

SBU:s sammanfattning och slutsatser



SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care

SBU:s sammanfattning och slutsatser

I denna rapport granskas det vetenskapliga underlaget för intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos ned mot nära normala nivåer hos patienter med typ 1- och typ 2-diabetes. Vid diabetes finns ett samband mellan genomsnittlig blodglukosnivå mätt som HbA_{1c} och risken för diabeteskomplikationer. Det är därför naturligt att vid behandling av diabetes eftersträva en sänkning av HbA_{1c} ner till, eller nära normala nivåer. Vid typ 1-diabetes kallar vi detta för *intensiv insulinbehandling*. Vid typ 2-diabetes används flera olika typer av läkemedel varför vi här talar om *intensiv glukossänkande behandling*. Rapporten utförs på uppdrag av Socialstyrelsen såsom underlag för deras nationella riktlinjer för diabetessjukvården. SBU gör ytterligare tre rapporter inom ramen för Socialstyrelsens riktlinjearbete – patientutbildning till personer med diabetes, systematiska egna blodglukosmätningar, samt mat vid diabetes.

Slutsatser

- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes är krävande för både sjukvården och patienten men minskar risken för hjärt-kärlsjukdom och minskar kraftigt risken för skador på ögats näthinna, njurar och nerver. Risken för allvarlig hypoglykemi är ökad och utgör den viktigaste begränsande faktorn i behandlingen. Framgångsrik intensivbehandling av fler patienter skulle på sikt minska diabeteskomplikationerna. Behandlingen är kostnadseffektiv.
- ❑ Vid nyupptäckt typ 2-diabetes leder intensiv glukossänkande behandling till minskad risk för hjärt-kärlsjukdom och för allvarliga skador på ögats näthinna. Behandlingen är förhållandevis enkel och risken för biverkningar liten. Framgångsrik intensivbehandling vid nyupptäckt typ 2-diabetes skulle på sikt minska sådana komplikationer. Behandlingen är kostnadseffektiv.

- ❑ För patienter som har haft typ 2-diabetes under 5–10 år eller längre är nyttan av intensiv glukossänkande behandling inte entydigt större än riskerna och kostnadseffektiviteten är oklar. Risken för njurskador minskar något. Beträffande risken för hjärt-kärlsjukdom är studierna motsägande. Det är viktigt att individualisera behandlingsmålen för dessa patienter och balansera risken för biverkningar, som allvarlig hypoglykemi, mot risken för sena diabeteskomplikationer, vilken ökar med stigande HbA_{1c}. Det är angeläget med nya studier med ännu längre uppföljningstid för denna patientgrupp.

Evidensgraderade resultat

Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes

Mikrovaskulär sjukdom

- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes minskar risken för komplikationer från ögon, njurar och nerver (mikrovaskulär sjukdom). Den absoluta effekten är stor, cirka 2–3 färre fall per 10 patienter under sju års behandlingstid (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

Hjärt-kärlsjukdom

- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes minskar risken för hjärt-kärlsjukdom på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Risker/biverkningar

- ❑ Risken för allvarlig hypoglykemi ökar vid intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Risken ökar betydligt, cirka 3 gånger.
- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes ökar risken för viktuppgång (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕).

- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes förefaller inte påverka livskvaliteten på sex års sikt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).

Hälsoekonomi

- ❑ Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes medför låga till måttliga kostnader per QALY och är kostnadseffektiv.

Tabell 1 Sammanfattade resultat för intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes. Data baseras huvudsakligen på DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Detta innebär att den genomsnittliga uppföljningstiden varit 6–7 år.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Medelrisk i standardgrupp (min–max)	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Nya fall av allvarlig icke-proliferativ näthinnepåverkan eller värre	842 (3 RCT)	40% (35–57%)	0,43 (0,34–0,55)	22,6% färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Sekundärpreventiva studier
Nya fall av nefropati	866 (3 RCT)	11% (9–19%)	0,47 (0,29–0,77)	5,7% färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Sekundärpreventiva studier
Nya fall av nervpåverkan	1 161 (1 RCT)	13% (10–17%)	0,36 (0,24–0,55)	8,7% färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT. Primär- + sekundärpreventiva studiearmar
Hjärt-kärlsjukdom	1 441 (1 obs)	14% efter 17 år	0,43 (0,30–0,62)	7,0% färre	Begränsat ⊕⊕○○	Resultat från EDIC. Stöds av metaanalys (Stettler 2006 ^{**})
* Antal allvarliga hypoglykemier	1 441 (1 RCT)	18,7%	3,3	42 fler per 100 patientår	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT 2 studiearmar
* Antal episoder av insulinkoma eller krampanfall	1 441 (1 RCT)	5,4%	3,0	11 fler per 100 patientår	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT 2 studiearmar
* Antal patienter med BMI-ökning mer än 5 kg/m ²	1 246 (1 RCT)	8% (3–15% i intensivgrupp)	3,73 (2,81–4,97)	22% fler	Starkt ⊕⊕⊕⊕	DCCT 2 studiearmar

* Biverkningar av behandling.

** Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27-38.

EDIC = Epidemiology of diabetes interventions and complications;

KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Tabell 2 Summering av evidenstabell för intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes. Här specificeras underlaget för evidensgraderingen i rapporten. En nolla innebär att det inte funnits skäl att kritisera denna punkt. Ett minustecken med frågetecken innebär att det finns vissa brister, men att dessa inte bedömts ha tillräcklig betydelse för att sänka evidensstyrkan på det vetenskapliga underlaget. Minus 1 eller 2 innebär att evidensstyrkan nedgraderats pga brister. Plus betyder att evidensstyrkan kan höjas. Det går dock inte att nå en högre sammanlagd evidensstyrka än ⊕⊕⊕⊕ (starkt vetenskapligt underlag) eller en lägre än ⊕○○○ (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Effektmått	Antal deltagare (studier)	Studietyp	Kvalitetsbrister	Samstämmighet (homogenitet)	Överförbarhet relevans	Statistisk styrka	Publikationsbias	Effektstorlek	Sammanvägt vetenskapligt underlag
Mikrovaskulär sjukdom (skador på ögon, njurar och nerver)	Cirka 1 500 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	+1 RR <0,5	Starkt ⊕⊕⊕⊕
Hjärt-kärlsjukdom	1 441 (1)	Obs ⊕⊕○○	0	0	0	–1 <200 fall	0	+1 RR <0,5	Begränsat ⊕⊕○○
Allvarlig hypoglykemi	1 441 (1)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	+1 RR >2	Starkt ⊕⊕⊕⊕
Betydande viktuppgång BMI >5 kg/m ²	1 246 (1)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	+1 RR >2	Starkt ⊕⊕⊕⊕

Evidensgraderade resultat

Intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes

Nydiagnostiserad typ 2-diabetes

- ❑ Intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes minskar risken för hjärt-kärlsjukdom på lång sikt (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○).
- ❑ Intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes minskar risken för kliniskt betydelsefulla komplikationer från ögon (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Den absoluta effekten är liten, cirka 3 färre fall per 1 000 patientår.

Typ 2-diabetes med längre sjukdomsduration

- ❑ Effekterna av intensiv glukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom hos personer med typ 2-diabetes och längre sjukdomsduration är motsägelsefulla (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○).
- ❑ Intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes och längre sjukdomsduration minskar risken för kliniskt betydelsefulla komplikationer från njurar (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Den absoluta effekten är liten, cirka 3 färre fall per 1 000 patientår.

Risker/biverkningar

- ❑ Intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes leder till ökad risk för allvarlig hypoglykemi (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Denna risk är dock betydligt mindre än vid intensivbehandling av typ 1-diabetes och beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används.
- ❑ Intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes ökar risken för viktuppgång (starkt vetenskapligt underlag ⊕⊕⊕⊕). Storleken på denna risk varierar beroende av vilken typ av läkemedel eller kombination av läkemedel som används.

Hälsoekonomi

- ❑ Vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes medför intensiv behandling i syfte att sänka blodglukos låga till måttliga kostnader per QALY (kvalitetsjusterade levnadsår) och är kostnadseffektiv. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för intensivbehandling är dock relaterad till ålder vid insjuknande och blir högre ju äldre patienten är.
- ❑ Studier av kostnadseffektiviteten för behandling av patienter med typ 2-diabetes som haft sjukdomen under en längre tid saknas och bristen på tydligt medicinskt underlag försvårar hälsoekonomiska studier.

Tabell 3 Sammanfattande resultat av intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes. Resultaten kommer från UKPDS 33 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) och dess observationella uppföljningsstudie. Uppföljningstiden i UKPDS var 10 år och i uppföljningen därefter ytterligare 7 år.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Absolut risk i standardgrupp/ 1 000 patientår	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt/ 1 000 patientår	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Mortalitet	3 867 (1 obs)	30,3	0,87 (0,79–0,96)	3,5 färre	Begränsat ⊕⊕○○	Uppföljningsstudie
Kardiovaskulär mortalitet	Ej rapporterat					
Hjärtinfarkt (dödlig och ej dödlig)	3 867 (1 obs)	19,6	0,85 (0,74–0,97)	2,8 färre	Begränsat ⊕⊕○○	Uppföljningsstudie
Stroke	3 867 (1 obs)	6,9	0,91 (0,73–1,13)	0,6 färre	Otillräckligt ⊕○○○	Uppföljningsstudie
Retinopati (fotokoagulation)	3 867 (1 RCT)	11,0	0,74 (0,59–0,92)	3,1 färre	Starkt ⊕⊕⊕⊕	UKPDS 33
Nefropati (albumin i urin >200 µg/dag)	Ej rapporterat					
Episoder av allvarlig hypoglykemi	3 867 (1 RCT)	7	2,0	7 fler	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Ovanlig biverkan i UKPDS 33
Viktuppgång	3 867 (1 RCT)	–		3 kg i intensivgruppen	Starkt ⊕⊕⊕⊕	UKPDS 33

KI = Konfidensintervall; Obs = Observationsstudie; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Tabell 4 Summering av evidenstabell för intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes. Här specificeras underlaget för evidensgraderingen i rapporten. En nolla innebär att det inte funnits skäl att kritisera denna punkt. Ett minustecken med frågetecken innebär att det finns vissa brister, men att dessa inte bedömts ha tillräcklig betydelse för att sänka evidensstyrkan på det vetenskapliga underlaget.

