade, och i två studier, VALUE (47) och CONVINCe (41), endast en sammanslagen kardiovaskulär utfallsvariabel. Studien med det största antalet diabetiker, ALLHAT (38), redovisar endast relativa risker, varför den inte kunnat inkluderas i meta-analyserna.

Fem studier inkluderar endast diabetiker (n = 3 234), ABCD-H (28), ABCD-N (24), FACET (42), IDNT (26) och UKPDS39 (48), och i IDNT krävdes därtill diabetesnefropati för inklusion. I övriga nio studier utgjorde diabetiker (n = 30 823) en subgrupp av inkluderade hypertoniker eller högriskpatienter.

ON-TARGET (49) har tillkommit senare och ingår därför inte i meta-analysen.

Exkluderade studier

I fyra större studier saknades data för den diabetiska subgruppen (n ≈ 3 000), (ANBP-2 [50], ELSA [51], SHELL [52] och CASE-J [53]). En liten studie (med endast nio kardiovaskulära händelser, J-MIND [54]) hade urinutsöndring av albumin som primär frågeställning, och uppvisade ett stort bortfall och låga behandlingsdoser (i genomsnitt 6 mg enalapril jämfört med 28 mg nifedipin).

Kommentarer

Generellt är studierna av god kvalitet. Dock uppvisade några små studier problem gällande designbeskrivning (FACET), randomisering (CAPP) och bortfall (ABCD), vilket lett till heterogenitet i en del analyser. Utfallet varierade också mellan studierna, då UKPDS39 fick en större vikt beroende på högre mortalitet. Resultaten i översikten baseras till största delen på subgruppsanalyser från studier på hypertoniker eller patienter med hög risk för hjärt-kärlsjukdom. Överförbarheten till svenska förhållanden bedöms vara rimligt god.

Tidigare studier på hypertoniker generellt har påvisat en sämre strokeförebyggande effekt av betareceptorblockerare, utan betydelsefulla skillnader för övrigt. Denna översikt har dock för låg statistisk power för att kunna belysa detta hos diabetiker.

I ON-TARGET påvisas ingen skillnad mellan ACE-hämmaren ramipril och angiotensinreceptorblockeraren telmisartan, men en ökad biverkningsfrekvens av kombinationen av medlen (49). Därtill visar en uppföljning av UKPDS-data att blodtryckskontrollen måste vidmakthållas för att bibehålla reduktionen av kardiovaskulära komplikationer (55).

Resultat

Någon säkerställd skillnad mellan de studerade läkemedelsgrupperna, det vill säga ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare, betareceptorblockerare, kalciumantagonister och tiaziddiuretika, har inte kunnat påvisas (höggradig evidens) hos diabetiker (n = 34 057), men underlaget är otillräckligt för att kunna påvisa en sämre effekt av betareceptorblockerare (måttlig evidens). Det går inte heller att avgöra om diabetiker säkert skiljer sig från icke-diabetiker gällande effekten av olika läkemedel.

Med det striktare blodtrycksmålet hos diabetiker (130/80

mm Hg) krävs nästan alltid kombinationsbehandling med flera läkemedel och valet av läkemedelsgrupp ter sig underordnat detta.

**Primärprevention av kardiovaskulär sjukdom med lipidsänkande läkemedel
Statiner****Inkluderade studier**

En meta-analys med diabetiker (n = 18 686) identifierades (56) som en subgruppsanalys från en tidigare generell meta-analys (n = 90 056) (57) av 14 statinstudier (Tabell III), 4S (58), WOSCOPS (59), CARE (60), POST CABG (61), AFCAPS/ TexCAPS (62), LIPID (63), GISSI (64), LIPS (65), HPS (66), PROSPER (67), ALLHAT-LLT (68), ASCOT-LLA (69), ALERT (70) och CARDS (71). I meta-analysen ingick varken ASPEN (72), 4D (73) eller MEGA (74).

