

## Ritstjórnargrein

## Meðferð sykursýki af tegund 2: Bresk tímamótarrannsókn styður góða blóðsykur- og blóðþrýstingsstjórn

Enginn efast um ágæti þokkalegrar sykurstjórnar í tegund 2 af sykursýki í því augnamiði að lina einkenni eins og þorsta og tíð þvaglát. Nauðsyn mjög góðrar sykurstjórnar er hins vegar ekki eins vel studd rannsóknum og ætla mætti. Þrátt fyrir það hafa flestir sykursýkilæknar boðað góða sykurstjórn til að fyrirbyggja síðkomna fylgikvilla sykursýki. Þessar ráðleggingar hafa verið taldar almenn skynsemi og eru studdar nokkrum smáum og skammvinnum rannsóknum. Það er enn fremur tiltölulega stutt síðan farið var að leggja áherslu á að meðhöndla einnig aðra þætti efnaskiptavillu (Metabolic Syndrome X) svo sem blóðfitubrengr og háþrýsting, en nýlegar rannsóknir hafa ótvírætt bent á kosti þess, að minnsta kosti í völdum hópum sykursjúkra.

Rökin fyrir góðri blóðsykurstjórn í tegund 2 af sykursýki hafa styrkst verulega með nýrri breskri rannsókn, United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), en helstu niðurstöður birtust um miðjan september á þessu ári (1-4). Niðurstaðnanna hefur verið beðið með óþreyju enda er þetta víðamesta framskyggna slembirannsóknin á meðferð í sykursýki af tegund 2 sem ráðist hefur verið í. Rannsóknin stóð í um það bil 10 ár og fylgdi eftir meira en 4000 nýgreindum sykursýkisjúklingum (fastandi plasma glúkósa tvisvar  $>6,0$  mmól/l) sem voru fylgikvillalausir og á aldrinum 25-65 ára í upphafi rannsóknarinnar.

Þegar UKPDS var hönnuð efuðust margir um gagnsemi mjög góðrar sykurstjórnar. Ástæðan var niðurstöður þá nýbirtrar rannsóknar sem sýndi engan ávinning af góðri sykurstjórn með lyfjameðferð hvað varðaði smáaæðafylgikvilla og tolbútamið eða fenformín meðferð virtist jafnvel auka líkur á stóræðafylgikvillum.

UKPDS var því fyrst og fremst ætlað að bera saman þokkalega sykurstjórn með mataræði (markmið fastandi blóðsykur  $<15$  mmól/l) og

góða sykurstjórn með lyfjum (markmið fastandi blóðsykur  $<6$  mmól/l), sem voru annað hvort súlfonýlúrea lyf, metformín eða insúlín. Að auki var einstaklingum með háþrýsting slembiraðað í góða meðferð (með atenólóli eða kaptópríli, markmið  $<150/85$  mmHg) eða þokkalega blóðþrýstingsmeðferð (forðast ofangreind lyf og markmið  $<180/105$  mmHg). Allir þátttakendur fengu mataræðisráðleggingar. Meðferð feittra einstaklinga miðaðist við takmörkun á orkuneyslu, en að auki var öllum ráðlagt að takmarka neyslu mettaðrar fitu og lagt til að um það bil 50% orku kæmi úr kolvetnum.

Að ofantöldu má sjá að slembiröðunin var flókin og einnig var leyfilegt flakk milli meðferðartegunda ef mistókst að halda blóðsykri innan marka. Þetta flakk hafði auðvitað áhrif á úrvinnslu (intention to treat analysis) og enn fremur varð að taka tillit til endurtekinnna tölfræðiprófana þar sem yfir 20 mismunandi atvik (end points) höfðu verið skilgreind sem sum sköruðust innbyrðis. Óhjákvæmilega varð því hver einstakur hópur fámennur, svo og atvikin fá.

Fastandi blóðsykur, HbA<sub>1c</sub> og þyngd hækkuðu með árunum í öllum hópunum. Þó lækkaði blóðsykur og HbA<sub>1c</sub> talsvert á fyrsta ári hjá þeim sem fengu lyf, en eftir það var aukningin á HbA<sub>1c</sub> samsíða. Bæta varð við lyfjum hjá 62% þeirra sem í upphafi slembiröðuðust í mataræðismeðferð eingöngu. Góð blóðsykurstjórn einkenndist af 11% lægra HbA<sub>1c</sub> gegnum alla rannsóknina (meðal HbA<sub>1c</sub> var 7,0% sem var tveimur staðalfrávikum ofan við efri viðmiðunarmörk). Lyfjameðferð leiddi ekki af sér hættulegar aukaverkanir og meðferð með súlfonýlúrea lyfjum eða insúlíni var ekki tengd aukinni tíðni stóræðasjúkdóma. Blóðsykurföll voru algengust við insúlínmeðferð (um það bil 2%) en voru oftast væg og metformín olli ekki mjólkursýrublóðsýringu.