Effektmått	Antal deltagare (studier)	Studietyper	Kvalitetsbrister	Samstämmighet (homogenitet)	Överförbarhet relevans	Statistisk styrka	Publikationsbias	Effektstorlek	Sammanvägt vetenskapligt underlag
Mortalitet	3 867 (1)	Observationsstudie ⊕⊕○○	–? Ej blindning	En studie	0	0	0	0	Begränsat ⊕⊕○○
Hjärtinfarkt	3 867 (1)	Observationsstudie ⊕⊕○○	0	En studie	0	0	0	0	Begränsat ⊕⊕○○
Stroke	3 867 (1)	Observationsstudie ⊕⊕○○	0	En studie	0	–1	0	0	Otillräckligt ⊕○○○
Retinopati (fotokoagulation)	3 867 (1)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	En studie	0	0	0	0	Starkt ⊕⊕⊕⊕
Nefropati (albumin i urin >200 µg/minut)	Ej rapporterat								Ej rapporterat
Allvarlig hypoglykemi	3 867 (1)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	En studie	0	0	0	0	Starkt ⊕⊕⊕⊕
Viktuppgång	3 867 (1)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	En studie	0	0	0	0	Starkt ⊕⊕⊕⊕

RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Tabell 5 Sammanfattande resultat av intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes med längre sjukdomsduration (8–11 år vid studiestart). Resultaten kommer från ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease) och VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) i den mån effektmåten rapporterats. Uppföljningstiden i dessa studier var 3,5–5,6 år.

Effektmått	Antal patienter (antal studier)	Absolut medelrisk	Relativ risk (95% KI)	Absolut effekt av intensiv-behandling under ca 5 år	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Mortalitet	23 182 (3 RCT)	7,2%	1,08 (0,88–1,32)	Säkerställd effekt saknas	Motsägande resultat	Stora välgjorda RCT
Kardiovaskulär mortalitet	23 182 (3 RCT)	3,6%	1,13 (0,79–1,62)	Säkerställd effekt saknas	Motsägande resultat	Stora välgjorda RCT
Hjärtinfarkt (ej dödlig)	23 182 (3 RCT)	4,0%	0,86 (0,75–0,98)	6 färre per 1 000 patienter	Måttligt ⊕⊕⊕○	
Stroke	23 182 (3 RCT)	2,7%	1,00 (0,86–1,17)	Ingen effekt	Begränsat ⊕⊕○○	En liten effekt ej utesluten
Retinopati (foto-koagulation)	12 681 (2 RCT)	7,4%	0,96 (0,85–1,09)	Ingen effekt	Måttligt ⊕⊕⊕○	
Nefropati (albumin i urin >200 µg/dag)	12 599 (2 RCT)	5,0%	0,77 (0,65–0,91)	13 färre per 1 000 patienter	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Episoder av allvarlig hypoglykemi	23 182 (3 RCT)	3,2%	2,9 (2,4–3,5)	2 fler per 100 patienter per år	Starkt ⊕⊕⊕⊕	
Viktuppgång	23 182 (3 RCT)			1 till 4 kg i genomsnitt i studierna	Starkt ⊕⊕⊕⊕	Beroende av intervention

KI = Konfidensintervall; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Tabell 6 Summering av evidensstabell för intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes med längre sjukdomsduration. Här specificeras underlaget för evidensgraderingen i rapporten. En nolla innebär att det inte funnits skäl att kritisera denna punkt. Ett minustecken med frågetecken innebär att det finns vissa brister, men att dessa inte bedömts ha tillräcklig betydelse för att sänka evidensstyrkan på det vetenskapliga underlaget. Minus 1 eller 2 innebär att evidensstyrkan nedgraderats pga brister. Plus betyder att evidensstyrkan kan höjas. Det går dock inte att nå en högre sammanlagd evidensstyrka än ⊕⊕⊕⊕ (starkt vetenskapligt underlag) eller en lägre än ⊕○○○ (otillräckligt vetenskapligt underlag).