Exkluderade studier

ALLIANCE (75), GREACE (76), SPARCL (77) och TNT (78) var sekundärpreventiva. Den nyligen publicerade SANDS (79) undersökte primärt effekten på intimamediatjocklek i karotiskärl, och effekten på kardiovaskulära händelser är ännu inte utvärderad. Den likaledes nyligen publicerade JUPITER (80) var en primärpreventiv studie för att utvärdera effekten hos personer med högt värde på CRP och normala LDL-kolesterolvärden, men i denna studie utgjorde diabetes ett exklusionskriterium.

Kommentarer

I subgruppsanalysen av den nämnda meta-analysen ingick 18 686 personer med diabetes, varav 90 % med typ 2-diabetes (n = 17 720), och totalt 11 730 var hjärtfriska (typ 2 n = 11 091) (56). Medeluppföljningstiden var 4,3 år, och doser av använda läkemedel atorvastatin 10 mg, fluvastatin 40 mg, lovastatin 20–80 mg, pravastatin 40 mg och simvastatin 20–40 mg.

Eftersom färre utfallsvariabler fanns tillgängliga för diabetiker analyserades utfallen bara för de viktigaste hjärt-kärlhändelserna. Riskreduktionen var dock större för diabetiker utan tidigare hjärt-kärlsjukdom (27 %), jämfört med dem med förekomst av detta (21 %). Riskreduktion för diabetiker generellt var även likartad för de olika utfallsvariablerna, det vill säga koronarsjukdom (22 %), koronarkärlsinngrepp (25 %) och stroke (21 %). Den relativa risken skilde sig inte heller gällande typ av diabetes. Någon signifikant heterogenitet påvisades inte mellan olika studier. Reduktionen av totalmortaliteten (9 %) angavs som icke-signifikant, dock redovisat på enprocentsnivån i artikeln, men var dock signifikant räknat på femprocentsnivån.

CARDS-studien är den enda som specifikt avsåg att studera effekterna av statinbehandling i primärpreventivt syfte hos typ 2-diabetiker med ökad risk av få en hjärt-kärlhändelse (rökare, känd eller okänd hypertoni, retinopati eller nefropati), och redovisar även resultatet för en grupp äldre individer. I övriga studier har diabetespatienter ingått som subgrupper, så även i den primärpreventiva HPS (66). Fler-talet studier är inte designade som primärpreventiva.

Forts. sid 43.

Tabell II. Sammanvägd effekt av blodtryckssänkande läkemedel (opublicerade data från meta-analys ur Nationella riktlinjer för diabetesvård, Socialstyrelsen, 2009). Relativ risk med 95 % konfidensintervall (KI).

Effektmått/tillstånd	Antal deltagare (antal studier)	Relativ risk (95 % KI)	Signifikansnivå	Risk i kontrollgruppen (Range)	Absolut effekt (Range)
Hjärtinfarkt	21 648 (9)	0,81 (0,74–0,90)	P < 0,0001	3–18 % (0,7–3,3 %/år)	(–0,5 till –8,1 %)
Stroke	22 247 (10)	0,82 (0,74–0,92)	P = 0,0006	3–12 % (0,9–3,1 %/år)	(–0,3 till –4,0 %)
Total död	22 118 (10)	0,85 (0,79–0,92)	P < 0,0001	6–20 % (1,5–6,0 %/år)	(+0,6 till –5,2 %)

Tabell III. Akronymer och fullständiga namn på relevanta statinstudier.