Almennt var nýgengi smáæða- og stóræðafylgikvilla lægra við lyfjameðferð, en í flestum tilfellum ekki tölfraðilega marktækt. Marktæki náðist hins vegar þegar mörgum tegundum atvika (jafnvel með mismunandi meinmyndun) var steypt saman, sem segir kannski meira um tölfraði en læknisfræði.

Þannig voru líkur á einhverju atviki tengdu sykursýki 12% minni við lyfjameðferð með súlfonýlúrea lyfi eða insúlíni. Það samsvarar því að meðhöndla þurfi 20 einstaklinga í 10 ár til að komast hjá einu atviki (NNT) og skýrðist það fyrst og fremst af 28% minni þörf fyrir meðferð við augnbotnaskemmdum. Ekki fannst munur á áhrifamætti einstakra lyfja nema hvað metformín var almennt marktækt betra en súlfonýlúrea eða insúlín. Hjá feitum einstaklingum var áhættan á hjartaáföllum þannig 39% minni ef metformín var notað til að ná góðri blóðsykurstjórn (miðað við mataræðismeðferð) og minnkuðu líkur á dauða um 36%. Í heild var áhættan á einhverju atviki 32% minni hjá metformínnotendum og þarf einungis að meðhöndla sjö sjúklinga í 10 ár til að komast hjá einu atviki. Ekki var lagt upp með metformín eitt sér hjá grönnum einstaklingum en undirhópur fékk metformín sem viðbót ef súlfonýlúrea brást. Sumir þeirra voru svo teknir af töflumeðferð og settir á insúlín eingöngu. Þessi hópur hafði tvöfaldar líkur á stóræðafylgikvillum. Ekki er ljóst hvort þetta er skollaleikur tölfraðinnar, en þessir sjúklingar voru ekki einungis eldri, heldur einnig fáir, atvikin fá og þeim var fylgt eftir í einungis fimm ár. Ítarlegri rannsókn er augljóslega þörf.

Góð blóðþrýstingsstjórn reyndist mjög áhrifarík. Það varð auðvitað nokkurt flakk á milli meðferðarhópa en að meðaltali náðist 10/5mmHg munur á blóðþrýstingi hópanna. Af hópnum sem raðaðist í góða blóðþrýstingsstjórn náðu 56% markmiðinu og var meðalblóðþrýstingur 144/82mmHg.

Þessi munur á blóðþrýstingi leiddi til 24% minni áhættu á einhverju atviki, sem samsvarar því að einungis þurfi að meðhöndla sex sjúklinga í 10 ár til að komast hjá einu atviki. Það vekur athygli að lækun blóðþrýstings leiddi til

37% minni áhættu á smáæðafylgikvillum sem er mun áhrifameira en ávinningurinn af bættri sykurstjórn, en allir í þessum hluta rannsóknarinnar höfðu einnig góða sykurstjórn. Góð blóðþrýstingsmeðferð hafði einnig í för með sér 44% minni áhættu á heilablóðföllum. Enginn munur fannst á áhrifamætti kaptopríls eða atenólóls hvað varðaði blóðþrýstingslækkun eða fylgikvilla, sem bendir til þess að blóðþrýstingslækkunin sem slík sé aðalatriðið.

Þó mataræðisráðleggingar séu órjúfanlegur hluti almennra ráðlegginga við sykursýki, verður að draga þá ályktun af niðurstöðum bresku rannsóknarinnar UKPDS, að mataræðismeðferð eins og sú sem veitt var sé ein og sér ólíkleg til árangurs hjá flestum. Sykursýki virðist einnig almennt versna hvað sem gert er, eitthvert sjúkdómsferli er að verki. Ég held að ein mikilvægasta niðurstaða rannsóknarinnar sé sú að bætt blóðsykurstjórn er almennt til hagsbóta og lyfin eru ekki hættuleg, fáein aukakíló eru ásættanleg skipti fyrir betri sykurstjórn. Við ættum því að stefna að bestu stjórn sem möguleg er án aukaverkana. Það er ekki síður mikilvægt að einblína ekki á blóðsykurinn, meðhöndlun hinna hluta heilkennisins er að minnsta kosti jafn áhrifarík. Kannski við ættum að kasta nafninu tegund 2 af sykursýki og kalla vandamálið efnaskiptavillu?

### Rafn Benediktsson

lyflækningadeild Sjúkrahúss Reykjavíkur

#### HEIMILDIR

1. UKPDS group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. 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.
3. UKPDS group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998; 317: 703-13.
4. UKPDS group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *Br Med J* 1998; 317: 713-20.