

Metformin vid typ 2-diabetes

Stor observationell studie befäster medlet som förstahandsval – än så länge



MIKAEL RYDÉN, docent, överläkare, kliniken för endokrinologi, metabolism och diabetes, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm mikael.ryden@ki.se

Metformin är i dag förstahandspreparat vid medicinsk behandling av typ 2-diabetes. Den primärpreventiva effekten på total och kardiovaskulär mortalitet visades först i UKPDS 1998 [1]; effekterna kvarstod i den observationella uppföljningen nästan 7 år efter studiens avslut [2].

Metformin är dock behäftat med biverkningar, där laktacidosis är den mest allvarliga. Användningen är därför kontraindicerad då risken för denna komplikation är högre, t ex vid nedsatt njurfunktion (motsvarande GFR <60 ml/min) och kronisk hjärtsvikt.

Det är ännu oklart om metformin kan ha sekundärpreventiv effekt på total och/eller kardiovaskulär mortalitet vid typ 2-diabetes med etablerad kardiovaskulär sjukdom. I en nyligen publicerad internationell observationsstudie (REACH) [3] studerades patienter med känd typ 2-diabetes med etablerad kardiovaskulär sjukdom eller minst tre riskfaktorer för sådan sjukdom.

Totalt 19691 patienter ingick, och kliniska data registrerades vid inklusion och efter 2 år. Observationsgruppen delades upp i dem som behandlades med (n=7457) eller utan (n=12234) metformin; det primära effektmåttet var 2-årsmortalitet. I och med att grupperna inte var randomiserade skilde de sig åt i flera avseenden. I den efterföljande statistiska analysen justerades dock för skillnader i ålder, BMI, rökning, övrig läkemedelsanvändning och flera andra riskfaktorer.

Efter 2 år var totalmortaliteten i gruppen med metformin 6,3 procent (95 procents konfidensintervall 5,2–7,4 procent) jämfört med 9,8 procent (8,4–11,2 procent) i den utan metformin. Detta gav en justerad hazard-kvot (HR) på 0,76 (0,65–0,89 procent; $P < 0,001$). En signifikant skillnad till fördel för metformin gruppen sågs också när det gäller kardiovaskulär mortalitet (HR 0,79;

0,65–0,96 procent; $P = 0,02$) och ett kombinerat effektmått av mortalitet, hjärtinfarkt eller stroke (HR 0,88; 0,79–0,99 procent; $P = 0,04$).

Metformin användes i denna studie i relativt hög grad i fall där preparatet egentligen är kontraindicerat. Av 4585 patienter med hjärtsvikt behandlades 1428 (31,1 procent) med metformin. Den justerade hazard-kvoten för totalmortalitet i denna grupp var dock jämförbar med den i hela gruppen (HR 0,69; 0,54–0,90 procent; $P = 0,006$). Totalt 5031 patienter hade GFR 30–<60 ml/min; 1572 (31,2 procent) behandlades med metformin. Även i denna grupp sågs reducerad mortalitet i samma storleksordning (HR 0,64; 0,48–0,86 procent; $P = 0,002$). Eventuell uppkomst av laktacidosis registrerades tyvärr inte.

Svagheten med denna studie är självfallet att den är observationell i ett icke-randomiserat material, vilket gjort att studiegrupperna inte är helt jämförbara. Dessutom finns inte heller uppgifter om flera kliniskt viktiga faktorer, t ex HbA_{1c}, diabetesduration eller hur länge metformin använts före inklusion.

Det är anmärkningsvärt att man kunde notera skillnader i mortalitet efter bara 2 års uppföljning. Såsom nyligen diskuterats [4] har man i stora prospektiva randomiserade studier på upp till 5 år inte kunnat visa positiva effekter av intensiv glukossänkande behandling (med eller utan metformin) på total och/eller kardiovaskulär mortalitet hos patienter med typ 2-diabetes och etablerad makrovaskulär sjukdom.

Det indikerar att observationsgrupperna kan ha skilt sig åt i fråga om andra viktiga parametrar än metforminanvändning. Även om statistisk korrigering gjordes för flera riskfaktorer, kan man inte utesluta att t ex vissa läkemedelskombinationer åtminstone delvis skulle kunna förklara skillnaderna.

Studiens resultat tillsammans med tidigare data från UKPDS [1, 2] och metaanalyser från Cochranesamarbetet [5] befäster metformins plats som förstahandsbehandling vid typ 2-diabetes och antyder att användningen för pa-

tientgrupper där medlet för närvarande anses kontraindicerat kan komma att omprövas. Detta kräver dock randomiserade studier där effekten enligt kliniskt viktiga effektmått och incidensen av allvarliga biverkningar kan följas prospektivt.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Mikael Rydén har varit ordförande i projektgruppen bakom SBU-rapporten »Intensiv glukossänkande behandling vid diabetes« och haft föreläsningssupplett inom området diabetes och metabolism för MSD, Schering-Plough, Roche Diagnostics och Sanofi-Aventis. Han sitter i MSD:s och Sanofi-Aventis expertgrupper inom diabetes och har haft konsultuppdrag för BioVitrum.*

REFERENSER

1. 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.
2. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359:1577–89.
3. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson PW, Smith SC Jr, Goto S, et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med*. 2010;170: 1892–9.
4. Rydén M. Tuff glukossänkning nödvändig vid nypåvisad diabetes. *Läkartidningen*. 2010;107: 2810–4.
5. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD002966.

■ sammanfattat

Metformin har primärpreventiv effekt på total och kardiovaskulär mortalitet vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes; den sekundärpreventiva effekten vid längre duration och associerade kardiovaskulära riskfaktorer är oklar. En observationsstudie visar att metformin är associerat med 24 procents reduktion i totalmortalitet under 2 år. Effekten var ungefär lika stor vid känd hjärtsvikt eller njurinsufficiens, där metformin egentligen är kontraindicerat, eventuella allvarliga biverkningar registrerades dock inte. Dessa observationella data bör konfirmeras i prospektiva randomiserade studier. I nuläget befästs dock metformins roll som förstahandsbehandling vid typ 2-diabetes.