Effektmått	Antal deltagare (studier)	Studietyper	Kvalitetsbrister	Samstämmighet (homogenitet)	Överförbarhet relevans	Statistisk styrka	Publikationsbias	Effektstorlek	Sammanvägt vetenskapligt underlag
Total mortalitet	23 182 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	Motsägande	0	0	0	0	Motsägande
Hjärtinfarkt (ej dödlig)	23 182 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	–?	–?	–?	0	0	Måttligt starkt* ⊕⊕⊕○
Stroke	23 182 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	–2	0	0	Begränsat ⊕⊕○○
Retinopati fotokoagulation	12 681 (2)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	–1	0	0	Måttligt starkt ⊕⊕⊕○
Nefropati (albumin i urin >200 µg/minut)	12 599 (2)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	0	Starkt ⊕⊕⊕⊕
Episoder av allvarlig hypoglykemi	23 182 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	0	0	0	0	+1	Starkt ⊕⊕⊕⊕ Risken är beroende av intervention
Signifikant viktuppgång jämfört med kontrollgrupp	23 182 (3)	RCT ⊕⊕⊕⊕	–? Ej blindning	–? Mindre i ADVANCE	0	0	0	0	Starkt ⊕⊕⊕⊕ Beroende av intervention

* Flera frågetecken har i detta fall sammanvägts till –1.

ADVANCE = Action in diabetes and vascular disease: Preterax and diamicron modified controlled evaluation; RCT = Randomiserad kontrollerad undersökning

Bakgrund och syfte

Hos en person utan diabetes regleras blodglukos med hjälp av ett intrikat samspel i kroppen. Denna reglering är så förfinad att glukosnivåerna i blodet är förhållandevis konstanta vare sig man dricker läskedryck eller svälter. Allra viktigast i detta samspel är det glukossänkande hormonet insulin från bukspottkörteln, men en mängd andra hormoner och faktorer är inblandade. Vid diabetes är denna samverkan dock satt ur spel.

Faktaruta 1 Typ 1-diabetes.

Typ 1-diabetes utgör 10–15 procent av all diabetes.

Vid typ 1-diabetes har kroppens egen insulinproduktion helt eller nästan helt upphört. Kroppens immunsystem förstör de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln, vilket på sikt leder till total insulinbrist och livslång insulinbehandling.

Behandling av typ 1-diabetes utgörs i första hand av insulin givet i flerdos alternativt med hjälp av insulinpump. Insulinbehandlingen vid typ 1-diabetes kräver frekventa egna mätningar för att styra blodglukosnivåerna och undvika hypoglykemi. Det behövs också regelbundenhet beträffande måltidsordning och övriga levnadsvanor. Regelbunden motion förordas.

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer.

Faktaruta 2 Typ 2-diabetes.

Typ 2-diabetes utgör 80–90 procent av all diabetes.

Typ 2-diabetes är en sjukdom som vanligen debuterar efter 40 års ålder och den är starkt associerad med övervikt/fetma.

Ärftlighet, övervikt och bristande fysisk aktivitet samverkar i utvecklingen av sjukdomen.

Vid typ 2-diabetes är känsligheten för insulin i bl a muskel- och fettceller nedsatt (insulinresistens), vilket leder till ett ökat behov av insulin. Med tiden räcker inte den egna insulinproduktionen till för kroppens behov och man utvecklar då diabetes.

Grunden i behandlingen är att minska insulinresistensen. För att åstadkomma detta krävs livsstilsåtgärder som ökad fysisk aktivitet och kostförändringar. Om dessa livsstilsförändringar inte räcker för att upprätthålla bra blodglukosnivåer används läkemedel i tablettform och/eller insulin.

Eftersom typ 2-diabetes är en progressiv sjukdom kommer de flesta personer efter cirka 10 års behandling att behöva insulininjektioner.

Det övergripande målet för behandling av diabetes är att med bibehållen hög livskvalitet förhindra akuta och långsiktiga komplikationer.

Vid diabetes finns ett samband mellan genomsnittlig blodglukosnivå mätt som HbA_{1c} och risken för diabeteskomplikationer. Denna risk är stor vid högt HbA_{1c} (framför allt vid HbA_{1c} över 9 procent, se Faktaruta 3). Det är därför naturligt att vid behandling av diabetes eftersträva en sänkning av HbA_{1c} ner till nivåer nära 5 procent, vilket utgör den övre gränsen för normalvärdet. Vid typ 1-diabetes kallar vi detta för intensiv insulinbehandling. Vid typ 2-diabetes används flera olika typer av läkemedel varför vi här talar om intensiv glukossänkande behandling. Rent praktiskt har det emellertid visat sig vara svårt att nå detta högt uppställda mål annat än för patienter tidigt i förloppet av sjukdomen. Hos patienter med relativt nydiagnostiserad diabetes fungerar kroppens

egna reglermekanismer fortfarande i viss mån och de kan ha en viss kvarvarande insulinproduktion. Dessvärre minskar insulinproduktionen med tiden vid diabetes och det krävs fler läkemedel och/eller högre insulindoser, för att uppnå låga blodglukosnivåer. I och med att blodglukosnivåerna hålls nere, till stor del av läkemedel respektive injicerat insulin, har inte kroppen samma möjlighet att själv reglera dem. Detta innebär att risken för episoder av mycket låga blodglukosnivåer och så kallat ”svängande” blodglukos ökar ju längre man haft diabetes. Svängande blodglukos innebär att värdena under samma dygn pendlar mellan att vara mycket låga (se Faktaruta 4) och mycket höga vilket framför allt är ett problem vid typ 1-diabetes.