Studie – akronym	Fullständigt studienamn	Antal deltagare Totalt/diabetes	Referens	Kommentarer
4D	German Diabetes and Dialysis Study	1 255	(73)	Ej med i meta-analysen, endast dialyspatienter
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	4 444/202	(58)	
AFCAPS/TexCAPS	Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study	6 605/155	(62)	
ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplantation Trial	2 102/396	(70)	
ALLHAT-LLT	Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to prevent Heart Attack Trial	10 355/3 638	(68)	
ALLIANCE	Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events study	2 442/540	(75)	Ej med i meta-analysen, sekundärpreventiv
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study – Lipid Lowering Arm	10 305/2 527	(69)	
ASPEN	Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus	2 410	(72)	Ej med i meta-analysen
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study	2 838	(71)	
CARE	Cholesterol And Recurrent Events	4 159/586	(60)	
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico	4 271/582	(64)	
GREACE	Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation	1 600/313	(76)	Ej med i meta-analysen, sekundärpreventiv
HPS	Heart Protection Study	20 536/5 963	(66)	
JUPITER	Justification for the Use och Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin	17 802/–	(80)	Diabetes exklusionskriterium
LIPID	Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease	9 014/782	(63)	
LIPS	Lescol Intervention Prevention Study	1 677/202	(65)	
MEGA	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese Study	7 832/1 632	(74)	Ej med i meta-analysen
POST CABG	Post Coronary Artery Bypass Graft Trial	1 351/116	(61)	
PROSPER	Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease	5 804/623	(67)	
SANDS	Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study trial	499	(79)	Ej med i meta-analysen, inga hårda end-points än
SPARCL	Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels	4 731/794	(77)	Ej med i meta-analysen, sekundärpreventiv
TNT	Treating to New Targets	10 001/1 501	(78)	Ej med i meta-analysen, sekundärpreventiv
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study	6 595/76	(59)	

Kommentarer, forts.

Sänkningen av LDL-kolesterolnivån har varit i storleksordningen 1 mmol/L, så var den i HPS 1,0 mmol/L (66), och i CARDS 0,92 mmol/L (71). I en kompletterande analys till meta-analysen där även resultat från ASPEN och 4D inkluderades, förändrades utfallsvariabeln för kardiovaskulära händelser obetydligt, från 0,80 till 0,79 i relativ risk (56). MEGA-studien som var primärpreventiv ingick inte i meta-analysen, men innehöll få hjärt-kärlhändelser (74). Utfallet för kranskärlssjukdom var något bättre för diabetiker (relativ risk 0,64, 95 % konfidensintervall 0,41–1,01) än för övriga (relativ risk 0,69, 95 % konfidensintervall 0,45–1,05).

Resultat

Det finns en höggradig evidens för att primärpreventiv statinbehandling minskar risken för hjärt-kärlsjukdom i betydande grad vid typ 2-diabetes (Tabell IV). Räknat på antalet händelser var den absoluta riskreduktionen 2,6 % (Tabell IV), men som absolut riskreduktion per mmol/L sänkning av LDL-kolesterol 3,6 %. Riskminskningen är linjär och ökar vid sjunkande LDL-kolesterolnivå. Det går inte att ange någon speciell målnivå för reduktionen av LDL-kolesterol. I CARDS-studien (71) hade 75 % av de aktivt behandlade en LDL-kolesterolnivå under 2,47 mmol/L och medianen för LDL-kolesterol låg kring 2,0 mmol/L. Behandlingen tolererades väl och ingen signifikant ökad risk för rabdomyolys (0,023 % mot 0,015 % för placebo, p = 0,4) eller andra bieffekter kunde påvisas.

Fibrater

Inkluderade studier

En översiktsartikel (81) innehöll en randomiserad studie av intresse (Tabell V), FIELD (82). Därutöver identifierades ytterligare två randomiserade studier, HHS med gemfibrozil (83) med en liten subgrupp diabetiker (84), och SENDCAP med bezafibrat (85).

Exkluderade studier

De i översiktsartikeln (81) omnämnda VA-HIT med gemfibrozil (86) och CDP med klofibrat (87,88) var sekundärpreventiva. DAIS med fenofibrat (89) var primärt designad för att påvisa en påverkan på koronarkärlen. Antalet kranskärlshändelser i den aktiva gruppen var lägre, 38 gentemot 50, dock inte statistiskt signifikant. DAIS innehöll en subgrupp utan tidigare kranskärlssjukdom (n = 218) som dock inte resultatmässigt särredovisades. ACCORD (90) är en pågående studie, där lipidarmen med fenofibrat som tillägg till en statin ännu inte har avrapporterats.

