

Tidlig insulinbehandling ved type 2-diabetes?

Det finnes mange ulike blodsukkersenkende medikamenter til behandling av type 2-diabetes, men lite evidens for å avgjøre hvilken behandling som er best. Resultatet av ORIGIN-studien, der man sammenliknet konvensjonell medikamentell behandling med behandling med en langtidsvirkende insulinanalog, gir ikke grunn til å endre anbefalingene i dagens praksis.

 Publisert først på nett 26.9. 2012

I enkelte studier er det antydning at tidlig intensivt insulinbehandling kan være en fordel, mens andre har vist at slik behandling er assosiert med økt dødelighet. Dagens retningslinjer anbefaler at man prøver med livsstilsråd og perorale antidiabetika først og går over til insulinbehandling når dette ikke er tilstrekkelig. Insulin glargin er en langtidsvirkende insulinanalog som effektivt kan redusere nivået av fastende blodsukker ved injeksjon om kvelden. I ORIGIN-studien undersøkte man om tidlig behandling med insulin glargin kunne gi lavere dødelighet og færre alvorlige komplikasjoner enn konvensjonell behandling basert på tabletter.

ORIGIN-studien (Outcome Reduction with an Initial Glargine INtervention), var en multisentrisk randomisert, kontrollert intervensjonsstudie der man skulle finne svar på to viktige spørsmål:

- Vil behandling med insulin glargin til oppnåelse av normalt nivå av fastende blodglukose ($\leq 5,3$ mmol/l) redusere risikoen for kardiovaskulære hendelser mer enn standardbehandling?
- Kan tilskudd av 1 g omega-3-fettsyrer (én tablett Omacor daglig) redusere risikoen for kardiovaskulær død mer enn placebo?

I studien var det inkludert 12 537 personer (159 fra Norge) med forhøyet nivå av fastende glukose, nedsatt glukosetoleranse eller tidlig type 2-diabetes og samtidig kjent hjerte- og karsykdom eller flere risikofaktorer for det. Deltakerne var fra 40 land og ble fulgt opp i median 6,2 år. Resultatene er nylig presentert i to artikler i *New England Journal of Medicine* (1, 2).

ORIGIN-resultatene

Det var ingen forskjell i dødelighet eller i forekomst av kardiovaskulære hendelser (primære endepunkter) mellom dem som var randomisert til insulin glargin og dem som fikk konvensjonell behandling. Det var heller ikke signifikante forskjeller på en rekke sekundære endepunkter. Antallet som opplevde alvorlig hypoglykemi var lavt i begge gruppene (1/100 personer/år i insulingruppen, mot 0,3/100 personer/år i kontrollgruppen). Gjennomsnittlig vektøkning var 2,1 kg høyere i insulingruppen enn i kontrollgruppen.

Tilskudd av 1 g omega-3-fettsyrer hadde heller ingen effekt på dødelighet eller ikke-

fatale kardiovaskulære hendelser. Betydningen av omega-3-tilskudd ved diabetes har vært omdiskutert, og studien bringer derfor en viktig avklaring. Det er ikke grunn til å anbefale tilskudd av omega-3-fettsyrer i en dosering som den utprøvde til pasienter med diabetes og økt risiko for

«God blodsukkerkontroll i starten av sykdommen kan beskytte betacellene»

hjerne- og karsykdom. Selv om det var en liten reduksjon i gjennomsnittlig nivå av triglyserider ($-0,16$ mmol/l), er det viktig å understreke at man i studien ikke undersøkte effekten av triglyseridsenkende behandling med Omacor, ettersom dosen var relativt lav og gjennomsnittlig triglyseridnivå i studiepopulasjonen ved start ikke var høyt (1,58 mmol/l).

Studien viser altså en nøytral effekt – ved at endepunktene forekom like hyppig i intervensjons- som i kontrollgruppene. Den gir likevel ny og viktig kunnskap. ORIGIN-studien inkluderte et stort antall pasienter, det reduserer risikoen for å overse en reell forskjell mellom behandlingsmetodene. Den var også langvarig og hadde meget god oppfølging (endepunktsoppfølging hos $> 99\%$ av deltakerne), og man undersøkte viktige spørsmål med direkte relevans for dagens behandling.

Et interessant funn er at man særlig ved behandling med insulin glargin, men også ved standardbehandling, opprettholdt god kontroll av fastende blodsukker i de seks årene studien varte. Det står i motsetning til funnene i flere tidligere studier av type 2-diabetes, og viser at ved god oppfølging og moderne behandling i tidlig fase er sykdommen ikke så progredierende som tidligere antatt.