Faktaruta 3 Vad är HbA_{1c}?

HbA_{1c} är molekyler av det röda blodfärgämnet hemoglobin till vilket glukos bundit sig.

Beroende på blodglukosnivå bildas varierande mängd HbA_{1c} under hela den röda blodkroppens livstid på 120 dygn och återspeglar därigenom genomsnittlig blodglukosnivå.

HbA_{1c} visar med störst precision de föregående 4–6 veckornas glukoskontroll.

HbA_{1c} är det viktigaste måttet på långsiktig genomsnittlig glukoskontroll och mäts vanligen vid varje mottagningskontroll av diabetes.

HbA_{1c} uttrycks i procent HbA_{1c} av den totala hemoglobinmängden i blodet och har en övre gräns för normalområdet på 5,0 procent.

En procentenhets förändring av HbA_{1c} motsvarar cirka 1,6 mmol/L förändring av medelblodglukos under dygnet.

Faktaruta 4 Definitioner av hypoglykemi.

Symtomgivande hypoglykemi ger upphov till symtom som svettning, hjärtklappning, tremor, hungerkänslor eller tecken på glukosbrist i centrala nervsystemet som t ex koncentrationssvårigheter, trötthet, nedstämdhet, irritation.

Allvarlig hypoglykemi definieras i de flesta kliniska studier som hypoglykemi (för lågt blodglukos) av en svårighetsgrad som kräver hjälp av utomstående person (t ex anhörig, sjukvårdspersonal etc). Den allvarligaste formen innebär att patienten blir medvetslös. Då behövs som regel injektion av glukos. I mycket sällsynta fall av långvarig djup hypoglykemi med medvetslöshet kan patienten utveckla bestående hjärnskador. I mycket svåra fall är tillståndet potentiellt livshotande.

Typ 1-diabetes och typ 2-diabetes är två olika sjukdomar som har helt olika orsaker och förlopp (se Faktaruta 1 och 2). Cirka 330 000 personer i Sverige har diabetes. Gemensamt är förekomst av förhöjda blodglukosnivåer och med tiden utveckling av diabeteskomplikationer. De vanligaste komplikationerna vid typ 1-diabetes beror på skador i de små kärlen (kapillärerna) i näthinna, njurar och nerver. Följden kan bli nedsatt syn, nedsatt njurfunktion och nedsatt nervfunktion vilka sammanfattas under termen mikrovaskulära komplikationer. I sin mest allvarliga form kan dessa leda till blindhet, svår njursvikt och fotsår/ amputation. Vid typ 2-diabetes är hjärt-kärlsjukdom (t ex hjärtinfarkt, stroke och nedsatt cirkulation i benen) vanligare och utgör ett betydligt större problem.

Behandling av framför allt typ 2-diabetes riktas mot ett flertal riskfaktorer såsom förhöjt blodglukos, högt blodtryck, blodfettrubbningar, övervikt samt rökning. Det vetenskapliga underlaget är starkt för att förbättrad behandling av högt blodtryck och blodfettrubbningar medför minskad risk för mikrovaskulära komplikationer och hjärt-kärlsjukdom vid typ 2-diabetes.

Generellt sett är det svårare att normalisera förhöjda blodglukosvärden än att optimera blodtryck och blodfetter. Behandling av höga blodglukosnivåer medför behov även av förändrade levnadsvanor såväl som läkemedelsbehandling. Läkemedelsbehandling med avsikt att sänka blodglukos är dessutom mer komplicerad och medför större risk för allvarliga biverkningar (t ex allvarlig hypoglykemi) än vid behandling av exempelvis högt blodtryck. Det gäller framför allt då man försöker sänka blodglukos till låga eller nära normala nivåer såsom är fallet vid det man kallar *intensiv glukossänkande behandling*. Effekterna av förbättrad glukoskontroll är inte studerade i lika stor omfattning som de av blodtrycksbehandling respektive behandling av blodfettrubbningar. Det finns därför anledning att studera det vetenskapliga underlaget avseende intensiv glukossänkande behandling vid diabetes.

Avgränsningar

Rapporten är inriktad mot intensiv glukossänkande behandling vid både typ 1-diabetes och typ 2-diabetes hos vuxna patienter.

Frågor

- Medför en tydlig sänkning av blodglukoskontrollen med hjälp av intensiv läkemedelsbehandling vid typ 1- och typ 2-diabetes minskad risk för mikrovaskulära komplikationer och hjärt-kärlsjukdom?
- Finns det en ökad risk för biverkningar såsom allvarlig hypoglykemi och betydande viktuppgång?
- Hur påverkas livskvaliteten?
- Är behandlingarna kostnadseffektiva?