Kommentarer

FIELD-studien (82) har kritiserats då signifikant resultat påvisades endast för den sekundära utfallsvariabeln, det vill säga totala antalet kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt, stroke och revaskulariseringar av kranskärl och karotis), framför allt betingat av ett större antal kranskärlsinslag, men däremot inte för den primära, det vill säga kranskärlssjukdom (hjärtinfarkter och koronar död). Det fanns dock en klar skillnad mellan den primär- respektive

Tabell IV. Sammanvägd effekt av primärpreventiv statinbehandling. Proportionella effekter på utfallet per mmol/Ls minskning av LDL-kolesterol (från meta-analys). Observera att konfidensintervallet gällande den relativa effekten är uttryckt som 99 % konfidensintervall (KI). Absoluta risker räknade på totalantalet händelser, därav diskrepansen mellan relativ och absolut riskreduktion.

Effektmått	Antal deltagare (antal studier)	Risk i kontrollgruppen	Relativ risk (99 % KI)	Absolut effekt
Kardiovaskulära händelser	11 730 (14)	11,8 % (2,9 %/år)	0,73 (0,66–0,82)	2,6 %

Tabell V. Akronym och fullständiga namn på relevanta fibratstudier.

Studie – akronym	Fullständigt studienamn	Antal deltagare Totalt/diabetes	Referens	Kommentarer
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial (lipid trial)	5 518	(90)	Sekundärprevention 37 %
CDP	Coronary Drug Project	8 341/ ≈3 500	(87)	Sekundärpreventiv
CDP	(post hoc-analys av patienter i nikotinsyra- och placebo-grupperna av CDP)	3 906/251	(88)	Sekundärpreventiv
DAIS	Diabetes Atherosclerosis Intervention Study	418	(89)	Annan primär utfallsvariabel
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes	9 795	(82)	7 664 primärpreventiva fall
HHS	Helsinki Heart Study	4 081/135	(84)	
SENDCAP	St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention	164	(85)	
VA-HIT	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group	2 531/769	(86)	Sekundärpreventiv

sekundärpreventiva subgruppen, med en riskreduktion i den förra men inte i den senare. En kommentar till detta är att effekter av farmaka således kan skilja sig i den primär- respektive sekundärpreventiva situationen, och att en effekt i den ena inte nödvändigtvis är giltig i den andra.

HHS (83) var i praktiken underdimensionerad och kunde inte påvisa någon säkerställd effekt. SENDCAP-studien var liten (n = 164) och studerade effekten på progress av ultraljudsmätta artärförändringar, och kardiovaskulära händelser var sekundär utfallsvariabel (85).

Resultat

Sammanfattningsvis finns det ett visst stöd (måttlig evidens) för att fibrater primärpreventivt kan minska risken för kardiovaskulära händelser generellt (Tabell VI). Fibratbehandlingen var vältolererad och gav få biverkningar.

Nikotinsyra

Exkluderade studier

En översiktsartikel (Tabell VII) inom lipidområdet (81) refererar till fem artiklar, varav tre är sekundärpreventiva, CDP (88), ARBITER 2 (91) och HATS (92), där ARBITER 2 och HATS också kombinerar nikotinsyra med en statin. Två små korttidsstudier har inte utvärderat effekt på hjärt-kärlsjuklighet, ADMIT (93) och ADVENT (94). Ytterligare en studie var retrospektiv, saknade kontroller och utvärderade endast effekt på lipider och säkerheten hos diabetiker (95).

Kommentarer

Nikotinsyra har HDL-höjande effekt med 20–30 %, utöver effekt på övriga lipider (93,94,96). I sekundärpreventiva studier finns en tilläggs effekt av nikotinsyra till statin påvisad för hjärt-kärlsjuklighet och mortalitet.