Selv om studien ikke kunne bekrefte forskernes hypotese om at tidlig insulinbehandling ville ha gunstig effekt på hjerte- og karsykdom, var det et viktig funn at det ikke

var noen tegn til økning i slike hendelser eller høyere dødelighet ved behandling til normoglykemi med insulin glargin sammenliknet med konvensjonell behandling. Etter at ACCORD-studien ble stoppet prematurt på grunn av økt dødelighet i den intensivt behandlede gruppen (3) har flere reist tvil om verdien av intensivt blodsukkersenkende behandling ved type 2-diabetes.

Et tredje viktig funn er lik forekomst av kreft i de to gruppene. Etter at flere epidemiologiske studier kunne tyde på at bruk av insulin, særlig insulin glargin, var assosiert med en økning i kreftforekomst, er funnene i ORIGIN-studien viktige. Det var nesten 1 000 krefttilfeller blant de vel 12 000 deltakerne i løpet av seks år, og antall tilfeller var likt fordelt mellom gruppen som fikk insulin glargin og kontrollgruppen. Dette er betryggende og understreker viktigheten av å supplere kunnskapen fra epidemiologiske studier med randomiserte, kontrollerte undersøkelser.

Behandling av prediabetes

For første gang er insulinbehandling testet hos et stort antall personer som ennå ikke har utviklet type 2-diabetes. Hele 1 456 personer hadde ikke etablert diabetes, men økt fasteblodsukker eller nedsatt glukosetoleranse ved starttidspunktet. De ble randomisert til behandling med insulin glargin eller ikke-medikamentell oppfølging, og man undersøkte forekomsten av nyoppstått diabetes i de to gruppene i løpet av studien og ved glukosebelastningstest én og fire måneder etter avslutning. I løpet av hele denne perioden utviklet 30 % i insulinglarginggruppen og 35 % i kontrollgruppen manifest diabetes (relativ risiko 0,80, 95 % KI 0,64–1,00). Ettersom det fortsatt var en forskjell i diabetesforekomsten etter at den direkte blodsukkersenkende virkningen av insulin var borte, kan det tyde på at behandlingen kan ha hatt en betacellesparende effekt. Det betyr ikke at vi vil anbefale insulinbehandling av prediabetes, men det bekrefter tidligere funn ved både type 1- og type 2-diabetes som indikerer at god blodsukkerkontroll i starten av sykdommen kan beskytte betacellene.

Betyr resultatene fra ORIGIN-studien at god blodsukkerkontroll ikke bidrar til å redusere hjerte- og karsykdom ved diabetes? Nei, dette var ikke en studie der man

primært sammenliknet god mot mindre god blodsukkerkontroll. Man undersøkte god blodsukkerkontroll oppnådd med insulin glargin mot (litt mindre) god blodsukkerkontroll oppnådd med konvensjonell behandling. Forskjellen i gjennomsnittlig HbA_{1c}-nivå mellom de to gruppene var kun 0,2–0,4 prosentpoeng gjennom studieperioden.

Studieresultatene gir ikke grunn til å anbefale endring av dagens praksis for behandling av pasienter med økt risiko for hjerte- og karsykdom og lett forhøyet blodglukosenivå eller type 2-diabetes. Hvorvidt funnene også er gyldige for andre pasienter med type 2-diabetes, vet vi ikke, men det er grunn til å anta at så er tilfellet. Ved tidlig behandling til oppnådd normalt blodsukker-nivå er sykdomsprogredieringen langsommere enn antatt, sannsynligvis fordi beta-cellenes insulinproduksjon bevares lenger enn dersom blodsukkerkontrollen er mindre god de første årene med diabetes. Det kan gjøre at sykdommen blir lettere å behandle også i senere stadier. Bruk av insulin glargin i mer enn seks år er ikke forbundet med økt risiko for kreft eller hjerte- og karhendelser.

Kåre I. Birkeland

k.i.birkeland@medisin.uio.no

Kåre I. Birkeland [f. 1957] er avdelingsleder ved Avdeling for endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin ved Oslo universitetssykehus og professor II ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Han leder en forskningsgruppe som studerer årsaker til, forebygging av og behandlingseffekter ved type 2-diabetes.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han var nasjonal koordinator og medlem av den internasjonale styringsgruppen for ORIGIN-studien. Studien ble ledet fra Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada. Hovedsponsor var Sanofi-Aventis, Omacor ble levert av Pro-nova Biopharma, Norge. Oslo universitetssykehus HF mottok godtgjørelse for arbeidet med studien. Birkeland har mottatt reisestøtte og foredragshonorar fra Sanofi-Aventis, som produserer insulin glargin, og fra andre farmasøytiske firmaer som markedsfører antidiabetika i Norge.

Litteratur

1. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
2. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367: 309–18.
3. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

Mottatt 5.8. 2012, første revisjon innsendt 23.8. 2012, godkjent 13.9. 2012. Medisinsk redaktør Anne Kveim Lie.