Metod

SBU har en noggrann och systematisk metodik där all relevant litteratur söks i relevanta databaser för den fråga som studeras. Varje inkluderad studie kvalitetsgranskas och tabelleras. Resultaten evidensgraderas och

utvärderingen ska omfatta såväl medicinska som ekonomiska, sociala och etiska perspektiv.

Faktaruta 5 Studiekvalitet och evidensstyrka.

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-respons samband.

Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

Slutsatser

I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

Typ 1-diabetes

Fyra randomiserade studier med totalt 1 657 patienter inkluderades: DCCT – Diabetes Control and Complications Trial, SDIS – Stockholm Diabetes Intervention Study, Verillo och MCSG – Microalbuminurea Collaborative Study Group. De två största studierna DCCT (1 441 deltagare) och SDIS (102 deltagare) bedömdes ha hög studiekvalitet och de övriga två medelhög. Den genomsnittliga uppföljningstiden i studierna var knappt 7 år.

DCCT är en mycket stor studie, som ensam står för den absoluta merparten av det vetenskapliga underlaget. Studien var på sätt och vis två studier eftersom patienterna från början delades upp i två studie-
armar – de som hade haft diabetes under maximalt 5 år och var helt utan komplikationer respektive de som hade haft diabetes under mer än 5 år och/eller hade milda komplikationer. Resultaten i båda dessa två studiearmar var dock mycket lika. Risken för utveckling av betydelsefulla skador på ögon, nerver och njurar var i intensivgrupperna mycket lägre än i kontrollgrupperna. Man bör dock beakta att intensiv insulinbehandling medförde en mycket större risk för allvarlig hypoglykemi och insulinkoma samt viktökning jämfört med standardbehandlingen i kontrollgrupperna. Resultaten av DCCT som publicerades 1993 var mycket tydliga och stöddes av den samtida så kallade Stockholmsstudien, SDIS (se Tabell 1). I samband med avslut av dessa två studier erbjöds samtliga deltagare att fortsätta sin uppföljning i observationsstudier och den absoluta majoriteten accepterade. Samtliga deltagare erbjöds då intensiv insulinbehandling, som i och med publiceringen av DCCT blev allmän praxis vid typ 1-diabetes. Dessa observationsstudier visade på ännu större vinster i de tidigare intensivbehandlingsgrupperna jämfört med kontrollgrupperna.

Sammanfattningsvis är patientnyttan vid intensiv insulinbehandling i form av minskad förekomst av diabeteskomplikationer större än de ökade risker för biverkningar som behandlingen medför (främst allvarlig hypoglykemi och betydande viktuppgång). Man bör dock beakta att inte alla patienter kan klara en ”tuff” intensiv insulinbehandling, som ställer stora krav på patienten i form av täta egna blodglukosmätningar, samt regelbundna och sunda levnadsvanor.

Typ 2-diabetes

De fyra randomiserade studier som inkluderats innefattar mellan cirka 1 800 och drygt 11 000 patienter som följts under upp till 10 år, se Tabell 7.

Tabell 7 Viktiga karakteristika för de inkluderade studierna.

Mått	UKPDS (33 och 34) 1998	ACCORD 2008	ADVANCE 2008	VADT 2008
n	4 209	10 251	11 141	1 791
Uppföljningstid (år)	10 plus ytterligare 7*	3,5	5	5,6
Ålder vid inklusion (år)	53	62	66	60
Duration (år)	Nydiagnostiserad	10	8	11
BMI (kg/m ²)	28	32	28	31
HbA _{1c} vid studiestart (%)	7,1	8,3	7,5	9,4
Hjärt-kärlsjukdom (%)	–	35	32	40
Mikrovaskulära komplikationer (%)	36	–	27	62

* Observationell uppföljning där skillnaden i HbA_{1c} mellan grupperna var borta inom ett år efter start.

Vid tolkning av resultaten har vi beaktat att UKPDS skiljer sig avsevärt från övriga studier med avseende på ett antal komponenter. De viktigaste av dessa är sannolikt: enbart inklusion av patienter med nydiagnostiserad diabetes, avsaknad av mål-HbA_{1c}, sparsam behandling av övriga riskfaktorer, användning av enbart äldre glukossänkande läkemedel (studien påbörjades 1977) samt en mycket lång uppföljningstid. I UKPDS fick man initialt en sänkning av HbA_{1c}-nivåerna, men under studiens gång steg HbA_{1c} i båda grupperna till nivåer som var högre än de var vid studiens start, dvs innan den intensiva glukossänkande behandlingen påbörjades. UKPDS skiljer sig så pass mycket från de övriga studierna att den inte inkluderats i våra metaanalyser, som

enbart omfattar data från ACCORD, ADVANCE och VADT. Data från UKPDS har dock för fullständighetens skull redovisats visuellt i metaanalyserna.