Tabell VI. Utfall av olika studier vid primärpreventiv fibratbehandling. Relativ risk med 95 % konfidensintervall (KI).

Studie/effektmått	Antal deltagare	Relativ risk (95 % KI)	Signifikansnivå	Risk i kontrollgruppen	Absolut effekt
FIELD:					
Kranskärslssjukdom	7 664	0,75 (0,59–0,94)	P < 0,014	2,5 %	0,5 %
Kardiovaskulära händelser	7 664	0,81 (0,70–0,94)	P < 0,004	10,8 %	1,9 %
SENDCAP:					
Kranskärslssjukdom	164	0,32 (0,12–0,83)	P = 0,01	22,6 %	15,2 %
HHS:					
Kranskärslssjukdom	135	0,32 (0,07–1,46)	NS	10,5 %	7,1 %

Tabell VII. Akronymer och fullständiga namn på relevanta nikotinsyrastudier.

Studie – akronym	Fullständigt studienamn	Antal deltagare Totalt/diabetes	Referens	Kommentarer
ADMIT	Arterial Disease Multiple Intervention Trial	468/125	(93)	Korttidsstudie, hjärt-kärlsjuklighet inte utvärderad
ADVENT	Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial	148	(94)	Korttidsstudie, hjärt-kärlsjuklighet inte utvärderad
ARBITER 2	Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol study	167/46	(91)	Sekundärpreventiv, tillägg av niacin till statin
CDP	Coronary Drug Project	8 341/ ≈3 500	(87,88)	Sekundärpreventiv
HATS	HDL-Atherosclerosis Treatment Study	160/–	(92)	Sekundärpreventiv

Tabell VIII. Akronymer och fullständiga namn på relevanta ASA-studier.

Studie – akronym	Fullständigt studienamn	Antal deltagare Totalt/diabetes	Referens	Kommentarer
HOT	Hypertension Optimal Treatment randomised trial	18 790/1 501	(33)	Diabetiker ej särredovisade
JPAD	Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes	2 539	(100)	
PHS	Physicians Health Study	22 071/533	(102)	Diabetiker ej särredovisade
POPADAD	Prevention Of Progression of Arterial Disease And Diabetes	1 276	(99)	
PPP	Primary Prevention Project	1 031	(97)	
WHS	Women's Health Study	39 876/1 027	(98)	

Resultat

Det saknas uppgifter om primärpreventiv kardiovaskulär effekt hos typ 2-diabetiker. Säkerhetsmässigt konstateras att effekten på metabol kontroll är liten och lätt att hantera (81), och därtill att biverkningar utöver flush närmast är på placebonivå.

Primärprevention av kardiovaskulär sjukdom med acetylsalicylsyra (ASA)

Inkluderade studier

Fyra studier identifierades (Tabell VIII), den italienska PPP (97), den amerikanska WHS (98), den skotska POPADAD (99) och den japanska JPAD (100). I två av dessa studier ingick diabetespatienter som en subgrupp, PPP (97) och WHS (98). Därtill har en meta-analys av primär- och sekundärpreventiva studier generellt publicerats av Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration vari PPP och WHS är inkluderade (101).

Exkluderade studier

I övrigt identifierades två primärpreventiva studier med subpopulationer med diabetes som dock inte redovisats separat i detalj, PHS (102) och HOT (33).

Kommentarer

Studierna är välgjorda, med små bortfall och intention-to-treat-analys. Totalt inkluderades 5 873 diabetiker, huvudsakligen typ 2, både män och kvinnor och med en genomsnittlig ålder av 60–65 år. Doserna av ASA har varit 80–100 mg. I POPADAD-studien ingick diabetiker med asymtomatisk perifer kärlsjukdom och ett ankel-brakialindex (ABI) under 1,0 signalerande en högre baslinjerisk (99). I den japanska JPAD-studien randomiserades typ 2-diabetiker utan känd

hjärt-kärlsjukdom till ASA (80 eller 100 mg) eller till sedvanlig behandling (som kunde innefatta ASA) (100). Studien var öppen men utvärderingen av incidenta fall blindad. Risken för kardiovaskulär död var minskad, men den externa validiteten påverkas av att det gäller japanska diabetiker med låg risk för hjärt-kärlsjukdom.