Effekter av intensiv glukossänkande behandling på mikrovaskulära komplikationer

I både UKPDS och ADVANCE fann man en minskad risk för mikrovaskulära komplikationer, retinopati i UKPDS respektive nefropati i ADVANCE. Effekten var dock relativt liten och motsvarade cirka 3 fall per 100 patienter under studiens 10 år. I VADT sågs ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan grupperna men studien hade inte heller tillräcklig statistisk styrka. Från ACCORD har mikrovaskulära data ännu ej presenterats.

Effekter av intensiv glukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom

I UKPDS sågs en minskning av antalet hjärtinfarkter motsvarande 7 fall per 1 000 patientår endast i en subgrupp av patienter med fetma som behandlades med metformin. I övrigt sågs inga statistiskt säkerställda effekter av intensivbehandling på hjärt-kärlsjukdom. Emellertid fann man i den observationella uppföljningsstudien cirka 7 år efter studiens avslut en minskad total mortalitet och färre antal hjärtinfarkter i intensivgrupperna (i såväl metformin som i de SU/insulinbehandlade grupperna) jämfört med kontrollgruppen.

I ADVANCE och VADT sågs ingen signifikant effekt av intensiv glukossänkande behandling på hjärt-kärlsjukdom medan ACCORD avbröts cirka 1,5 år i förtid pga en ökad totalmortalitet motsvarande cirka 11 fall per 1 000 patienter under de 3,5 år studien pågick. I våra metaanalyser inkluderande dessa tre studier ses ingen signifikant effekt varken på total dödlighet eller död i hjärt-kärlsjukdom. Dock ser man en signifikant minskning av antalet hjärtinfarkter. Ett observationer är att typ av hjärtinfarkt rapporterats olika i studierna.

Biverkningar av intensiv glukossänkande behandling

I UKPDS gick intensivgruppen upp cirka 3 kg mer än kontrollgruppen under studiens tio år. I de tre senare studierna går resultaten isär: I ADVANCE sågs ingen betydande viktuppgång, men i ACCORD

och VADT sågs en tydligt större genomsnittlig viktuppgång i intensivgrupperna jämfört med kontrollgrupperna (3 respektive 4 kg). Risken för allvarlig hypoglykemi var också ökad i intensivgrupperna i dessa två studier, dock inte alls i samma omfattning som vid typ 1-diabetes.

Hälsoekonomi

Studierna talar för att intensivbehandling i syfte att sänka blodglukos medför låga till måttliga kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår och därmed är kostnadseffektivt vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för intensivbehandling är relaterad till ålder vid insjuknande och blir högre ju äldre patienten är.

Studier av kostnadseffektiviteten för behandling av patienter med typ 2-diabetes som haft sjukdomen under en längre tid saknas och bristen på tydligt medicinskt underlag försvårar hälsoekonomiska studier.

Etiska och sociala aspekter

Patienten bör ges maximal möjlighet till delaktighet vid beslut rörande den egna behandlingen. Där det vetenskapliga faktaunderlaget är någorlunda tydligt – intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes – bör vårdpersonalen säkerställa villkoren för ett informerat beslut för patienten. Om dessa villkor är uppfyllda bör patientens beslut respekteras.

När det vetenskapliga underlaget är mer oklart och svårtillämpbart – intensiv glukossänkande behandling vid typ 2-diabetes – bör likaså villkoren för informerat beslut säkerställas. Därför är det viktigt för vårdpersonalen att avväga sin grad av påverkan på beslutet. De bör vara medvetna om att ju större grad av påverkan de utövar, desto större ansvar läggs på dem själva vad gäller konsekvenser av beslutet att genomföra eller inte genomföra behandlingen.

Konsekvensanalys

Typ 1-diabetes

Intensiv insulinbehandling vid typ 1-diabetes medför en minskad risk för komplikationer från ögon, njurar och nerver samt minskad risk för hjärt-kärlsjukdom. Ju längre patienten har otillfredsställande genomsnittliga blodglukosnivåer, desto större är risken för att utveckla allvarliga diabeteskomplikationer på sikt. Det är också som regel lättare att bibehålla goda genomsnittliga blodglukosnivåer tidigt i förloppet även vid typ 1-diabetes. Allt detta talar för att intensiv insulinbehandling ska inledas så snart som möjligt efter diagnostillfället. Eftersom risken för diabeteskomplikationer minskar med sjunkande HbA_{1c} bör man eftersträva ett så lågt HbA_{1c} som möjligt samtidigt som man beaktar riskerna för allvarlig hypoglykemi. Ett rimligt riktvärde att eftersträva enligt de studier som granskats är HbA_{1c} cirka 6,0 procent (Mono-S). Detta mål kan behöva justeras framför allt med hänsyn till risken för allvarlig hypoglykemi. Bästa möjliga HbA_{1c}-värde varierar beroende på flera faktorer och behöver anpassas för den enskilda patienten. En ganska stor andel av patienterna kommer dock inte att kunna uppnå detta riktvärde av olika skäl. I klinisk praxis förefaller värdena att ligga högre och av diabetesregistret framgår att cirka hälften av personer med diabetesdebut före 30 års ålder har HbA_{1c} över 7 procent.