PHS-studien visade en riskreduktion av hjärtinfarkt med 44 % ($p < 0,00001$), en icke-signifikant ökad risk för stroke och en utebliven effekt av total kardiovaskulär mortalitet (102). HOT-studien visade en riskreduktion av kardiovaskulära händelser med 15 % ($p = 0,03$) och hjärtinfarkt med 36 % ($p = 0,0002$) men ingen effekt på stroke (33). Dock särredovisades inte diabetiker i någondera studien. I HOT var blödningskomplikationerna dubbelt så vanliga (1,8 gånger) i ASA-gruppen ($p < 0,001$), dock utan ökad dödlighet.

WHS visade i huvudstudien ingen total riskreduktion av kardiovaskulära händelser, relativ risk 0,91 (95 % konfidensintervall 0,80–1,03) (98). Dock sågs en signifikant riskreduktion av stroke med 17 % ($p = 0,04$), betingat av en minskad risk för ischemisk stroke med 24 % ($p = 0,009$). I subgruppen kvinnor över 65 år sågs även en riskreduktion av kardiovaskulära händelser totalt och av hjärtinfarkt.

I den aktuella ATT-meta-analysen påvisades ingen signifikant effekt av ASA primärpreventivt vid diabetes, relativ risk 0,88 (95 % konfidensintervall 0,67–1,15) för alla allvarliga hjärt-kärlhändelser.

Resultat

Det finns ingen generellt säkerställd effekt (måttlig till höggradig evidens) av ASA i dosen 80–100 mg dagligen avseende viktiga ("major") kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt samt stroke), total död eller kardiovaskulär död (Tabell IX). Risken för framför allt gastrointestina blödningar är ökad, men är otillräckligt belyst.

Tabell IX. Utfall i olika studier av primärpreventiv ASA-behandling, resultat uttryckta som relativ risk med 95 % konfidensintervall.

Effektmått	PPP	WHS	POPADAD	JPAD
n =	1 031	1 027	1 276	2 539
Viktig kardiovaskulär händelse	0,90 (0,50–1,62)	0,90 (0,63–1,29)	0,98 (0,76–1,26)	0,80 (0,58–1,10)
Kardiovaskulär död	1,23 (0,49–3,10)	–	1,23 (0,79–1,93)	0,10 (0,01–0,79)
Total död	1,23 (0,69–2,19)	–	0,93 (0,71–1,24)	0,90 (0,57–1,14)

Referenser

- Nationella riktlinjer för vård och behandling vid diabetes mellitus. Stockholm, Socialstyrelsen 1999.
- Nationella riktlinjer för diabetesvård (www.socialstyrelsen.se) Stockholm, Socialstyrelsen 2009.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
- Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1887–98.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–52.
- Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economic and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1997;96:1089–96.
- Boren SA, Gunlock TL, Schaefer J, et al. Reducing risks in diabetes self-management: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007;33:1053–77, discussion 78–9.
- Gritz ER, Vidrine DJ, Fingeret MC. Smoking cessation a critical component of medical management in chronic disease populations. *Am J Prev Med* 2007;33:414–22.