Intensiv insulinbehandling är krävande för patienten, och medför för de flesta patienter att de måste anpassa livsföringen för att optimera faktorer som kost, motion, sömn, stress, medicinering m m. För att möjliggöra en intensiv insulinbehandling behövs också betydande stöd från sjukvården i form av mediciner, utbildningsinsatser, utrustning för egna mätningar av blodglukos m m. Intensiv insulinbehandling medför behov av regelbundna återbesök med adekvata tidsintervall och möjlighet till snabb kontakt bl a för att justera insulindoser och diskutera olika typer av problem som kan uppstå.

För intensiv insulinbehandling behövs resurser som möjliggör ett adekvat omhändertagande av de patienter som är lämpliga. Detta kan leda till ökade kostnader för samhället på kort sikt.

Typ 2-diabetes

Intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes minskar risken för näthinneförändringar. Efter mycket lång uppföljningstid ses även en minskad risk för hjärt-kärlrelaterade händelser. Intensiv glukossänkande behandling vid nydiagnostiserad typ 2-diabetes är förhållandevis okomplicerad, förenad med få biverkningar och är kostnadseffektiv. Det är svårt att i UKPDS finna stöd för tydliga riktvärden för HbA_{1c}. I internationella riktlinjer föreslås riktvärden kring <5,5–6,0 procent (omräknat till Mono-S). Intensiv glukossänkande behandling medför behov av patientutbildningsinsatser och regelbundna återbesök med adekvata tidsintervall.

Även vid typ 2-diabetes med längre duration är intensiv glukossänkande behandling förenad med viss minskad risk för nefropati. Riktigt höga HbA_{1c} är skadliga och bör undvikas. Effekterna på hjärt-kärlsjukdom är i studierna motstridiga. Visserligen rapporteras en minskad risk för icke-dödlig hjärtinfarkt i intensivgrupperna men risken för död var ökad i en stor studie (ACCORD). Detta försvårar bedömningen av förhållandet mellan nytta och risk. Kostnadseffektiviteten är därför oklar. Intensiv glukossänkande behandling i syfte att uppnå låga HbA_{1c} efter många år med typ 2-diabetes är komplicerad. Som regel behövs behandling med flera olika läkemedel i kombination. Trots detta kan det vara mycket svårt att uppnå lågt satta målvärden för HbA_{1c}. Risken för biverkningar, framför allt allvarliga hypoglykemier ökar med antalet år man haft diabetes. Dessa faktorer kan leda till att man i rekommendationer i högre grad individualiserar behandlingsmålen till patienter med typ 2-diabetes vid lång sjukdomsduration och/eller hjärt-kärlsjukdom och accepterar mindre strikta målvärden än som tidigare rekommenderats. Detta kan behöva beaktas för denna patientgrupp ifall vårdgivarens ersättning kopplas till uppnått HbA_{1c} rapporterat i kvalitetsregister. Kunskapsläget beträffande effekter på lång sikt kan förändras om patienterna som deltagit i de stora studierna ACCORD, ADVANCE och VADT kan fortsätta att följas upp under en lång tid även efter det att de randomiserade studierna avslutats.

Kunskapsluckor

Angelägna forskningsfrågor

Typ 1-diabetes

1. Hur påverkar intensiv insulinbehandling risken för hjärt-kärlsjukdom samt skador på ögats näthinna, njurar, nerver hos patienter som har haft typ 1-diabetes under lång tid, respektive hos patienter som redan har sådana skador?
2. Vilken nivå av HbA_{1c} är optimal i olika patientgrupper, med tanke på balansen mellan nytta och risk?
3. Hur ska patientens förmåga och motivation att bedriva intensiv insulinbehandling understödjas och utvecklas?

Typ 2-diabetes

1. Hur påverkar intensiv glukossänkande behandling där HbA_{1c} bibehållits lågt under lång tid (10 år eller längre) risken för diabeteskomplikationer och hjärt-kärlsjukdom?
2. Hur påverkas förekomst och grad av långsiktiga komplikationer av den intensiva glukossänkande behandlingen i studierna ADVANCE, ACCORD och VADT?
3. Hur ska patientens förmåga och motivation att bedriva intensiv glukossänkande behandling understödjas och utvecklas?
4. Föreligger skillnader i förekomst av hjärt-kärlsjukdom, mikrovasikulära komplikationer och biverkningar vid olika läkemedelskombinationer?
5. Vilken nivå av HbA_{1c} är optimal i olika patientgrupper, med tanke på balansen mellan nytta och risk?

Målgrupper

Rapporten är avsedd som underlag för Socialstyrelsens riktlinjer angående diabetes. Den riktar sig till sjukvårdspersonal med ansvar för personer med diabetes samt sjukvårdspolitiker och administratörer i beslutsfattande ställning.