10. Canga N, De Irala J, Vara E, et al. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care* 2000;23:1455–60.
11. Hokanson JM, Anderson RL, Hennrikus DJ, et al. Integrated tobacco cessation counseling in a diabetes self-management training program: a randomized trial of diabetes and reduction of tobacco. *Diabetes Educ* 2006;32:562–70.
12. Persson LG, Hjalmarson A. Smoking cessation in patients with diabetes mellitus: results from a controlled study of an intervention programme in primary healthcare in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2006;24:75–80.
13. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, et al. Behaviour therapy versus doctor's anti-smoking advice in diabetic patients. *J Intern Med* 1993;234:407–9.
14. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000165.
15. Rice VH, Stead LF. Nursing interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD001188.
16. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD002850.
17. Tomson T, Helgason AR, Gilljam H. Quitline in smoking cessation: a cost-effectiveness analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:469–74.
18. Myung S-K, McDonell DD, Kazinets G, et al. Effects of web- and computer-based smoking cessation programs. *Ann Intern Med* 2009;169:929–37.
19. Gilliam H, Larsson M. Rökavvänjning (ur Farmakologisk behandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom [KOL]). In *Information från Läkemedelsverket Uppsala, Läkemedelsverket*, 2009, p. 61–4.
20. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000146.
21. Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000031.
22. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006103.
23. David S, Lancaster T, Stead LF, et al. Opioid antagonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003086.
24. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61:1086–97.
25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.
26. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138:542–9.
27. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
28. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 2):54–64.
29. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–13.
30. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–9.
31. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996;276:1886–92.
32. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677–84.
33. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–62.
34. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – major CV events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31–7.
35. Wang JG, Staessen JA, Gong L, et al. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;160:211–20.
36. Marre M, Lieve M, Chatellier G, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHY-CAR study). *Br Med J* 2004;328:495.
37. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
38. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401–9.
39. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895–906.

40. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091–6.
41. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289:2073–82.
42. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597–603.
43. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–6.
44. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–10.
45. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–65.
46. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751–6.
47. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022–31.
48. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998;317:713–20.
49. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
50. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583–92.
51. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422–7.
52. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003;12:160–7.
53. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008;51:393–8.
54. Baba S. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;54:191–201.
55. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
56. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–25.
57. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
58. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
59. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
60. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *The Care Investigators. Circulation* 1998;98:2513–9.
61. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:153–62.
62. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615–22.
63. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
64. Results of the low-dose (20 mg) pravastatin GISSI Prevenzione trial in 4 271 patients with recent myocardial infarction: do stopped trials contribute to overall knowledge? GISSI Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico). *Ital Heart J* 2000;1:810–20.
65. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215–22.
66. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
67. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.
68. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.

69. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–58.
70. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–31.
71. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–96.
72. Knopp RH, d’Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478–85.
73. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
74. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155–63.
75. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772–9.
76. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus ‘usual’ care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220–8.
77. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–59.
78. Wenger NK, Lewis SJ, Herrington DM, et al. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2007;147:1–9.
79. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. *JAMA* 2008;299:1678–89.
80. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195–207.
81. Shepherd J. Dyslipidaemia in diabetic patients: time for a rethink. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:609–16.
82. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–61.
83. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237–45.
84. Koskinen P, Manttari M, Manninen V, et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820–5.
85. Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary’s, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care* 1998;21:641–8.
86. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597–604.
87. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–55.
88. Canner PL, Furberg CD, Terrin ML, et al. Benefits of niacin by glycemic status in patients with healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2005;95:254–7.
89. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905–10.
90. Buse JB, Bigger JT, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99:21i–33i.
91. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–7.
92. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–92.
93. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial. JAMA* 2000;284:1263–70.
94. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1568–76.
95. Kane MP, Hamilton RA, Adesse E, et al. Cholesterol and glycemic effects of Niaspan in patients with type 2 diabetes. *Pharmacotherapy* 2001;21:1473–8.
96. Kashyap ML, McGovern ME, Berra K, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2002;89:672–8.
97. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, et al. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 2003;26:3264–72.

98. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304.
99. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *Br Med J* 2008;337:a1840.
100. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–41.
101. Antithrombotic Trialists' Group. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–60.
102. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129–35.

Prenumerera på nyheter från Läkemedelsverket
www.lakemedelsverket.se

